

В. А. ТОМЧУК, В. А. ГРИЩЕНКО

ЛІПІДИ ТА ЕНТЕРОПАТОЛОГІЯ ТЕЛЯТ

Київ-2016

УДК 577.115+619:616.3:636.2

ББК 28.072

Т 56

Автори:

Томчук В. А., доктор ветеринарних наук, професор, академік Академії наук вищої освіти України

Грищенко В. А., доктор ветеринарних наук, професор, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки

Рецензенти:

С. П. Весельський, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник (Київський національний університет імені Тараса Шевченка)

С. А. Ткачук, доктор ветеринарних наук, професор, академік академії наук вищої освіти України (Національний університет біоресурсів і природокористування України)

*Рекомендована до друку Вченою радою Національного університету біоресурсів і природокористування України
(протокол № 5 від 23 листопада 2016 р.)*

Томчук В. А.

Т 56 Ліпіди та ентеропатологія телят: монографія / В. А. Томчук, В. А. Грищенко. – К.: ЦП «Компринт», 2016. – 507 с.

ISBN

У монографії висвітлено результати сучасних досліджень щодо особливостей порушень обміну ліпідів і структурно-функціональні зміни облямівкових ентероцитів тонкої кишки при експериментальній та спонтанній ентеропатології у новонароджених телят, необхідність їхньої корекції та ефективність застосування ентеросорбентів і фосфоліпідів молока у формі ліпосомальної біологічно активної добавки «FLP-MD» з протизапальними, антиоксидантними та репаративними властивостями.

Для фахівців у галузі клінічної біохімії, клінічної діагностики, фізіології і патофізіології, терапії, морфології та фармакології, практичних лікарів ветеринарної медицини, а також для магістрантів, аспірантів і докторантів, науковців НДІ, науково-педагогічних працівників вищих навчальних закладів медико-біологічного профілю.

ISBN

УДК 577.115+619:616.3:636.2

ББК 28.072

© В. А. Томчук,

В. А. Грищенко, 2016

© НУБіП України, 2016

ПЕРЕМОВА

Важливим питанням сучасного стану тваринницької галузі є збереження поголів'я молодняку тварин та їхніх продуктивних якостей, найінтенсивніше формування яких відбувається в ранній постнатальний період життя. Прикладне значення цих досліджень підтверджується високим відсотком випадків захворювання молодняку тварин різних видів на ентеропатологію. Відомо, що хворіє 60–90 % новонароджених, із них гине від 15 до 50 % [1].

Численні дослідження співробітників Національного університету біоресурсів і природокористування України (НУБіП України), проведені під керівництвом академіка НААН та НАН України Д. О. Мельничука доводять, що метаболічний статус організму новонароджених тварин відрізняє значна лабільність біохімічних показників, яка пов'язана з нормалізацією кислотно-лужного стану (КЛС), генетично детермінованим процесом заміни фетального типу протеїнів крові на дорослий, формуванням унікального природного явища – колострального імунітету за ендцитозно-піноцитозним механізмом засвоєння нативних імуноглобулінів молозива у шлунково-кишковому тракті та з цілою низкою особливостей морфо-функціонального стану структурних елементів епітеліальних клітин слизової оболонки кишечника і, передусім, їхніх мембран [2–7].

Виникнення диспепсії в цей “критичний” період значно порушує становлення адаптаційних змін з боку травного каналу та інших органів і систем у новонароджених. У цих тварин відмічаються суттєві розлади метаболізму в період їхнього клінічного видужування. Це свідчить про глибокі порушення обмінних процесів на клітинному рівні, що корелює з інтенсивністю відновлення структурно-функціонального стану клітинних мембран.

Інтенсивність відновлення внутрішньоклітинного гомеостазу при розвитку патології суттєво залежить від тривалості дії патогенного чинника й

адаптаційних можливостей організму, що в значній мірі визначається ступенем ураження плазмолемі і внутрішньоклітинних мембран. Результати клінічних і експериментальних досліджень доводять ключову роль ліпідного бішару мембран у розвитку тяжких захворювань печінки, серцево-судинної та нервової систем, порушенні численних функцій клітин крові, епітелію та інших [8–12].

Основними структурними компонентами ліпідного бішару клітинних мембран, як відомо, є фосфоліпіди (ФЛ, до 65 %) [13]. Таким чином, функціонування зовнішніх і внутрішніх мембранних систем залежить від цілісності їхніх фосфоліпідних структур. Отже, повноцінність перебігу процесів метаболізму в клітинах та їхнє порушення за розвитку патології визначається структурно-функціональним станом мембранних систем.

Значний і різноманітний арсенал сучасних лікувально-профілактичних засобів не завжди ефективний при лікуванні хворих на ентеропатологію новонароджених тварин, що пояснюється відсутністю в терапевтичних схемах засобів репаративної дії. В той же час відновлення процесів обміну речовин і структурно-функціонального стану епітеліальних клітин слизової оболонки кишечника не завершується і через три тижні після клінічного видужування новонароджених телят [Любецька Т. В., 2000; Грищенко В. А., 2006]. Це створює проблему неодноразових рецидивів ентеропатології у клінічно здорових телят, розвиток цілої низки ускладнень з боку інших органів і систем (бронхопневмонії, нефрити тощо), зниження резистентного стану організму та продуктивних якостей у тварин, які перехворіли на диспепсію.

Основним джерелом ФЛ для відновлення ліпідної структури клітинних мембран у ранній постнатальний період життя тварин є молозиво/молоко. Враховуючи те, що зазначені сполуки виконують не лише структурну роль, але й стимулюють біологічну активність переважної більшості рецепторів клітинних мембран, активують мембранозв'язані ензими, регулюють численні метаболічні процеси між внутрішньо- і міжклітинним середовищем, а також впливають на імунні реакції на клітинному рівні [12, 14], виникла ідея

щодо створення біологічно активної добавки репаративної дії на основі природних ФЛ, доступною сировиною для отримання яких є маслянка (побічний продукт переробки молока на масло). Співробітниками кафедри розроблено спосіб виділення ФЛ із мембран жирових глобул маслянки [15] та капсульна і ліпосомальна форми біологічно активної добавки (БАД) «FLP-MD» на основі ФЛ молока (пат. на винахід № 78306 (2007) і № 86516 (2009)). Важливо, що за своїм якісним і кількісним спектром вони відповідають структурі плазмолемі клітин, особливо епітеліоцитів печінки та кишечника [16].

У монографії представлено результати дослідження порушень обміну ліпідів, взаємопов'язаних із дезорганізацією структурно-функціонального стану клітинних мембран ентероцитів і гепатоцитів, які зазнають ушкодження при розвитку диспепсії у новонароджених телят; коригувального ефекту ентеросорбентів у відношенні ліпідного спектра цільної крові/сироватки/плазми та клітин крові (Томчук В. А., пат. № 22108 і № 22109 (2007) та особливостей перебігу репаративних процесів у період клінічного видужування тварин одночасно з випробуванням репаративної ефективності комплексної схеми застосування ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» на основі ФЛ молока (Грищенко В. А., 2006). Відновлювальні властивості ФЛ молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD», у т. ч. щодо показників обміну ліпідів, підтверджено і на моделі експериментальної ентеропатології, яка також є авторською розробкою (пат. на винахід № 80768 (2007) і № 83904 (2008)).

Автори висловлюють щирю вдячність науковому консультанту – доктору біологічних наук; академіку НАН України та НААН; професору; Герою України; Заслуженому діячеві науки і техніки України, лауреату Державної премії України в галузі науки і техніки Мельничуку Дмитру Олексійовичу, а також співробітникам кафедри і рецензентам цієї монографії.

**Віктор Томчук,
Вікторія Грищенко**

ГЛАВА I

МЕТАБОЛІЗМ ЛІПІДІВ ТА ЙОГО КОРИГУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ЕНТЕРОСОРБЕНТІВ ПРИ ЕНТЕРОПАТОЛОГІЇ ТЕЛЯТ

Вивчення молекулярних механізмів постнатальної адаптації новонароджених тварин є однією з найактуальніших проблем у галузі ветеринарної біохімії. Відомо, що метаболічні процеси у тканинах новонароджених телят мають низку характерних особливостей [1–9]. Так, встановлено, що на ранніх етапах постнатального розвитку в тканинах тварин порушується обмін білків і вуглеводів, змінюється активність ензимів, посилюються процеси пероксидного окиснення ліпідів, що є передумовою виникнення гіпоксії, розвитку метаболічного ацидозу та гострих шлунково-кишкових хвороб поліетіологічної природи [10–17].

Розвиток ентеропатології у новонароджених проявляється глибокими морфофункціональними змінами в епітелії слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Вихідним моментом у розвитку патології травної системи є руйнування під впливом шкідливих чинників захисного мукоглікопротеїнового шару та ушкодження мембран гастроентероцитів. За альтераційними змінами в слизовій оболонці виникають судинні розлади та ексудація, а пізніше – проліферація. З розвитком запалення порушуються структура мембран, секреторна, моторна, всмоктувальна і екскреторна функції органів травлення, виявляється інтоксикація організму, зокрема недоокисненими продуктами незавершеного метаболізму ліпідів [2, 18, 19].

На даний час практично відсутні дослідження, які б повною мірою характеризували участь ліпідів та їх похідних у патогенезі цих захворювань. Ліпіди відіграють важливу структурну, енергетичну й регуляторну роль у клітині та в усьому організмі. Враховуючи поліфункціональну роль цих сполук у процесах травлення, можна припустити, що комплексне

дослідження проблеми матиме важливе фундаментальне і прикладне значення під час лікування тварин зі шлунково-кишковою патологією.

Сьогодні при розробці терапевтичних заходів слід застосовувати принципово нові лікарські засоби сорбційно-детоксикаційної дії. Високу ефективність під час лікування тварин, хворих на диспепсію, виявляють ентеросорбенти «Ентеросгель» і «Полісорб», однак механізми їх дії вивчені недостатньо.

1.1. Терапія новонароджених телят при ентеропатології

1.1.1. Причини порушення травлення та метаболічного статусу організму в новонароджених телят. Захворювання новонароджених телят, що перебігають з ознаками діареї мають різну етіологію. Не дивлячись на наявність різних етіологічних факторів цих захворювань, багато з них мають спільний симптомокомплекс (діарею, дегідратацію та інтоксикацію). З незаразної патології у телят частіше за все реєструють гострі розлади травлення, що мають назву диспепсія. В іноземній літературі це захворювання також носить назву "діарея новонароджених".

Більшість авторів [20–26], що вивчали причини виникнення цього захворювання, вказують на ряд факторів, які сприяють виникненню диспепсії новонароджених телят. До цих факторів відносять: несприятливі умови внутрішньоутробного розвитку плода (аліментарно-дефіцитні фактори), які призводять до народження слабкого нежиттєздатного приплоду; неповноцінність батьківських статевих клітин (спадкові фактори); дія стресових факторів на організм матері і плід; порушення процесів травлення та всмоктування в травному каналі; умовно-патогенна та патогенна мікрофлора, а також віруси, що уражають травний канал та ін.

Більшість дослідників відводять суттєву роль аліментарно-дефіцитним факторам в етіології диспепсії новонароджених телят, які призводять до порушення фізіологічних функцій не тільки тільних корів, а й народжуваного молодняку [27–30]. Згодом багато авторів підтвердили тісний взаємозв'язок порушень білкового, вуглеводного, жирового та вітамінно-мінерального обмінів у корів-матерів з народженням приплоду, який має низьку масу тіла, резистентність і, як правило, хворіє на гострі розлади травлення [22, 31].

Оскільки організм плода під час внутрішньоутробного розвитку має тісний зв'язок з організмом матері, відповідно реалізація генетичної

програми плода повністю залежить від обмінних процесів організму матері. У телят, що народилися від корів з порушенням обміну речовин, виявлені малодиференційовані головні клітини фундальної частини сичуга. У тварин, що одержані від клінічно здорових корів, головні клітини сичуга повністю диференційовані [32–34].

Одним з проявів порушень обміну речовин у тільних корів є зміна параметрів КЛС у бік ацидозу. Така зміна спостерігається при включенні до раціону сухостійних корів великої кількості силосу, або інших "кислих" кормів, неповноцінній годівлі, порушенні цукрово-протеїнового співвідношення в раціоні, кетозах, остеодистрофіях. При цьому відбувається порушення метаболізму в тканинах плода, що є однією з причин порушення травлення у новонароджених телят [35–37].

Зміна силосного типу годівлі сухостійних корів на комбінований, а також введення в раціон солей мікроелементів, сприяє нормалізації обміну речовин у тканинах корів і попереджує порушення травлення у новонароджених телят.

Суттєвий вплив на порушення процесів обміну в тканинах корів та плода відіграє дефіцит вітамінів у кормах раціону корів, а також низьке цукрово-протеїнове співвідношення [34, 38–42].

Вважають, що стресовий стан у корів, до якого можна віднести незбалансовану годівлю, відсутність моціону в стійловий період, ветеринарні обробки, переміщення тварин із однієї групи в іншу, зміни обслуговуючого персоналу впливають на обмін речовин корів та плода і сприяють виникненню ентеропатології у новонароджених телят [32, 36, 37].

Порушення травлення у телят можуть виникати внаслідок розвитку в них аутоімунних процесів у тканинах травного каналу у відповідь на введення з молозивом антигенів, які виробляються у корів-матерів проти власних антитіл. Найчастіше в телят спостерігаються аутоімунні відповіді на

антигени органів травлення. В таких випадках у молозиві корів виявляють антитіла до антигенів печінки, підшлункової залози, кишечнику і рідше шлунка. Головними морфологічними змінами при аутоімунних порушеннях травлення у телят є атрофічні і дистрофічні зміни в шлунку, кишечнику і, особливо, в підшлунковій залозі та печінці. Діарея, яка розвивається в цьому випадку, супроводжується дегідратацією тканин, анемією та виснаженням організму [22, 29, 43].

Оскільки в ранньому постнатальному періоді розвитку тварин молозиво та молоко є головним і єдиним джерелом поживних речовин, стає зрозумілою їх роль для підтримання життєдіяльності організму в цей період. Згідно з цим, важливу роль відіграє кількісний та якісний склад молозива та молока, які визначаються інтенсивністю і спрямуванням процесів обміну речовин в організмі матері.

Новонароджене теля не має в крові і тканинних рідинах гамма-глобулінів, які мають високі захисні властивості проти впливу на організм багатьох видів бактерій. Це відбувається тому, що плацентарний бар'єр не пропускає імуноглобуліни з крові матері до крові плода. Власний синтез імуноглобулінів починається тільки з 5-тої доби життя. Накопичуючись у великій кількості перед отелом у молочній залозі, куди вони дифундують із крові, імуноглобуліни секретуються з молозивом, надходять у травний канал і кров новонародженого, забезпечуючи, таким чином, високий рівень колострального імунітету. Завдяки наявності в молозиві імуноглобулінів, лізоциму, лактоферину, Т- і В-лімфоцитів та макрофагів новонароджене теля має захист від харчових та респіраторних інфекцій. Однак при цьому слід враховувати, що адсорбція білків у нерозщепленому стані через слизову оболонку тонких кишок відбувається не більше 12–36 год із часу народження. Саме тому своєчасна годівля молозивом є дуже важливим фактором при формуванні імунітету в новонароджених телят [44, 45].

Найсуттєвішим фактором, що змінює хімічний склад молозива і молока, є тип годівлі сухостійних та лактуючих корів. При виникненні у новонароджених телят ентеропатології в молозиві і молоці корів в 1,5–2,0 рази нижчий рівень загального білка, казеїну, лактоальбумінів та лактоглобулінів, зменшена концентрація вітамінів, у т. ч. каротину, змінені показники кислотності та значно довший час згортання білків молозива, ніж у корів, телята яких залишалися здоровими. У хворих на кетоз корів у молозиві підвищений рівень кетонових тіл, нижчий рівень загального білка, особливо імунних глобулінів, знижена кислотність. Надходження великої кількості кетонових тіл та інших токсинів із молозивом у травний канал новонароджених телят є одним із сприятливих факторів порушення травлення [29, 32, 36, 46].

При наявності у кормах раціону тільних корів великої кількості білка, що має місце при високій молочної продуктивності тварин, в їх крові накопичуються аміак, сечовина, насичені жирні кислоти (НЖК) і ряд інших продуктів обміну, які можуть потрапляти в молозиво та викликати порушення травлення у новонароджених телят. Крім білків, важливе значення в регуляції травлення та обміну речовин у тканинах новонароджених телят має концентрація макро- і мікроелементів, вуглеводів та жирів у молозиві і молоці корів. Встановлено, що перед отелом корів молочна залоза накопичує значну кількість макро- і мікроелементів за умови їх достатнього вмісту в кормах раціону. Так, рівень Кальцію, Магнію, Фосфору і Хлоридів у молозиві першого надою корів значно вищий, ніж у наступних. У молозиві корів також вищий рівень Цинку, Мангану, Купруму і Феруму, порівняно з їх вмістом у молоці. Показано також, що в період виникнення у новонароджених телят ентеропатології у сироватці крові і молозиві корів міститься менше неорганічного Фосфору, Кальцію, Хлоридів і більше Калію [35, 47].

Суттєвим фактором, що має вплив на властивості молозива і молока, є їх кислотність. Так у корів, які утримувалися на збалансованому раціоні, показники кислотності молозива вищі, а захворюваність телят на ентеропатологію нижча, ніж у телят, що народилися від корів, які отримували велику кількість силосу та сінажу в раціоні і мають більш низьку кислотність молозива.

При вивченні патогенезу ентеропатології у новонароджених телят багато авторів встановили порушення обміну речовин, водно-солевого балансу, а також кислотно-лужної рівноваги (КЛР) крові. Втрата води, а разом із нею й електролітів, при диспепсії призводить до зневоднення тканин та порушення електролітного складу рідин організму (згущення крові, зниження вмісту в тканинах і крові Хлоридів, Калію, Магнію, Купруму, Кобальту, зростання величини гематокриту, збільшення кількості еритроцитів і концентрації альбумінів в крові, зменшення фагоцитарної активності нейтрофілів, зниження концентрації глюкози та резервної лужності в сироватці крові, зменшення вмісту білка, гамма-глобулінів, каротину, неорганічного Фосфору та підвищення – залишкового Нітрогену сечовини) [22, 29, 36, 42].

В основі патогенезу диспепсії новонароджених телят лежить порушення морфо-функціональних особливостей як органів травлення, так і регулюючих систем, зокрема ендокринної. В період становлення функцій організму новонароджених телят розвиток патологічного процесу в травному каналі при диспепсії залежить від рівня його неспецифічної резистентності та від морфо-функціональної зрілості органів травлення та ендокринних залоз (наднирників). Адаптація організму телят до умов зовнішнього середовища в постнатальний період досить сильно залежить від морфо-функціональної зрілості гіпофізарно-наднирникової системи новонародженого [28, 34].

Незалежно від етіологічних факторів, у телят при диспепсії змінюється внутрішньопорожнинне, пристінкове, та внутрішньоклітинне травлення, порушується КЛС та електролітний баланс тканин, знижується інтенсивність енергетичних процесів, виникають ознаки токсикозу.

Сичуг у хворих телят містить згустки неперетравленого казеїну, в ньому посилюються бродильні та гнилісні процеси, зростає вміст мукопротеїнів, змінюються параметри біохімічних показників. Вміст сичуга у хворих телят має значно меншу кількість вільної НСІ, а концентрація зв'язаної НСІ зменшується на 50 % та більше, в порівнянні із здоровими тваринами. У хворих тварин знижена активність хімосину та пепсину в сичузі, зменшений вміст хлоридів, вищі показники загальної кислотності, яка зростає за рахунок надмірного синтезу ЛЖК у рубці і сичузі при порушенні травлення. Вважають, що значне порушення моторної, евакуаторної та екскреторної функції сичуга у телят при диспепсії в більшості випадків носять захисно-рефлекторний та компенсаторний характер. Перше визначається в гальмуванні моторики сичуга, а друге – у збереженні секреції та всмоктування. Зростання величини рН вмісту сичуга супроводжується зниженням його бактерицидності, що призводить до виникнення дисбактеріозу, який характеризується гіперешеріхіозом та гіполактобактеріозом [33, 34, 48–50, 51].

Порушення процесів мембранного травлення в тонкому відділі кишечника, за думкою багатьох дослідників, є головною причиною виникнення ентеропатології у новонароджених телят [12].

Зниження абсорбційних та посилення секреторних процесів у тонкому відділі кишечника, яке спостерігається у хворих на диспепсію телят, призводить до втрати значної кількості води, аніонів та катіонів, що суттєво змінює КЛС та водно-сольовий обмін у тканинах. Так, виявлено значне зниження резервної лужності сироватки крові у телят при диспепсії. Цей

факт пов'язують із підвищенням екскреції бікарбонатів у тонкому відділі кишечника і накопиченню в тканинах недоокиснених продуктів вуглеводно-білкового обміну – органічних кислот та кетонових тіл, а також амінокислот. Встановлено, що при прояві хвороби має місце підвищення напруги CO_2 та зниження рівня бікарбонатів у крові. Стан метаболічного ацидозу в хворих телят проявляється у вигляді зниження буферної ємності крові та зсувом показника буферних основ у бік від'ємних величин [10, 35, 52].

Із наростанням клінічних ознак хвороби, у хворих телят спостерігають метаболічний ацидоз крові з різим ступенем компенсації. В цій стадії хвороби у тварин констатують зниження величини рН крові, подальше зменшення рівня бікарбонатів, буферних основ та підвищення рівня напруги CO_2 . Метаболічний ацидоз, що розвивається у телят при диспепсії, очевидно, має, компенсаторний характер і спрямований на посилення абсорбтивних процесів у кишечнику [49, 52].

Із метою пізнання механізмів виникнення цієї патології, у телят проведена значний обсяг досліджень щодо вивчення структурних і функціональних порушень органів травлення [33, 34, 36]. Найбільш глибоко і всебічно вивчені процеси, що протікають у сичузі і тонкому кишечнику хворих тварин, а інші органи досліджені в меншій мірі. У хворих тварин змінюється функціональний стан передшлунків і сичуга.

При ентеропатології у новонароджених телят змінюється структура і функції слизової оболонки тонкого кишечника. При цій патології у тварин змінюється консистенція і фізико-хімічні властивості вмісту дванадцятипалої кишки. У ньому виявляють велику кількість слизу, що є наслідком гіперемії слизової оболонки, виникаючої на фоні катаральних явищ, знижується активність ентерокінази, ліпази, лужної фосфофатази й амілази. Зміни активності ферментів, що спостерігаються в дванадцятипалій кишці, узгоджуються зі зниженням β -галактозидазної активності слизової оболонки

дорсального і вентрального відділів рубця, а також слизовою кардіальної, фундальної і пілоричної частин сичуга хворих телят, у порівнянні зі здоровими.

Глибокі зміни ферментативної активності спостерігаються у хворих тварин у тонкому відділі кишечника. Показане зниження активності трипсина, амілази, ліпази, лактази, лужної фосфатази, гліцил-*l*-лейциндипептидази та ентерокинази в слизовій оболонці тонкого кишечника хворих телят, в порівнянні зі здоровими. Вважають, що вказані зміни пов'язані з порушенням у хворих тварин функціонального стану підшлункової залози і десорбцією ферментів із слизової оболонки в порожнину кишки. При ентеропатології телят знижується активність гідролітичних ферментів у слизовій оболонці ободової і сліпої кишок, а у прямій – дещо підвищується [12].

Вивчені деякі механізми гідролізу і транспорту в тонкому кишечнику телят при ентеропатології. У хворих телят різко знижується активність Na^+ , K^+ -АТРази базолатеральних мембран ентероцитів слизової тонкого відділу кишечника, що зв'язують із зміною їх ФЛ-складу [53].

Вважають, що основними чинниками зниження абсорбтивних і посилення секреторних процесів у тонкому відділі кишечника хворих телят можуть бути афізіологічні продукти гідролізу білків молозива або молока, а також токсини за різних хвороб (холера, сальмонельоз, диспепсія та ін.). Останні посилюють секрецію води та електролітів у просвіт тонкого відділу кишечника за сАМР-залежним механізмом. Однак, у модельних дослідах поки не вдалося встановити механізму порушення секреції і всмоктування у телят при ентеропатології. Ця патологія у тварин завжди супроводжується діареєю, що приводить до втрати організмом води і електролітів. Вважають, що молекулярні механізми розвитку і перебігу діареї у новонароджених телят

пов'язані, очевидно, із збільшенням концентрації простагландинів [10, 12, 32, 35].

Таким чином, у хворих тварин порушуються гідролітичні і транспортні процеси в сичузі і тонкому кишечнику, що призводить до неконтрольованої організмом секреції значної кількості внутрішньоклітинних елементів і води в порожнину кишечника, розвитку діареї і зневоднення тканин організму.

Однак пускові механізми порушення процесів абсорбції і секреції в сичузі та тонкому кишечнику телят при ентеропатології остаточно не встановлені та потребують подальшого вивчення.

Вагомий внесок у вивчення молекулярних механізмів регуляції обміну речовин у новонароджених телят у нормі та при ентеропатології зроблений співробітниками кафедри біохімії ім. акад. М. Ф. Гулого Національного університету біоресурсів і природокористування України під керівництвом академіка НАН України і НААН Д.О. Мельничука. Цілеспрямованими комплексними дослідженнями встановлено, що в організмі тварин за цієї патології розвивається гострий метаболічний ацидоз і порушується електролітний баланс крові. При цьому, в тканинах активуються процеси гліколізу, амонієгенезу, уреогенезу, знижується інтенсивність глюкогенезу та окисно-відновних процесів, а також співвідношення між метаболітами лактат- і малатдегідрогеназних та глутаматдегідрогеназних реакцій, знижується рівень імунокомпетентних білків і білків системи гомеостазу, активність АТФаз апікальної та базолатеральної мембран ентероцитів [10–12, 19, 35, 49].

Таким чином, незалежно від етіологічних факторів під час гострих розладів травлення встановлені такі патогенетичні закономірності:

- порушення моторної, секреторної та адсорбційної функцій ШКТ;
- зміни у водно-електролітному обміні та КЛС організму;
- недостатність енергетичних субстратів, посилення катаболізму білків

і ліпідів, виникнення ендogenous токсикозу;

- шлунково-кишковий дисбактеріоз і можливість екзогенної інтоксикації за наявності в травному каналі хворих телят високотоксичної асоціації мікроорганізмів; під час ентеропатології інфекційної етіології до зазначених факторів приєднується специфічна дія бактерій та вірусів та їх токсинів;

- порушення обміну білків, ліпідів та вуглеводів, його регуляції, загальна інтоксикація організму тварин.

Тому, існуючі нині засоби терапії при ентеропатології новонароджених телят повинні бути спрямовані на стабілізацію метаболізму та детоксикацію організму.

1.1.2. Методи корекції порушення травлення і обміну речовин в організмі новонароджених телят. Ентеропатологія, що протікає з явищем діареї, становить значну частину захворювань великої рогатої худоби в перші доби постнатального онтогенезу. Високим залишається падіж хворих тварин. Телята, що перехворіли, надалі відстають у рості та розвитку, знижують молочну і м'ясну продуктивність. Ця проблема характерна практично для всіх країн світу з високо розвиненим промисловим тваринництвом [1, 2, 29, 54–56].

Встановлено, що це поліетіологічне захворювання, виникає внаслідок порушення внутрішньоутробного розвитку плоду, зміни імунологічних властивостей молозива і резистентності новонароджених, структури й функцій сичуга і тонкого кишечника. Ентеропатологія у телят може також виникати під впливом інфекційних агентів, механічних факторів, алергізації і ферментативної недостатності слизової оболонки кишечника, а також внаслідок супутніх захворювань.

Незалежно від усіх перерахованих факторів, у телят при цій патології змінюються процеси внутрішньопоржнинного, пристінкового і внутрішньоклітинного травлення, порушується співвідношення кислотно-лужних еквівалентів крові та електролітний баланс, знижується інтенсивність енергетичних процесів, виникає явище токсикозу. На початковій стадії хвороби у тварин спостерігають більш нормальний або злегка знижений апетит і діарею. Зневоднення тканин виражене дуже слабо, ознаки токсикозу відсутні, серцево-судинна і дихальна системи в нормі. При важкому перебігу хвороби у телят з'являється профузний пронос із різким неприємним запахом фекалій, що мають сіро-зелене забарвлення. У хворих тварин повністю зникає апетит, різко виражені ознаки зневоднення, спостерігається ціаноз видимих слизових оболонок, токсикоз, гіподинамія, ослаблення рефлексів, м'язове тремтіння, порушується діяльність дихальної і серцево-судинної систем. Як правило, в таких випадках виникає дисбактеріоз кишечника [8, 10, 29, 35, 47, 57, 58].

Значне поширення захворювання з розладами травлення новонароджених телят, висока їх летальність, значні економічні збитки спонукають дослідників інтенсивно займатися не лише питаннями специфічної профілактики даної патології, а й вести пошук засобів і методів підвищення загальної резистентності.

Враховуючи дослідження відносно порушення травлення та обміну речовин в тканинах телят при ентеропатології, запропоновано різні способи лікування та профілактики цього захворювання. За характером дії на організм тварин, ці способи лікування та профілактики можна поділити на кілька груп: спрямовані на відновлення водно-сольового, енергетичного та білкового обмінів; на відновлення функціональної активності травного каналу; на пригнічення умовно патогенної мікрофлори та підвищення резистентності організму.

Залежно від етіології захворювання терапія може бути специфічною і патогенетичною. До засобів специфічної терапії належать вакцини, сироватки (специфічні імунні та тварин-реконвалесцентів), глобуліни, протимікробні препарати. Сюди можна віднести і препарати, що підвищують резистентність організму тварин: імуно- і біостимулятори, інтерферон. До засобів патогенетичної терапії належать пробіотики, регідротанти, сорбенти, препарати на основі лікарських рослин, інгібітори ліпоксигенази, вітаміни та антиоксиданти [59, 60].

Для лікування телят з симптомом діареї застосовують дієтичний режим і терапію, спрямовану на боротьбу з дегідратацією, умовно патогенною і патогенною мікрофлорою, на відновлення функцій травного каналу, підвищення резистентності та реактивності організму. При інфекційних хворобах додатково використовують засоби специфічної терапії.

У період голодної дієти і після неї можна застосовувати настоянки і відвари з лікарських трав, які мають протизапальну, в'язучу дію. Велика кількість засобів являють собою водно-електролітно-енергетичні суміші, які призначені для перорального та парентерального введення. В основу створення цих засобів покладено принцип відновлення водно-електролітичного та енергетичного обмінів в тканинах, осмотичності та реакції середовища тонкого кишечника. При цьому розчин, що вводиться хворому теляті, має бути ізотонічним по відношенню до плазми крові, містити глюкозу, електроліти, калій, а також бікарбонати [13, 22, 28, 54, 61].

Включення до складу електролітно-енергетичних сумішей глютамінової амінокислоти і гліцерину посилює їх терапевтичний ефект. В тканинах хворих тварин після лікування цими сумішами нормалізується кислотно-лужний стан та електролітний склад крові, підвищується вміст глюкози та АТФ, знижується інтенсивність гліколітичних процесів у тканинах та величина гематокриту [35, 62].

Ряд авторів вважають, що ефективність багатьох регідративних розчинів при лікуванні ентеропатології у новонароджених телят залежить від ступені дегідратації тканин організму. Одним із факторів підвищення ефективності електролітно-енергетичних сумішей при лікуванні новонароджених телят при диспепсії є наближення їх мінерального, вуглеводного та амінокислотного складу до таких як у молоці та крові [14].

Нині розроблена та запропонована велика кількість водно-електролітних розчинів для лікування телят, хворих на ентеропатологію. Багато авторів рекомендують застосовувати прості та складні розчини (фізіологічний, Рінгера, рідина Шарабріна, Шайхаманова, Порохова, Мітюшина та ін.). Мітюшин В. В. [63] рекомендує застосовувати перорально розчини з додаванням до них глюкози та речовин, що покращують травлення в дозі 1,5–2 л на прийом (замість молозива) [2, 33].

Для компенсації дефіциту травних ферментів та корекції процесів травлення у новонароджених телят у деяких господарствах призначають гормонально-ферментативні препарати з профілактичною метою за 20–30 хв до першої годівлі молозивом та в наступні 2–3 доби підряд перед кожним випоюванням молозива в дозі 50 мл. Ці заходи дозволяють попередити розвиток захворювання у 60–80 % телят. З лікувальною метою препарати випоюють три рази на добу до одужання в дозі 70–100 мл сумісно з симптоматичним лікуванням, що зменшує тривалість хвороби [2, 64].

Деякі автори рекомендують внутрішньо вводити натуральний шлунковий сік за 15–20 хв до годівлі молозивом протягом 2–3 діб підряд у дозі 30–50 мл., або застосовувати препарат ацидин-пепсин [61, 64].

Зниження інтенсивності всмоктування імуноглобулінів, порушення функції печінки та дисбактеріоз у кишечнику, що розвиваються при диспепсії, знижують резистентність організму хворих телят. З метою відновлення функції травного каналу, підвищення резистентності організму

та нормалізації обміну білків, хворим тваринам вводять кров, глюкозоцитратну кров, сироватку крові або тіоглобулін [2, 65].

У комплексі лікувально-профілактичних заходів у випадку диспепсії новонародженим телятам застосовують імунокорекційні сироватки [66–68].

У комплексі лікувальних заходів також рекомендують застосування етіотропних препаратів [2, 27, 64, 68, 69]. Хворим тваринам призначають тетрациклін, хлортетрациклін, окситетрациклін, поліміксину сульфат, канаміцину моносульфат, стрептоміцину сульфат, а також сульфаніламідні препарати норсульфазол, сульфазин, етазол та сульфапіридазин натрію, триніразин.

З метою лікування та профілактики розладів травлення у новонароджених телят використовують біопрепарати стрептокококт і аципол, які проявляють одночасно бактерицидну і бактеріостатичну дію [70].

Лікування телят антимікробними препаратами може спричинити дисбактеріоз, за якого розвиваються антибіотикостійкі різновидності мікроорганізмів, підвищується їхня вірулентність, пригнічується ріст нормальної симбіотної мікрофлори, створюються сприятливі умови для росту грибів родів *Candida* і *Aspergillus*. На закінченні курсу етіотропної терапії, щоб відновити нормальну мікрофлору в кишечнику, призначають пробіотики – ацидофільну культуру (АБК) в дозі 50–80 мл три-чотири рази на добу, пропіоново-ацидофільну бульйонну культуру (ПАБК) з розрахунку 40–50 мкг вітаміну В₁₂ на одну тварину, двічі на добу; сухий ацидофілін – по 8–10 г, три рази на добу, а також інші препарати (бактерин-SL, споролакт, бацилярний препарат БПС-44, лактобактерин, біфідумбактерин) [58, 71–73].

Особливої уваги заслуговує ПАБК – пропіоново-ацидофільна бульйонна культура – біологічний препарат вітаміну В₁₂, який являє собою змішану культуру пропіоново-кислих бактерій з ацидофільною паличкою. Терапевтична дія таких препаратів зумовлена одночасною дією обох культур

мікроорганізмів і вітамінами групи В. Антибіотикотерапія телят, хворих на ентеропатологію, здійснюється шляхом випоювання їм ПАБК 3-4 рази на добу, в дозі 50–80 мл, за 15–20 хв. до випоювання молозива, що сприяє швидкому видужуванню, покращенню росту і розвитку [74–76].

Для регідратаційної та антитоксичної терапії можна також застосовувати ЛЕРС, стартин, метицел (внутрішньо, згідно з настановами), гемодез, поліглюкін (підшкірно, інтраперитонеально) по 3–5 мл/кг маси, два рази на добу [2, 13, 22, 28, 54, 61, 77].

У новонароджених тварин імунна система розвинена недостатньо, їм властиві низька функціональна активність клітинного і неповноцінність гуморального імунітету. Знижений вміст Т- і В-лімфоцитів, а також ІgМ та G визначають у телят до 1,5-місячного віку. Тому розробки імуномодуляторів (біогенних стимуляторів), дія яких спрямована на підвищення резистентності організму тварини та імуностимуляцію, заслуговують на увагу [2, 22, 78].

Захисні фактори організму телят стимулюють, уводячи неспецифічний глобулін, специфічну гіперімунну сироватку або специфічний імуноглобулін, алогенну сироватку, глюкозо-цитратну кров, антидіарейний препарат, сероколострин, препарати тимусу та інші імунокоректори [22].

Литвин В. П. та ін. запропонували до використання з профілактичною та лікувальною метою бактерин-SL, який призначають у дозі 250 мл суміші до випоювання молозива, а потім через 24 і 48 год із профілактичною метою або 2 рази в добу між окремими випоюваннями молозива (молока) до одужання [79].

У лікуванні телят при ентеропатології досить широко використовують лікарські препарати з рослинної сировини. Один із таких препаратів є “ЕД”, який являє собою концентрований екстракт рослинного походження. Використання препарату з профілактичною метою дозволило знизити

захворюваність тварин на диспепсію у 2 рази, а з лікувальною – підвищити збереження молодняку тварин і скоротити тривалість хвороби [2, 22, 80–84].

Перераховані засоби мають протизапальні та бактеріостатичні властивості, виявляють в'язучу дію на слизову оболонку кишечника, звужують кровоносні судини, ущільнюють їх стінки, послаблюють секрецію травних залоз та перистальтику кишечника.

Таким чином, можна зробити підсумок, що існує багато засобів та методів нормалізації травлення, відновлення водно-сольового, енергетичного та білкового обмінів у тканинах, еубіозу кишечника, підвищення резистентності організму телят при диспепсії. При цьому ефективність профілактичних та лікувальних заходів залежить від цілеспрямованості та своєчасності їх дії, що можливо лише при детальному вивченні механізмів виникнення та розвитку ентеропатології у новонароджених телят.

В останні роки з метою корекції та лікування новонароджених телят при ентеропатології застосовують препарати сорбційно-детоксикаційної дії – ентеросорбенти.

1.1.3. Ентеросорбенти, їх властивості, застосування у ветеринарній медицині та у власних експериментах. Новим і перспективним напрямом у лікуванні шлунково-кишкових захворювань новонароджених телят є застосування ентеросорбентів. Їх можна застосовувати в чистому вигляді (авікан, лігнін кормовий, лінгосорб, ентеросгель, полісорб та інші), а також у складі комплексних препаратів (сорбовет, сорбікс, енсол, сорбеліт, новосорбеліт тощо). Дія ентеросорбентів основана на їх здатності сорбувати і міцно утримувати різноманітні хвороботворні мікроорганізми та продукти їх життєдіяльності, іони металів, радіонукліди, холестерол (ХС) та інші продукти обміну речовин, які виділяються природним шляхом разом з препаратом [2, 13, 22, 29, 85–88].

Вважають, що під час ентеросорбції поглинаються і виводяться з організму токсичні речовини, які:

- а) потрапили у шлунково-кишковий тракт ззовні;
- б) дифундують у кишечник із крові;
- в) виділяються у просвіт кишечника разом із травними соками;
- г) утворюються у травному каналі.

Певне значення при ентеросорбції має модифікація хімічного складу вмісту травного каналу, що, можливо, зумовлює гальмування росту патогенної флори. З іншого боку, вибіркоче поглинання ароматичних жирних кислот (ЖК) із довгим вуглецевим ланцюгом може розглядатися як перспективний спосіб модифікації дієти при лікуванні хворих із печінковою недостатністю [89–93].

Сорбенти, будучи центрами концентрації і переносу компонентів вмісту кишечника, виступають у ролі коферментів, що сприяють кращій взаємодії метаболітів між собою, прискорюють процес їх природного перетворення і, вірогідно, зменшують кількість проміжних продуктів із токсичними властивостями. Травні ферменти, іммобілізовані на вуглецевій матриці, посилюють травлення, насамперед гідроліз білків, що дозволяє розраховувати на зниження антигенного подразнення імунної системи. Роль безпосереднього каталізатора може відігравати Оксиген, який міститься в порах сорбенту, активуючи реакції окиснення, розкладу пероксидних сполук, трансамінування та інші. Оскільки в каталітичних реакціях каталізатор залишається незмінним, ці процеси спостерігаються протягом всього часу перебування сорбенту в кишечнику [94–96].

Позитивний вплив ентеросорбції на перебіг багатьох захворювань і патологічних станів підтверджено даними про зниження з її допомогою вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) і стимуляцію антиоксидантного захисту (АОЗ) організму, зокрема активності глутатіонової

системи. Враховуючи значення ініціювання ПОЛ у розвитку багатьох захворювань, цей механізм дії дозволяє розглядати метод ентеросорбції як вид патогенетично зумовленої терапії [2, 21, 92, 97–99].

Між поверхнею вуглецевих ентеросорбентів і клітин бактерій різних видів, у т. ч. патогенних, відбувається неспецифічна взаємодія, яка не викликає деструкції мікробів. Вона проходить у дві стадії. На першій стадії головну роль відіграють дальньодіючі, на другій – близькодіючі електростатичні сили, а також зв'язки, що виникають між структурами клітини і функціональними групами поверхні вуглецевих ентеросорбентів. Найбільший ступінь адгезії досягається тоді, коли пори вуглецю відповідають розмірам мікроорганізмів [100–102].

Різноманітність біологічних функцій природних ентеросорбентів обумовлюється особливостями їх іонообмінних, адсорбційних та кристаломорфологічних властивостей. Для використання в практичній науково-дослідній роботі, а також у роботі ветеринарних спеціалістів найбільшу цінність мають наступні властивості природних мінеральних ентеросорбентів: нектичні (зв'язуючі), соматотропні, абразивні та інші.

У даний час, зареєстровано зв'язуючі властивості ентеросорбентів у відношенні до води, білків, деяких фрагментів мікроорганізмів. Це дає можливість концентрувати біорідини, зневоднювати різні суміші, виділяти та ідентифікувати антитіла і білкові антигени і т. д. [100–102].

Особливий інтерес для практики годівлі мають дані про соматотропні властивості полімінеральних ентеросорбентів. Показано, що введення таких препаратів у якості кормової добавки молодняку великої рогатої худоби стимулює прирости маси тіла тварин і покращує якість продукції.

Окрім цього, у ветеринарії все більше використовують препарати природних ентеросорбентів із метою профілактики та лікування дисбактеріозів тварин, а також для нормалізації складу мікрофлори [2, 103].

З адсорбційним механізмом пов'язане видалення з травного каналу надлишку рідини, попереджуючи пронос, змінюється кислотність середовища. Переміщуючись із вмістом кишкового тракту, сорбент відіграє роль адсорбента – транспортера або депонуючого пролонгатора дії ферментів, жовчних кислот і антиоксидантів [100–104].

У ролі ентеросорбетів застосовують активовані вуглеці, які містять іонізовані чи здатні до інтенсивної іонізації кислі і лужні групи. Вдалось створити імуносорбенти, в основі дії яких покладено принцип сполучення антигену з антитілом. У клініці зараз використовують переважно неспецифічні адсорбенти на вуглецевій (полімерній) і кремнеземній (неорганічній) основі. Процес сорбції з їх допомогою в значній мірі є неконтрольованим, хоча вони поглинають відповідно розмірам пор низькомолекулярні речовини (для вуглеців) чи біополімери (для кремнеземів) [94, 96, 100–102].

За типом будови каркасу і характером пористості полімерні сорбенти ділять на гелеві і пористі [94, 96, 100–104]. Гелеві сорбенти не мають видимої пористості. Тільки при набуханні в розчинниках їх полімерні ланцюги розтягуються, забезпечуючи доступ компонентам, що сорбуються всередину гранул. В активованих вуглецях розрізняють мікро, мезо- і макропори. Для сорбції токсинів важливе значення мають мікропори, які утворюють значну поверхню – до 1000 м²/г. Лінійні розміри пор повинні відповідати розмірам молекул речовин, що адсорбуються. Адсорбція в них проходить завдяки об'ємному заповненню. Перспективним є використання активованих високопористих вуглеців, з сферичною формою гранул, при зміні розмірів яких можна міняти кінетику сорбції і активність сорбенту на різних ділянках травного каналу. Низький ступінь зчеплення цих гранул одна з одною дозволяє розраховувати на те, що при вживанні їх у такій кількості всередину не виникнуть ускладнення [94, 95, 101, 102, 105, 104].

Сорбенти, які рекомендуються для застосування в клініці, повинні відповідати певним вимогам:

- мати велику ємність, щоб щоденний їх прийом у помірних дозах (близько 45–60 г) забезпечував значний клінічний ефект;

- володіти стабільними кінетичними характеристиками, особливо по відношенню до речовин з великою молекулярною масою: бактерій і їх токсинів;

- не викликати подразнення шлунку і кишечника;

- не містити токсичних домішок, зокрема поліциклічних вуглеводів;

- не розчинятись, не всмоктуватись і, відповідно, не мати прямої системної токсичної дії;

- видаляти з біологічних рідин (чи постачати) необхідні іони компоненти в широкому інтервалі рН, який існує в травному каналі;

- проявляти селективну дію, що зводить до мінімуму труднощі, пов'язані з конкурентною адсорбцією, і попереджає видалення корисних компонентів з біологічних рідин;

- бути приємними на смак.

Нині у клінічній ветеринарній та медичній практиці застосовують різні види ентеросорбентів [89–96, 102–105].

Вуглецеві сорбенти СКН — переважно сферичні гранули чорного кольору які не мають, запаху і смаку та нерозчинні у водних і органічних середовищах. Їх отримують із сферичного полімеру шляхом його гідролізу і подальшого високотемпературного активування водяною парою.

Кісточкові активовані вуглеці (КАВ) сорбенти. За структурно-сорбційними даними характеризуються вираженою макропористістю і сорбційною активністю щодо великих молекул. Наприклад, можуть поглинати сироватковий альбумін (м. м. = 68000), який є маркером високомолекулярних токсичних речовин завдяки властивості утворювати з ними

комплекси. Відмічено інтенсивне зв'язування сорбенту КАВ з деякими видами патогенних бактерій, що дає підстави вважати за можливе створення вуглецевих препаратів, які б вибірково адсорбували збудників інфекційних хвороб.

Сферичний вуглецевий гемосорбент (СВГС). За основу сферичного було взято хімічно чистий макропористий сополімер. Це є сферичні гранули з металевим блиском, що відрізняються високою поверхневою міцністю, низьким процентом зольності (менше 0,05 %) і високим сумарним об'ємом пор, із яких 50 % припадає на частку макропор.

Активовані вуглецеві волокна (АВВ). Їх отримали шляхом карбонізації і подальшого активування синтетичної полімерної сировини. За сорбційною дією АВВ суттєво переважають зернисті гранулярні вуглеці, тому що викликають універсальні процеси сорбції завдяки малому діаметру волокон.

Кремнійорганічні (силікатні) сорбенти розроблені на основі кремнійорганічних сполук. В практику медицини та ветеринарії впроваджено препарат нового покоління – “Ентеросгель”, який створено вченими-хіміками, фармацевтами та виробниками. “Ентеросгель” гідрогель метилкремневої кислоти, драглиста маса білого кольору, без запаху та смаку, нерозчинний у воді. Це поліорганосилоксанова матриця, пориста структура якої тестується через утворення аерогелю зневодненням при 120 °С. Пориста структура отриманого таким чином ксерогелю має ефективний радіус пор (більше 100 нм).

Пориста будова й орґанофільність препарату зумовлюють ряд унікальних його властивостей. Він має високу біо- та гемосумісність, пластичні властивості; при вживанні не пошкоджує слизову оболонку травного каналу (навіть чинить на неї регенеративну дію), не порушує пристінкове травлення, легко (через 7–8 год) виводиться з організму.

Експериментально на тваринах і в клінічній практиці доведена його повна нешкідливість, побічних ефектів та протипоказань не встановлено. З іншого боку ентеросгель, на відміну від відомих вуглецевих ентеросорбентів та високодисперсних кремнеземів, характеризується явною селективністю: найбільш активно сорбує середньомолекулярні токсичні метаболіти і практично не зв'язує електроліти (іони) та високомолекулярні речовини.

Ентеросгель при внутрішньому застосуванні виявляє активну детоксикаційну дію. Препарат адсорбує з кишкового вмісту та крові (через мембрани з капілярів ворсинок слизової оболонки кишечника) токсичні речовини, продукти незавершеного метаболізму, радіонукліди, припиняє прояви токсикозів, поліпшує функцію кишечника, печінки, нирок, нормалізує показники крові, сечі, обволікає слизову оболонку шлунка та кишечника, попереджує та захищає її від ерозивних процесів. Ентеросгель з кишечника не всмоктується.

Препарат використовується для дезінтоксикації організму при урологічних захворюваннях (пієлонефрит, полікістоз нирок та ін.), що супроводжується хронічною нирковою недостатністю; токсико-інфекційних ураженнях печінки (токсичний гепатит, вірусний гепатит А і В) та холестази різної етіології, що супроводжується печінковою недостатністю й алергічними реакціями; гастритах зі зниженою кислотністю й ентереколітах; шкірних (діатези, дерматити та ін.) захворюваннях у фазі інтоксикації, гнійно-септичних процесах, які супроводжуються інтоксикацією; при діареях, харчових токсикоінфекціях, алкогольному синдромі [85, 100, 102, 104].

Ще одна унікальна властивість ентеросгелю – його спроможність до вибіркової дії на мікрофлору кишечника. Він активно сорбує (понад 10^4 бактерій на 1 мм^2 поверхні) та пригнічує життєдіяльність багатьох патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, одночасно поглинаючи токсини, що утворюються цими мікроорганізмами. У той же час кисломолочна

мікрофлора (лактобіфідум, колибактерії), яка характеризується зниженою адгезивністю, ентеросгелем не пригнічується. Тому використання його дає можливість швидко, за 3–7 діб, ліквідувати прояви дисбактеріозу та кишкових інфекцій, а при гострих їх проявах краще використовувати композиції ентеросгельсубіотики [100].

Аеросил (оксил) – хімічно чистий, дуже легкий порошок білого кольору, який складається з частинок розміром від $4 \cdot 10^{-6}$ до $4 \cdot 10^{-5}$ м. Крім окису кремнію, він містить силанольні групи. На відміну від вуглецевих адентеросорбентів не має пористості, але здатний зв'язувати великі кількості води, білка і мікроорганізмів.

Полісорб – фракція дрібнодисперсного кремнезему аеросилу-300 (тобто з поверхнею частинок $300 \text{ м}^2/\text{г}$). Характеризується виключно високою хімічною чистотою (99,9 % основної речовини), термічно стійкий, при тривалому зберіганні не втрачає здатності адсорбції. З водою у співвідношенні 1:15 утворює щільний гель. Останній має високу швидкість адсорбції (1–4 хв), 1 г препарату зв'язує 300–800 мг білка та 1:109 і більше мікробів, здатний поглинати і виводити багато біологічно активних речовин, що мають білкову природу (ендо- і екзотоксини, ферменти). Призначають препарат по 0,2–0,3 г/кг маси тіла на добу у вигляді 3 % суспензії, кратність прийому – 3–4 рази [106].

Активовані вуглеці в ряді випадків можуть викликати у хворих погіршення самопочуття, дискомфорт, диспепсичні явища, м'язову слабкість, що пояснюється розвитком гіпокаліємії, гіпомагніємії, гіпоглікемії, підкисленням кишкового вмісту, порушення окиснення проміжних метаболітів. В такому випадку рекомендується призначати модифіковані форми ентеросорбентів, які містять Калій і Магній і тому не викликають вказаної вище побічної дії.

Враховуючи вищезгадане, застосування ентеросорбентів з лікувальними цілями вимагає детального вивчення механізмів їх дії.

Схема проведення власних експериментальних випробувань ефективності ентеросорбентів при ентеропатології новонароджених телят

У дослідах використовували новонароджених телят чорно-рябої молочної породи першого тижня життя.

Під час вивчення клінічного стану новонароджених телят, хворих на диспепсію, встановлено, що на початку хвороби у тварин спостерігаються розлади травлення без значних змін у загальному клінічному стані. У таких тварин відмічали зниження апетиту, розлади слиновиділення (у деяких із них слиновиділення незначне). Слина густа, тягуча; в інших, навпаки, відмічалось підвищення слиновиділення. Слизова оболонка ротової порожнини бліда з ціанозним відтінком. Об'єм живота зменшений. При аускультатії сичуга відмічається послаблення його скорочень, зниження моторно-евакуаційної функції. Моторика кишечника підвищена. З розвитком хвороби клінічний стан досліджуваних телят характеризується загальним пригніченням. У хворих тварин відмічали частий пронос, фекалії рідкі, жовтуватого кольору, кислого запаху, іноді з домішками газів. Розвиваються ознаки зневоднення організму: сухість шкіри та волосяного покриву, носового дзеркальця, видимих слизових оболонок, загальне схуднення, западання очей. Телята стають млявими, багато лежать. У деяких тварин прослуховується переміщення рідини по кишечнику, особливо після випоювання молозива; перистальтика кишечника підвищена. При дослідженні ануса у хворих на диспепсію телят відмічали послаблення тонуса анального отвору, в деяких тварин – больову реакцію. При перкусії ділянки печінки в окремих телят відмічається її збільшення. Іноді у хворих

телят виникають болі від спазму кишечника, тварина при цьому непокоїться, частота пульсу і дихання прискорюються. При токсичній диспепсії у телят відмічали різке пригнічення, відсутність апетиту, профузний пронос, різко виражені ознаки зневоднення організму. Температура тіла на всьому протязі хвороби не збільшується (температура периферичних частин тіла зменшена), а перед загибеллю температура знижується. Видимі слизові оболонки ціанотичні. Пульс слабкої наповнення, кількість серцевих поштовхів зменшена, дихання слабке. У тварин відбувається послаблення рефлексів, відмічається тремтіння м'язів. При відсутності лікування хворі на диспепсію телята гинули на 3–5 добу (іноді на 1–2 добу). Як видно із наведених даних, у хворих тварин дещо нижче норми температура тіла (38,2 °С), вище частота пульсу (89 ударів за хв) та дихання.

Препарат «Ентеросгель» застосовували в дозі 15 г один раз на добу протягом трьох діб. Відповідна схема лікування новонароджених телят при диспепсії була найефективнішою, що дозволило її рекомендувати для подальшого впровадження в практику. Зазначена схема застосування препарату «Ентеросгель» викликала поліпшення клінічного стану тварин вже на другу добу з початку лікування, що підтверджується показниками температури тіла, частоти пульсу і дихання. Ці показники практично відповідали фізіологічним параметрам на 2–3-тю добу з початку лікування.

Аналогічний клінічний ефект було досягнуто при застосуванні препарату «Полісорб». Його ефективну дію встановлено в дозі 2 г порошку на одну тварину. Препарат «Полісорб» слід застосовувати у вигляді суспензії для внутрішнього вживання в кількості 2 г порошку на 200 мл ізотонічного розчину NaCl. Нами рекомендовано застосовувати препарат двічі на добу за 1–1,5 год до випоювання молозива.

Для проведення досліджень були сформовані чотири групи з телят-аналогів по 5 у кожній, віком 2–3 доби, з масою тіла 30–35 кг. Відсутність у

групах хворих телят збудників вірусних, бактеріальних чи паразитарних захворювань контролювали спеціальними лабораторними методами.

Перша група телят була контрольною і включала клінічно здорових тварин. До другої групи віднесено телят, які починаючи з другої доби життя хворіли на диспепсію. У третій групі тварини, починаючи з другої доби життя хворіли на диспепсію та їх лікували препаратом ентеросгель у дозі 15 г один раз на добу перед випоюванням молозива протягом трьох діб. Тварини четвертої групи, починаючи з другої доби життя хворіли на диспепсію та їх лікували препаратом полісорб, який задавали у дозі 2 г, два рази на добу, перед випоюванням молозива, впродовж трьох діб. Препарати розводили в 200 мл ізотонічного розчину підігрітим до t 37 °С. Тварини контрольної групи отримували такий же об'єм ізотонічного розчину.

У тварин всіх груп для біологічних досліджень відбирали кров і отримували її компоненти, а на п'яту добу телят забивали і відбирали зразки печінки, жовчі та вмісту товстої кишки. Із клінічних показників враховували загальний клінічний стан тварин, стан шкіри, слизових оболонок, особливості та частоту дефекації, сформованість калових мас, ступінь дегідратації, температуру, частоту пульсу і дихання. Ентеропатологія, як правило, відмічається з другої доби життя телят, що характеризується розвитком діареї, зневоднення, слабкістю, загальним пригніченням, виснаженням, кахексією.

1.2. Ліпіди крові новонароджених телят при ентеропатології та після застосування ентеросорбентів

1.2.1. Структура ліпідів та їх функціональна роль. Ліпіди відіграють ключову роль у структурно-функціональній організації клітин і регуляції метаболізму. Вони є складовими компонентами біологічних мембран та виступають у якості кофакторів і регуляторів активності мембранозв'язаних ферментів [107–110].

Багато представників класу ліпідів беруть участь у формуванні та проведенні регуляторних сигналів. За пошкоджуючої дії чинників розвивається оксидативний стрес, при якому збільшується вміст активних метаболітів Оксигену, мобілізуються системи АОЗ, активуються метаболічні шляхи, спрямовані на виживання в екстремальних умовах [111–113]. Серед багатьох процесів, які при цьому відбуваються, спостерігається активація фосфоліпаз, протеїнкіназ, протеаз та факторів транскрипції, запуск каскаду реакцій арахідонової кислоти, окисна модифікація ліпідів, білків та нуклеїнових кислот [114, 115].

Поряд із цим, активується ряд супутніх адаптаційних та патологічних процесів, у т. ч. за участю ліпідів. Одним із таких процесів у патогенезі синдрому диспепсії може бути ПОЛ [97, 116–121].

Ліпіди – велика група органічних речовин різних за хімічною природою, які мають деякі спільні фізико-хімічні властивості. Вони розчинні в органічних розчинниках, таких як метанол, ацетон, хлороформ, бензол та деяких інших. У той же час, ці речовини нерозчинні або малорозчинні у воді. Слабка їх розчинність пов'язана з недостатньою кількістю в молекулах ліпідів атомів з поляризованою електронною оболонкою, таких, як O, N, S і P. Ліпіди є похідними вищих жирних кислот, спиртів та альдегідів. Від хімічної будови ліпідів залежать їхні фізичні і хімічні властивості. Згідно з

найрозповсюдженішою класифікацією ліпіди поділяються на три групи: нейтральні, ФЛ і сфінголіпіди [4, 6, 98, 107, 108].

Разом із білками і вуглеводами ліпіди становлять основну масу органічних речовин організму. Молекули різноманітних ліпідів присутні у клітинах тварин, рослин і мікроорганізмів і мають дуже важливе значення в їх життєдіяльності.

Ліпіди – найбільш важливе джерело енергії в організмі тварин. В кількісному відношенні ліпіди – основний енергетичний резерв організму. Ліпіди окиснюються в мітохондріях до води і диоксиду вуглецю з одночасним утворенням великої кількості енергії у макроергічних зв'язках АТФ [4, 6, 98, 107, 108].

Ряд ліпідів бере участь в утворенні клітинних мембран – це ФЛ, гліколіпіди і ХС. Слід зазначити, що до складу мембран не входять нейтральні жири. В організмі людини і тварин жири нагромаджуються головним чином у підшкірній жировій клітковині, сальнику, капсулі нирок та інших жирових депо і відіграють важливу теплоізолюючу і захисну роль. Як головний компонент клітинних мембран, ліпіди ізолюють клітину і завдяки гідрофобним властивостям забезпечують формування трансмембранних потоків води, фізіологічно активних речовин та енергії [4, 6, 107, 108].

Деякі ліпіди виконують в організмі спеціальні функції, беруть участь у різноманітних метаболічних процесах. Стероїди, ейкозаноїди, деякі ФЛ виконують сигнальні функції, виступають в якості гормонів, медіаторів і вторинних меседжерів. Ейкозаноїди діють як локальні біорегулятори через зв'язок із мембранними рецепторами, недалеко від місця їх синтезу або проникають у клітину і діють на фактори транскрипції. В деяких випадках їх дія опосередкована цАМФ і цГМФ [99, 122].

Окремі ліпіди є кофакторами і беруть участь у ферментативних реакціях, у трансмембранному перенесенні електронів, в окиснювальному фосфорилюванні в мітохондріях клітин травного каналу [4, 6, 98, 107, 108].

Структурними компонентами ліпідів є довго ланцюгові ЖК, спирти та альдегіди. Жирні кислоти різняться кількістю вуглецевих атомів, ступенем ненасиченості, розміщенням подвійних зв'язків. У вільній формі вони присутні в організмі в невеликій кількості, наприклад у крові. Насичені жирні кислоти входять до складу різноманітних ліпідів: жири, масла, воски, складні ліпіди природного походження. Найчастіше вони мають нерозгалужений вуглецевий ланцюг і містять парну кількість атомів. Ненасичені жирні кислоти мають певну кількість подвійних або потрійних зв'язків. В природних ліпідах ненасичені жирні кислоти перебувають лише у цис – ізомерній формі. Доведено, що деякі ненасичені жирні кислоти не синтезуються в організмі людини і тварин або утворюються в недостатній кількості. До незамінних кислот відносять лінолеву, ліноленову, арахідонову та деякі інші ненасичені жирні кислоти. Арахідонова кислота є попередником ейкозаноїдів (простагландинів, тромбоксанів, лейкотриєнів). Нестача в організмі ненасичених жирних кислот (НЕЖК) зумовлює припинення росту, призводить до порушення обміну речовин, зокрема ХС, холіну та ін. [4, 6, 98, 107, 108].

Дуже поширені в природі – ФЛ. Вони мають важливе значення в життєдіяльності організму, безпосередньо беруть участь у побудові клітинних структур і в регуляції певних біохімічних процесів. Характерною особливістю цієї групи ліпідів є наявність в їх молекулах залишків фосфорної кислоти, які приєднуються етерним зв'язком до гідроксильної групи гліцерину. Найбільш проста форма ФЛ – фосфатидна кислота, є фосфоромоноетер диацилгліцерину. Фосфатидна кислота – попередник у біосинтезі ФЛ і триацилгліцеролів (ТАГ). Важливими представниками ФЛ є фосфати-

дилхоліни (ФХ), фосфатидилетаноламіни (ФЕ), фосфатидилсерини (ФС), фосфатидилінозити (ФІ) та інші. Вони відрізняються між собою лише азотистими основами та в результаті їх взаємоперетворення можуть переходити один у другий [6, 99, 107, 108].

Найрозповсюдженіший у клітині ФЛ – ФХ. Похідним ФХ є лізофосфатидилхолін (ЛФХ), що утворюється через деацилювання фосфоліпазами A_2 і A_1 або через неадекватну процедуру екстракції. ЛФХ активно вбудовується у клітинну мембрану при взаємодії ліпопротеїнів із клітинами. Відомо, що ЛФХ модулює дію гормонів та агоністів, сприяє проведенню сигналу через G-білки та активує протеїнкіназу С. Накопичення ЛФХ має відношення до розвитку багатьох патологічних станів [99, 122–124].

Другим за розповсюдженістю ФЛ в організмі тварин і рослин є ФЕ.

Сфінгомієлін (СМ) – ФЛ, що складається з цераміду та фосфорилхоліну, які зв'язані у першому положенні. Вміст його в мембранах і ЖК-склад різко відрізняється залежно від типу тканини. Сфінгомієлін містить довголанцюгові насичені та мононенасичені ЖК [125–127].

Одна з найбільш активних біологічних форм СМ є сфінгозин-1-фосфат, який утворюється зі сфінгозину у сфінгозин-кіназній реакції [125–127]. Значна роль в обміні СМ належить сфінгомієліназам [128].

Ще одним із широко розповсюджених ФЛ є ФІ, котрий утворюється з ЦДФ-діацилгліцериду та інозитулу у ЦДФ-діацилгліцерол-інозитолтрансферазній реакції [129, 130]. Через свою полярність ФІ та поліфосфатидилінозити зв'язують білки неспецифічним електростатичним зв'язком. Фосфатидилінозитол і поліфосфатидилінозитиди є важливими сигнальними молекулами [131, 132].

Фосфатидилсерин – широко розповсюджений у мембранах клітин усіх органів, але найбільше його у мозку, в інших органах вміст ФС не перевищує 10 % від загальних ФЛ. Крім структурних функцій, ФС виступає як

активатор протеїнкінази C, бере участь у коагуляції крові та неспецифічних електростатичних взаємодіях [133, 134].

Одним із надзвичайно важливих для метаболізму ФЛ є фосфатидна кислота, що утворюється з діацилгліцеролу через дію діацилгліцеролкінази, але найчастіше – з інших ФЛ під впливом фосфоліпази D. Фосфатидна кислота відіграє ключову роль у біосинтезі мембранних ФЛ і ТАГ [135].

Фосфатидна кислота має промоторні властивості для активації фосфоліпази A₂ та є джерелом арахідонової ЖК (C 20:4) для синтезу ейкозаноїдів [59]. Фосфатидна кислота та її похідне лізо-ФК синтезується на зовнішній поверхні мітохондріальної мембрани, а потім переміщується до її внутрішньої поверхні, де спостерігається утворення кардіоліпіну (КЛ) [136–141].

Крім того, ФК та лізо-ФК є фізіологічними хемоатрактантами, ці екзогенні ФЛ викликають ряд біологічних відповідей, у т. ч. синтез ДНК, активацію ферментів (фосфоліпаз D, A₂), фосфорилювання адгезивної кінази, тирозин кінази [135, 136, 140, 141].

Кардіоліпін – ФЛ, що переважно міститься у мембранах бактерій та мітохондрій. При його гідролізі за участю фосфоліпази D утворюються ФК та фосфатидилгліцерол [137, 138, 142].

За деякими властивостями ФЛ схожі на нейтральні ліпіди, так вони існують у деяких поліморфних формах. Перехід із однієї форми в іншу за фізіологічних умов відбувається під час зміни температури. При підвищенні температури ФЛ „плавляться”, проходячи через рідинно-кристалічний стан. Здатність молекул ФЛ до термотропних переходів має важливе значення для регулювання функціональної активності ліпід-білкових комплексів [98].

Нейтральні ліпіди – похідні гліцерину та вищих ЖК, спиртів та альдегідів. Вищі жирні кислоти в нейтральних ліпідах представлені головним чином насиченими і ненасиченими ациклічними карбоновими кислотами. В окремих випадках у складі жирів виявляють циклічні і оксикислоти. В

залежності від кількості естерифікованих жирними кислотами спиртових груп гліцерину розрізняють три-, ди- і моноацилгліцероли. Так як молекули жирів не несуть заряду, цю групу сполук називають нейтральними ліпідами. Крім того, до нейтральних ліпідів відносять нейтральні плазмалогени, алкілацилгліцероли, діольні ліпіди, естери ХС, гліколіпіди [4, 6, 107, 108].

Естери стеринів і вищих ЖК представляють групу стеридів. Стерини, або стероли, є похідними циклопентанпергідрофенантрону, який є продуктом конденсації гідрованого фенатрену і циклопентану. Основним представником стеринів є ХС. Він є одним із найважливіших ліпідних компонентів у тканинах людини і тварин. Холестерол являє собою ненасичений одноатомний циклічний спирт. З ЖК він утворює складні естери. Стерини є основою для утворення в організмі біологічно активних сполук – жовчних кислот, статевих гормонів, гормонів кори надниркових залоз та вітамінів групи D [6, 98, 107, 108].

Наступна група ліпідів – сфінголіпіди – це складні естери сфінгозинових основ, які розрізняються за довжиною вуглецевого ланцюга, його структурою, ступенем насиченості, кількістю гідроксильних груп. Найчастіше у природі виявляють сфінгозин. Структурною основою сфінголіпідів є цераміди – N-ацильні похідні сфінгозинових основ. Отже, сфінголіпіди можна розглядати як цераміди із заміщеною первинною гідроксильною групою.

У молекулах глікосфінголіпідів ліпідний компонент церамід з'єднаний з полярним вуглеводним залишком. Глікосфінголіпіди значно поширені в природі, їх знаходять у плазматичних мембранах різного типу клітин. Наявність глікосфінголіпідів у мембранах забезпечує міжклітинні взаємодії і формування імунних властивостей клітин [6, 98, 107, 108].

Найскладнішу структуру мають гангліозиди. До їх складу входять залишки галактози і глюкози та похідні нейрамінової кислоти. Локалізовані

гангліозиди переважно на зовнішній частині клітинної мембрани, в мітохондріях і ядрах в багатьох тканин ссавців. Гангліозиди є важливими структурними компонентами нейронів, беруть участь у проведенні нервових імпульсів та в обмінних процесах організму [107, 108].

Майже у всіх органах і тканинах виявлені різноманітні комплекси ліпідів із білками, які отримали назву ліпопротеїнів (ЛП). За сучасними уявленнями ліпопротеїни – це високомолекулярні водорозчинні сполуки, що складаються з білків і ліпідів та об'єднані між собою нековалентними зв'язками. В такій комплексній сполуці білки разом із полярними ліпідами формують поверхневий гідрофільний шар, який захищає внутрішню гідрофобну ліпідну сферу від водного середовища та забезпечує транспортування ліпідів у кровоносній системі з доставкою їх до органів і тканин. У зв'язку з цим, однією з основних ознак ЛП є наявність у них гідрофільного білково-ліпідного шару та ліпідного гідрофобного ядра.

Фізіологічна роль ЛП крові полягає в тому, що вони є транспортною формою ліпідів в організмі людини і тварин (як екзогенного, так і ендогенного походження) до місця утилізації або депонування. Разом із цим, ЛП транспортують деяку кількість жиророзчинних вітамінів, гормонів та інших біологічно активних речовин [4, 6, 98, 107, 108].

Важливу роль відіграють ліпіди (ФЛ, ХС) у структурі та функціонуванні мембран. Біологічні мембрани мають першорядне значення в організації та регуляції метаболізму клітини. Вони відділяють клітини від позаклітинного середовища (плазматичні мембрани) і формують окремі компартменти в клітині (різні типи внутрішньоклітинних мембран). Ліпіди і білки є головними молекулярними компонентами біологічних мембран, причому природа останніх обумовлює співвідношення між ліпідним і білковим компонентами. Значна кількість ліпопротеїнових комплексів входить до складу клітинних мембран та мембран мітохондрій. Ліпіди, що

входять до складу мембран, беруть безпосередню участь у процесах активного транспорту крізь мембрани молекул та іонів, специфічної рецепції на поверхні клітин, передачі нервових імпульсів, тощо. Оскільки клітинні мембрани є важливими регуляторами багатьох біохімічних процесів, то зміна структури, складу та орієнтації мембранних ліпідів викликає значні порушення клітинного метаболізму [5, 6, 19].

Ліпідну основу мембран складають ФЛ. У залежності від типу і природи мембран їх склад може змінюватися від 50 до 90 % загального вмісту ліпідів. Із гліцерофосфоліпідів у мембранах переважають ФХ і ФЕ. До складу біологічних мембран входять також плазмолігени і декілька класів гліколіпідів: цереброзиди, сульфатиди, церамідополігексозиди та гангліозиди.

Залишки молекул вуглеводів направлені до міжклітинного середовища з зовнішньої сторони плазматичної мембрани. Залишки вуглеводних компонентів гліколіпідів і глікопротеїнів формують на клітинних мембран – глікокалікс, який відповідає за адгезію клітин [143, 144].

Усі структурні компоненти мембран оновлюються, хоча інтенсивність цього процесу може коливатися в значних межах. Інтенсивність оновлення окремих частин молекул складних ліпідів не однакова; очевидно, молекула ліпиду оновлюється не цілком, а окремими компонентами.

Відновлення структурних компонентів мембран так само, як і розподіл, характеризується асиметричністю. Асиметрія ліпідів у мембрані не створюється і не підтримується спеціальним механізмом, а є відображенням термодинамічної рівноваги молекул, що знаходяться на різних поверхнях бішару. Оскільки ліпіди і білки є основними компонентами мембран, ліпід-білкова взаємодія має вирішальне значення для їх функціонування [107, 108, 144, 145].

Різні молекули ліпідів, що входять до біологічних мембран, створюють специфічні умови для функціонування мембранозв'язаних ферментів, забезпечують можливість для погодженого функціонування надмолекулярних ферментних структур. Фосфоліпіди мембран володіють мезоморфізмом, тобто здатністю до фазових переходів, що обумовлено хімічною будовою молекул. Температурні розходження фазових переходів у ФЛ залежать від жирнокислотних радикалів і полярних «голівки» їх молекул [144, 145].

Таким чином, наявні дані літератури свідчать, що ліпіди відіграють виключно важливу структурну та функціональну роль в організмі людини та тварин. Однак, їх роль в патогенезі ентеропатології вивчена недостатньо.

1.2.2. Нейтральні ліпіди крові новонароджених телят при ентеропатології та після застосування ентеросорбентів. За останні десятиріччя накопичилось багато наукових праць, які присвячені обміну ліпідів в організмі жуйних тварин [1, 3, 7].

Особливо виняткове місце цей обмін посідає в організмі новонароджених телят при ентеропатології. Однак, молекулярні механізми розвитку цих процесів вивчено недостатньо, не розроблено ефективних засобів лікування і тваринницька галузь щорічно несе великі економічні збитки.

У жуйних тварин метаболізм ліпідів розпочинається в рубці. Потреба жуйних тварин у ліпідах забезпечується за рахунок ліпідів рослинних кормів, а також ліпідів мікроорганізмів. За структурою та функцією ліпіди рослинних кормів умовно поділяються на структурні (ФЛ), резервні (ТАГ) та покривні (воски), а за хімічними властивостями – на омилювані (довголанцюгові ЖК, ТАГ, гліцерофосфоліпіди, гангліоліпіди, сфінголіпіди та воски) і неомилювані (стерини, терпени). Необхідно відмітити, що загальний вміст структурних та резервних ліпідів рослинних кормів становить 6–9 % сухої речовини [4–6].

Важливу роль в метаболізмі ліпідів рубця відіграють мікроорганізми. Вони розщеплюють ліпіди кормів і використовують ЖК у синтезі власних ліпідів, а також синтезують *de novo* довголанцюгові ЖК з непарним числом атомів Карбону і розгалуженим вуглецевим ланцюгом. Шляхом гідрогінезації поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) – інолевої, ліноленої мікроорганізми пригнічують їх антибактеріальну дію в рубці [4–6]. Внаслідок цього більша частина ПНЖК корму в рубці гідрогенізується до стеаринової кислоти і транс-ізомерів НЕЖК.

Заслуговує на увагу метаболізм у стінці рубця жуйних тварин. Результати гістологічних та біохімічних досліджень свідчать, що слизова оболонка рубця проявляє високу адсорбційну здатність і ферментативну активність. Стінка рубця забезпечує всмоктування нутрієнтів, які утворились після розщеплення поживних речовин корму, а також надходження з крові у порожнину рубця різних метаболітів. З віком морфофункціональний розвиток рубця характеризується збільшенням його об'єму та формуванням ворсинок на слизовій оболонці, що пов'язано з переходом жуйних тварин від молочного до рослинного живлення. У стінці рубця великої рогатої худоби для забезпечення енергетичних процесів використовується глюкоза, довголанцюгові ЖК, кетоніві тіла й амінокислоти, які поглинаються з крові [5, 6, 146]. Слизова оболонка рубця жуйних тварин характеризується високою інтенсивністю синтезу білків та амінокислот [5, 6]. Субстратами для синтезу ліпідів у слизовій оболонці рубця жуйних тварин використовуються довголанцюгові ЖК, а також проміжні продукти розпаду глюкози та амінокислот [146, 147].

Неперетравлені залишки кормів із рубця потрапляють у тонкий відділ кишечника. Протеїн корму за дії протеїназ соку підшлункової залози і кишкового соку розщеплюється до амінокислот, які всмоктуються і поступають в кров портальної вени [5, 6]. Стінка тонкого відділу кишечника жуйних тварин проявляє сорбційну, скоротливу і синтетичну дію і

характеризується високою інтенсивністю енергетичних процесів, використовуючи як джерело енергії глюкозу.

З сичуга ліпіди потрапляють у дванадцятипалу кишку жуйних тварин. За участю ліполітичних ензимів (ліпаза, фосфоліпаза А1 і А, гліколіпаза) та жовчних кислот, ліпіди піддаються гідролізу. Звільнені ЖК всмоктуються клітинами слизової оболонки порожньої кишки і транспортуються у складі хіломікронів (ХМ) із лімфою до печінки, де вони використовуються в синтетичних процесах [4–7]. У слизовій оболонці тонкого відділу кишечника жуйних тварин, а саме, в ентероцитах також проходить активний синтез ліпідів (ТАГ, ФЛ, ХС і його естери). Вони з'єднуються з апропротеїнами, що призводить до утворення ЛП, які поступають у кров. Аналіз вмісту кишки телят після споживання корму свідчить, що в ЛП-спектрі домінують ХМ (76 %) і ЛПДНЩ (19 %) діаметр часток яких є, відповідно, в межах від 65 до 240 і від 34 до 85 нм. Ідентифіковано також ЛП вмісту кишки телят із щільністю понад 1,006 г/мл, до яких входять ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ) та кілька популяцій ліпопротеїнів низької густини (ЛПНЩ) [4–7, 148].

Важливу роль в обміні ліпідів в організмі жуйних тварин відіграє печінка, приймаючи участь у синтезі ЛП плазми крові, а також в окисненні довголанцюгових ЖК. Ліпопротеїни плазми крові транспортують ліпіди в жирову тканину, скелетні м'язи, молочну залозу, де вони використовуються в метаболічних процесах [4–7, 149, 150]. У печінці тварин відбувається синтез довголанцюгових ЖК, головним чином, із неестерифікованих ЖК. Довголанцюгові ЖК можуть естерифікуватись у ТАГ, ФЛ й естери ХС, або ж піддаватися окисненню до CO_2 . Кормовий жир стимулює секрецію ЛПДНЩ у печінці телят і молочних корів, а також може в ній накопичуватись [151].

Жирові добавки до кормів раціону тварин (соняшникова олія з розрахунку 2 % на 1 кг живої ваги) також впливають на вміст загальних ліпідів (ЗЛП) та їх фракцій. В жирнокислотному складі збільшується частка НЕЖК. Корекцію обмінних процесів в організмі молодняка великої рогатої

худоби можливо робити за допомогою суміші ЖК. Так, встановлено, що введення в раціон молодняка капронової, капринової і лауринової кислот сприяє одержанню задовільних приростів при оптимальній активності окиснювальних ферментів, відповідному споживанню Оксигену, виділені вуглекислого газу та перебігу процесів переамінування [152]. Завершальним етапом процесів травлення жуйних тварин є травлення в товстому кишечнику. Сюди поступає неперетравлений протеїн кормів і мікроорганізмів. У незначній кількості в товстому кишечнику жуйних тварин можуть всмоктуватись амінокислоти [4–7].

У жировій тканині жуйних тварин частини спожитих із кормом поживних речовин відкладаються у вигляді ТАГ. Депонування ліпідів у жировій тканині жуйних тварин становить 80–90 % сухої маси і залежить від виду, віку, породи тварин, рівня їх годівлі і складу раціону. У синтезі ліпідів у жировій тканині жуйних використовуються екзогенні ЖК, які транспортуються з кров'ю у вигляді ХМ і ЛП, а також ЖК, які синтезуються в адипоцитах *de novo* з попередників неліпідного походження (амінокислоти, ацетат, β -оксибутират, продукти глюколізу) [4–7, 153].

Ліпіди жирової тканини жуйних мають велике значення в регуляції енергетичного гомеостазу в організмі тварин. За рахунок ЖК, які звільняються в жировій тканині в результаті розпаду ТАГ під дією ліпаз (ТАГ, ДАГ, МАГ), забезпечується біля 32 % потреби крові у метаболічній енергії. Жирні кислоти транспортуються у вигляді комплексів з альбумінами у печінку та інші органи і тканини, де вони використовуються в енергетичних і синтетичних процесах. У період інтенсивної лактації у перші місяці після отелення в синтезі жиру молока використовуються ЖК ТАГ жирової тканини, які звільняються в результаті ліполізу і транспортуються кров'ю в молочну залозу [4–7]. Молочна залоза погано використовує вільні жирні кислоти (ВЖК). Спочатку вони надходить у печінку, ресинтезуються в ТАГ і у складі ЛПДНЦ транспортуються у молочну залозу.

Травна система новонароджених та молозивних телят дещо відмінна від системи травлення дорослих тварин. У зазначений віковий період травлення у телят здійснюється поза передшлунками і подібне до травлення моногастричних тварин [4, 154]. Період постнатального або постембріонального розвитку тварин має не тільки ряд морфофункціональних, але й фізіолого-біохімічних особливостей. У цей період проходить адаптація новонароджених тварин до нових зовнішніх факторів середовища, а саме температури, кормів та ін. У перші доби постнатального періоду температура тіла тварин підтримується на необхідному рівні за рахунок окиснення ЖК ТАГ бурої жирової тканини.

У неонатальний період змінюється швидкість синтезу і розпаду ліпідів. Ці зміни знаходяться в тісному взаємозв'язку з ростом та диференціюванням органів і тканин, процесами метаболізму, терморегуляції та ін.

Особливо помітні зміни обміну ліпідів встановлені в печінці новонароджених телят. Використовуючи попередники мічені радіоактивним вуглецем показано, що швидкість синтезу ліпідів печінки новонароджених тварин менша, порівняно з їх синтезом у плоді та дорослих тварин [149, 155].

Однак, поряд із зниженням синтезу ТАГ, рівень синтезу ФЛ підвищується, аналогічні зміни спостерігаються й в обміні ХС. Зміни швидкості синтезу ліпідів в печінці новонароджених тварин корелюють із змінами активності АТФ-цитратліази та ацетил-СоА-карбоксилази, ферментів які лімітують швидкість синтезу ЖК [148, 149].

Синтез ліпідів у печінці жуйних тварин у постнатальний період розвитку має ряд особливостей порівняно з синтезом ліпідів у нежуйних тварин. Ці особливості пов'язані з розвитком передшлунків у жуйних тварин після переходу від молочного періоду до годівлі рослинними кормами. У синтезі ліпідів в печінці телят молочного періоду використовуються ЖК молока, а також ті, що синтезуються *de novo* з різних попередників і один із них є глюкоза.

Нейтральні ліпіди відіграють важливу роль у структурі та функціонуванні клітин, організму в цілому [4–6, 108]. Тому, важливо було дослідити їх якісний і кількісний склад у цільній крові і її компонентах – еритроцитах, лейкоцитах, плазмі та сироватці новонароджених телят, хворих на диспепсію, а також при лікуванні ентеросорбентами – ентеросгелем і полісорбом.

У табл. 1.1 наведені дані про природу і вміст нейтральних ліпідів у цільній крові здорових новонароджених телят, хворих на диспепсію і після лікування ентеросорбентами.

Таблиця 1.1

Вміст індивідуальних ліпідів у нативній крові здорових і хворих на ентеропатологію новонароджених телят та після застосування ентеросорбентів (% від загального вмісту ліпідів), $M \pm m$, $n = 5$

Показник	Контроль (здорові)	Хворі	Ентеросгель	Полісорб
ФЛ	72,7±6,7	62,4±6,5*	71,7±6,0**	70,1±5,0**
1,2ДАГ	3,3±0,7	6,5±0,8*	4,3±0,7**	4,0±0,2**
1,3ДАГ	3,0±0,1	4,0±0,5*	3,2±0,5	2,9±0,2**
Стерини	5,20±0,15	6,0±1,2*	5,0±0,5**	5,1±1,2**
ВЖК	5,1±1,3	11,1±0,5*	5,6±0,5**	5,5±0,8**
ТАГ	4,3±0,5	6,3±0,5*	4,6±0,6**	4,0±0,4**
ЕЖК	1,6±0,5	1,1±0,1*	1,8±0,4	1,2±0,1

Примітка: * $p < 0,05$ у відношенні до контролю; ** $p < 0,05$ у відношенні до хворих тварин.

Умовні позначення в цій та наступних таблицях:

ФЛ – фосфоліпіди; 1,2ДАГ, 1,3ДАГ – диацилгліцероли, СТ – стерини, ВЖК – вільні жирні кислоти; ТАГ – триацилгліцероли, ЕЖК – естерифіковані жирні кислоти.

У цільній крові новонароджених телят, хворих на диспепсію, встановлена загальна тенденція до підвищення вмісту ВЖК ТАГ. Порушується співвідношення інших фракцій ліпідів, у т.ч. 1,2- та 1,3-диацилгліцеролів (ДАГ). Заслуговує на увагу той факт, що вміст ФЛ та естерифікованих жирних кислот (ЕЖК) у крові хворих телят помітно знижується. Після лікування хворих тварин із використанням ентеросгелю вміст 1,3-ДАГ та ЕЖК повністю стабілізується, а вміст інших фракцій нейтральних ліпідів наближається до контрольних величин. Полісорб також проявляє лікувальний ефект, однак вміст ЕЖК не досягає контрольних величин.

У табл. 1.2 наведені дані про природу і вміст нейтральних ліпідів у еритроцитах здорових новонароджених телят, хворих на ентеропатологію і після лікування ентеросорбентами.

Таблиця 1.2

Вміст індивідуальних ліпідів в еритроцитах крові здорових і хворих на ентеропатологію новонароджених телят та після застосування ентеросорбентів (% від загального вмісту ліпідів), $M \pm m$, $n = 5$

Показник	Контроль (здорові)	Хворі	Ентеросгель	Полісорб
1	2	3	4	5
ФЛ	70,0±5,0	64,0±5,0*	73,5±7,0**	69,2±4,8**
1,2ДАГ	6,5±0,8	4,2±0,5*	6,5±0,8**	6,0±1,3**
1,3ДАГ	5,7±0,5	4,2±0,5*	5,7±0,5**	5,2±0,9**
Стерини	5,5±0,7	5,5±1,2	5,6±0,7	5,9±1,1
ВЖК	5,6±0,7	12,5±1,5*	5,5±0,5**	6,6±0,8**
ТАГ	4,0±0,5	8,0±1,5*	4,1±0,6**	3,9±0,3**
ЕЖК	2,1±0,3	3,9±0,3*	2,1±0,3**	2,0±0,4**

З цих даних видно, що вміст ЗФЛ, 1,2- та 1,3-ДАГ в еритроцитах хворих телят знижується, а вміст ВЖК і ТАГ підвищується в 2 рази порівняно з контролем.

Характерним є те, що вміст стеринів у хворих тварин не змінюється. Після лікування хворих тварин ентеросорбентами (ентеросгель або полісорб) вміст усіх фракцій нейтральних ліпідів еритроцитів крові майже не відрізняється від контрольних величин.

У табл. 1.3 наведені дані про склад і вміст нейтральних ліпідів у лейкоцитах здорових новонароджених телят, хворих на диспепсію і після лікування ентеросорбентами. Аналіз цих даних свідчить, що диспепсія телят викликає суттєві зміни різних фракцій нейтральних ліпідів. Так, знижується вміст ЗФЛ та 1,2-ДАГ, підвищується вміст ВЖК майже в 3 рази та дещо підвищується вміст ТАГ. Вміст 1,3-ДАГ, стеринів та ЕЖК залишається без змін.

Застосування ентеросгелю або полісорбу повністю нормалізувало вміст нейтральних ліпідів у лейкоцитах крові хворих тварин.

Таблиця 1.3

Вміст індивідуальних ліпідів у лейкоцитах крові здорових і хворих на ентеропатологію новонароджених телят та після застосування ентеросорбентів (% від загального вмісту ліпідів), $M \pm m$, $n = 5$

Показник	Контроль(здорові)	Хворі	Ентеросгель	Полісорб
ФЛ	73,7±8,0	51,3±8,0*	73,5±8,0**	69,0±7,0**
1,2ДАГ	5,5±0,5	2,0±0,5*	5,2±0,5**	4,9±0,6**
1,3ДАГ	4,0±0,5	3,7±0,8	4,1±0,5	3,9±0,3
Стерини	5,0±0,5	5,0±0,5	5,1±0,5	4,8±0,4
ВЖК	5,0±0,5	14,8±1,5*	5,2±0,5**	7,7±1,2**
ТАГ	4,6±0,4	6,0±0,5*	4,6±0,4**	4,3±0,7**
ЕЖК	1,5±0,3	1,5±0,3	1,4±0,3	1,5±0,5

У табл. 1.4 наведені дані про склад і вміст нейтральних ліпідів в сироватці крові здорових новонароджених телят, хворих на диспепсію і після застосування ентеросорбентів. Як видно з таблиці у хворих новонароджених телят склад нейтральних ліпідів не змінюється, а суттєво знижується вміст ЗФЛ, 1,2 та 1,3-ДАГ і стеринів. Водночас спостерігається підвищення вмісту ВЖК та ЕЖК майже в 3 рази та незначне підвищення вмісту ТАГ.

Після застосування ентеросорбентів вміст нейтральних ліпідів у сироватці крові майже не відрізняється від контрольних величин.

У табл. 1.5 наведені дані про склад і вміст нейтральних ліпідів у плазмі крові здорових новонароджених телят, хворих на диспепсію і після лікування ентеросорбентами. Встановлено, що у хворих телят суттєво порушується рівень усіх фракцій нейтральних ліпідів, окрім 1,3-ДАГ. Так, знижується вміст ЗФЛ, 1,2-ДАГ, стеринів. Значно підвищується рівень ВЖК та ЕЖК, майже в 3 рази.

Таблиця 1.4

Вміст індивідуальних ліпідів у сироватці крові здорових і хворих на диспепсію новонароджених телят та після застосування ентеросорбентів (% від загального вмісту ліпідів), $M \pm m$, $n = 5$

Показник	Контроль (здорові)	Хворі	Ентеросгель	Полісорб
ФЛ	71,7±8,5	58,6±8,2*	70,5±7,0**	68,7±7,7**
1,2ДАГ	7,5±0,5	3,8±0,6*	7,5±0,8**	7,0±1,2**
1,3ДАГ	3,2±0,4	2,1±0,3*	3,2±0,4**	3,1±0,5**
Стерини	5,8±0,8	4,0±0,5*	5,6±0,8**	5,2±0,9**
ВЖК	5,0±0,5	15,8±0,8*	5,0±0,5**	8,9±0,7**
ТАГ	4,6±0,5	5,0±0,5*	4,6±0,5**	5,1±0,8**
ЕЖК	1,5±0,5	4,4±0,5*	1,5±0,3**	1,2±0,4**

Застосування ентеросорбентів сприяє нормалізації вмісту майже усіх фракцій нейтральних ліпідів і в цьому випадку ефективніший лікувальний ефект проявляє ентеросгель.

Таким чином, препарати ентеросгель та полісорб стабілізують вміст нейтральних ліпідів крові у хворих на диспепсію новонароджених телят. Дія ентеросорбентів полягає у швидкому виведенні з організму хворих тварин токсичних речовин та стабілізації внаслідок цього перистальтики травного тракту, попередженні виникнення запорів, появі апетиту.

Приведення співвідношення нейтральних ліпідів до норми створює відповідну матрицю для функції мембранних систем, ферментів ланцюга переносу електронів тощо.

Таблиця 1.5

Вміст індивідуальних ліпідів в плазмі крові здорових і хворих на ентеропатологію новонароджених телят та після застосування ентеросорбентів (% від загального вмісту ліпідів), $M \pm m$, $n = 5$

Показник	Контроль (здорові)	Хворі	Ентеросгель	Полісорб
ФЛ	73,8±8,2	51,0±6,0*	73,8±8,2**	70,0±4,0**
1,2ДАГ	5,5±0,6	4,0±0,5*	5,5±0,5**	5,0±0,3**
1,3ДАГ	3,1±0,5	3,0±0,5	3,1±0,6	2,9±0,4
Стерини	5,9±0,5	4,0±0,5*	5,8±0,5**	5,7±0,6**
ВЖК	5,1±0,5	14,4±1,5*	5,2±0,5**	7,0±1,3**
ТАГ	4,6±0,5	6,3±0,8*	4,7±0,4**	4,9±0,7**
ЕЖК	1,5±0,3	4,5±0,5*	1,4±0,5**	2,0±0,2**

1.2.3. Фосфоліпіди крові новонароджених телят при ентеропатології та після застосування ентеросорбентів. Фосфоліпіди, як функціонально активні компоненти біологічних мембран, відіграють важливу роль в клітинах і всьому організмі.

Фосфоліпіди беруть участь в регуляції активності великої кількості мембранопов'язаних ензимів [144, 156]. Будова молекули ФЛ характеризується наявністю гідрофобних та гідрофільних фрагментів, а також різновидністю будови кожного з них, що і визначає важливу роль цих біополімерів в структурі і функції біологічних мембран. Порушення співвідношення названих компонентів веде до розвитку патологічних процесів внаслідок дії факторів біологічної, хімічної та фізичної природи, а розвиток патологічних процесів, навпаки, викликає зміну співвідношення різних фракцій, фізико-хімічних властивостей як компенсаторного процесу, що може бути критерієм визначення тяжкості перебігу хвороби, а також критерієм визначення ефективності лікування.

У науковій літературі є поодинокі дані відносно обміну ліпідів в органах та тканинах новонароджених телят при ентеропатології. Так, досліджені показники ЛП і ФЛ-спектрів плазми крові при застосуванні репаративної терапії у разі розвитку неонатальної ентеропатології в телят. Заслуговує на увагу те, що порушення показників обміну ліпідів в плазмі крові телят спостерігається і після зникнення клінічних ознак диспепсії. Так, вміст загальних ліпідів плазми крові знижується майже у 1,5 раза через 8 діб після народження та лікування традиційними методами. Певну роль у розвитку гіполіпідемії відіграє дискинезія, яка спостерігається у жовчовивідних шляхах під час захворювання тварин на диспепсію. Поряд з цим, змінюється активність лужної фосфатази і γ -глутамілтранспептидази, а також підвищується рівень загального та вільного білірубину [95]. Ліпідний спектр плазми крові тварин змінюється за рахунок ФЛ, ЕХС і ВХС, ВЖК та ТАГ. Автор доречно зауважує, що виявлені зміни в ліпідогамі крові в першу чергу можуть бути пов'язані з патологічним ураженням печінки.

Застосування фосфоліпідвмісного препарату сприяло стабілізації ЛП- і ФЛ-спектру плазми крові у таких телят і покращенню їх фізіологічного стану [157].

Дослідженнями ЛП-складу гепатоцитів новонароджених телят у разі диспепсії виявлено зниження на 19,6–32,0 % всіх молекулярних форм ліпідів та перерозподіл кількості високомолекулярних ЖК у ФЛ, а саме: багаторазове вірогідне підвищення у ЖК-спектрі молярного відсотка пальмітату, пальмітоолеату і стеарату на тлі значного зниження таких есенційних ЖК, як олеїнова та ліолева. Ці зміни суттєво впливають на інтермедіарний метаболізм організму. Якщо враховувати, що природні гліцерофосфоліпіди містять у центральному (другому, b-) положенні залишки ненасичених, а в крайньому (1-му, a-) – НЖК, то багаторазове збільшення вмісту НЖК та зменшення ненасичених у ФЛ гепатоцитів новонароджених телят засвідчує про значні молекулярно-структурні зміни їхньої будови й організації. Адже під дією комплексу чинників, які спричиняють діарею, разом із зазначеними змінами у структурі молекул порушуються їх функції. Так, збільшення молярного відсотка насичених жирних кислот та зменшення ЕЖК у складі гліцерофосфоліпідів зумовлює їх “ущільнення”, втрату еластичності та головних функцій мембран, що дискоординує ефективність роботи як гепатоцитів, так і органу в цілому. В кінцевому підсумку такі зміни можуть суттєво позначитися на загальному метаболізмі організму [150].

Завдання даного етапу роботи – вивчити фракційний склад ФЛ крові та її компонентів у телят, хворих на диспепсію та при лікуванні сорбентами.

У табл. 1.6 наведені дані щодо вмісту ФЛ цільної крові здорових та хворих на гострі розлади травлення телят. Показано, що якісний склад ФЛ у крові телят контрольної групи не відрізнявся від дослідної і включав: лізофосфатидилхолін (ЛФХ), ФС, лізофосфатидилетаноламін (ЛФЕ), СМ, ФІ, ФХ, лізокардіоліпін (ЛКЛ), ФЕ, КЛ, лізофосфатидну кислоту (ЛФК), фосфатидну кислоту (ФК).

**Вміст індивідуальних фосфоліпідів у цільній крові здорових і хворих на
ентеропатологію новонароджених телят та після застосування
ентеросорбентів (%), $M \pm m$, $n = 5$**

Показник	Контроль (здорові)	Хворі	Ентеросгель	Полісорб
1	2	3	4	5
ЛФХ	3,10±0,50	6,9±0,8*	3,10±0,20**	3,6±0,6**
ФС	10,0±2,0	6,1±0,8*	12,0±1,2**	10,5±2,2**
ЛФЕ	6,13±1,20	2,8±0,9*	6,0±1,3**	6,0±0,5**
СМ	19,2±1,3	20,6±1,2	19,2±1,3	19,2±1,2
ФІ	3,69±0,50	1,9±0,3*	3,69±0,40**	3,9±0,5**
ФХ	24,3±3,5	30,1±2,4*	24,6±1,3**	24,0±0,5**
ЛКЛ	0,60±0,05	0,60±0,04	0,50±0,02	0,60±0,05
ФЕ	29,4±3,1	12,0±1,2*	19,3±1,5**	19,3±3,6**
КЛ	7,0±0,8	6,5±0,8	7,2±1,2	7,2±1,2
ЛФК	1,64±0,20	0,5±0,03*	1,69±0,13**	1,60±0,04**
ФК	2,0±0,2	1,4±0,2*	2,2±0,2**	2,2±0,2**

Примітка: * $p < 0,05$ у відношенні до контролю; ** $p < 0,05$ у відношенні до хворих тварин.

Умовні позначення в цій та наступних таблицях:

ЛФХ – лізофосфатидилхолін, ФС – фосфатидилсерин, ЛФЕ – лізофосфатидилетаноламін, СМ – сфінгомієлін, ФІ – фосфатидилінозит, ФХ – фосфатидилхолін, ЛКЛ – лізокардіоліпін, ФЕ – фосфатидилетаноламін, КЛ – кардіоліпін, ЛФК – лізофосфатидна кислота, ФК – фосфатидна кислота.

Встановлено, що в ліпідах нативної крові хворих телят рівень лізофосфатидилхоліну вищий і становить 6,9±0,8 % проти 3,1±0,5 у здорових, рівень ФС дещо менший – 6,1±0,8 проти 10,0±2 %. Лізофосфатидилетаноламін

становить $2,8 \pm 0,9$ проти $6,13 \pm 1,2$ % в крові здорових телят. Відсоток СМ майже однаковий. Фракції ФІ в ліпідах крові хворих телят вдвічі менше, а ФХ більше. Встановлено також суттєво менший, більш ніж у 2 рази, рівень фракції ФЕ та нижчі показники ЛФК і ФК.

Після лікування телят ентеросгелем, відбувається стабілізація співвідношення окремих фракцій ФЛ в екстрактах цільної крові. Так, якщо до лікування вміст ЛФХ у фосфоліпідній суміші нативної крові в хворих телят у відношенні до такого у здорових тварин становив 2:1, то після лікування 1:1. Співвідношення ФХ в нативній крові телят відповідних дослідних груп складало до лікування 0,6:1, то після лікування – 0,8:1.

Особливу увагу привертає характер кількісних змін ЛФК і ФК. Якщо у хворих телят до лікування їх співвідношення у порівнянні з контрольним рівнем в нативній крові становило 1:2, то після нього – 1:1.

З табл. 1.6 видно, що застосування полісорбу також сприяє стабілізації окремих фракцій ФЛ у цільній крові хворих новонароджених телят.

У табл. 1.7 наведені дані вмісту окремих фракцій ФЛ еритроцитів здорових та хворих на диспепсію телят і після лікування ентеросорбентами. Встановлено, що показник ЛФХ становив лише $3,2 \pm 0,6$ % у здорових і був високим – $6,4 \pm 1,2$ у хворих телят. Встановлено зменшення вмісту фракції ЛФЕ в еритроцитах хворих телят.

В ліпідах еритроцитів хворих виявлено збільшений рівень сфінгом'єліну до $27,6 \pm 3,0$ при $20,3 \pm 1,2$ у здорових телят. Застосування ентеросгелю або полісорбу сприяє стабілізації вмісту окремих фракцій ФЛ в еритроцитах хворих тварин.

У ФЛ лейкоцитів хворих телят фракція ЛФХ у 2,5 рази перевищує цей показник у здорових і становить ($7,4 \pm 1,1$ %), менший вміст ФС, ЛФЕ, а вміст ФХ збільшується. Знижується також рівень ФЕ, а фракція ФК менше майже у 4 рази (табл. 1.8).

**Вміст індивідуальних фосfolіпідів в еритроцитах здорових і хворих на
ентеропатологію новонароджених телят та після застосування
ентеросорбентів (%), $M \pm m$, $n = 5$**

Показник	Контроль (здорові)	Хворі	Ентеросгель	Полісорб
1	2	3	4	5
ЛФХ	3,2±0,6	6,4±1,2*	2,4±0,3**	3,6±0,5**
ФС	9,80±1,40	10,8±1,2	11,6±1,2**	10,0±2,2
ЛФЕ	5,12±0,30	4,3±0,5*	5,1±0,7	6,0±0,5*
СМ	20,3±1,2	27,6±3,0*	26,4±2,6**	19,2±1,2**
ФІ	3,69±0,60	5,1±0,5*	4,5±0,6	3,59±0,50**
ФХ	25,3±3,5	41,3±4,5*	21,3±1,6**	24,6±0,5**
ЛКЛ	0,70±0,02	2,70±0,05	0,70±0,02**	0,60±0,05**
ФЕ	29,3±3,3	41,3±2,5*	28,3±2,9**	24,1±3,6**
КЛ	7,0±0,8	10,7±1,2*	6,3±1,2**	6,5±1,2**
ЛФК	1,67±0,08	0,70±0,05*	1,1±0,1	1,60±0,04**
ФК	1,97±0,30	0,60±0,02*	1,40±0,04**	2,20±0,02**

Примітка: * $p < 0,05$ у відношенні до контролю; ** $p < 0,05$ у відношенні до хворих тварин.

Умовні позначення для цієї та наступної таблиці: ЛФХ – лізофосфатидилхолін, ФС – фосфатидилсерин, ЛФЕ – лізофосфатидилетаноламін, СМ – сфінгомієлін, ФІ – фосфатидилінозит, ФХ – фосфатидилхолін, ЛКЛ – лізокардіоліпін, ФЕ – фосфатидилетаноламін, КЛ – кардіоліпін, ЛФК – лізофосфатидна кислота, ФК – фосфатидна кислота

У табл. 1.9 наведені також дані про склад ФЛ сироватки крові після лікування ентеросорбентами.

**Вміст індивідуальних фосфоліпідів в лейкоцитах здорових і хворих на
ентеропатологію новонароджених телят та після застосування
ентеросорбентів (%), $M \pm m$, $n = 5$**

Показник	Контроль (здорові)	Хворі	Ентеросгель	Полісорб
ЛФХ	3,0±0,3	7,4±1,1*	3,2±0,2**	3,2±0,5**
ФС	10,1±2,0	6,5±0,5*	12,1±2,1**	12,1±2,0**
ЛФЕ	5,0±0,8	2,80±0,09*	6,0±1,4**	5,0±0,5**
СМ	20,15±0,50	18,9±1,8	20,15±1,50	20,15±0,50
ФІ	3,69±0,30	2,3±0,3*	3,69±0,30**	3,69±0,10**
ФХ	25,0±3,5	30,7±3,3*	30,0±0,4	30,0±3,3
ЛКЛ	1,0±0,2	6,80±0,02*	0,90±0,03**	0,90±0,02**
ФЕ	29,3±3,3	18,4±2,2*	28,4±1,6**	20,3±0,3**
КЛ	7,0±0,8	6,4±0,6	6,38±1,20	7,2±1,2
ЛФК	1,67±0,40	0,40±0,02*	1,27±0,30**	1,9±0,3**
ФК	1,97±0,40	0,40±0,02*	1,44±0,50**	1,8±0,4**

Примітка: * $p < 0,05$ у відношенні до контролю; ** $p < 0,05$ у відношенні до хворих тварин.

Так, застосування ентеросгелю повністю стабілізує вміст досліджуваних фракцій ФЛ, а полісорб сприяє нормалізації вмісту ЛФХ, ФС, ЛФЕ, ФХ, ЛКЛ, ФЕ та КЛ. Вміст ФІ та ЛФК децю вищий від контрольних величин, а рівень ФК знижується.

Як видно з даних, наведених у табл. 1.10, у хворих на диспепсію телят значно змінюється вміст ФЛ плазми крові майже усіх фракцій, окрім фракції КЛ.

Вміст індивідуальних фосфоліпідів у сироватці крові здорових і хворих на ентеропатологію телят та після застосування ентеросорбентів (%), М \pm m, n = 5

Показник	Контроль (здорові)	Хворі	Ентеросгель	Полісорб
ЛФХ	3,8 \pm 0,6	10,2 \pm 2,1*	3,3 \pm 0,2**	3,5 \pm 0,4**
ФС	9,3 \pm 1,2	13,7 \pm 2,3*	10,7 \pm 1,4**	10,0 \pm 2,2**
ЛФЕ	4,8 \pm 0,5	2,8 \pm 0,2*	4,5 \pm 0,5**	4,3 \pm 0,9**
СМ	20,3 \pm 3,3	36,7 \pm 3,5*	20,8 \pm 1,7**	20,6 \pm 2,2**
ФІ	1,69 \pm 0,40	6,6 \pm 1,2*	1,6 \pm 0,2**	6,5 \pm 1,2
ФХ	26,3 \pm 2,4	20,4 \pm 2,2*	21,5 \pm 2,5	24,6 \pm 0,5**
ЛКЛ	0,70 \pm 0,03	0,9 \pm 0,07	0,90 \pm 0,05	0,90 \pm 0,05
ФЕ	23,3 \pm 3,3	11,8 \pm 2,2*	23,6 \pm 1,6**	23,6 \pm 6,5**
КЛ	7,00 \pm 0,16	10,2 \pm 2,1*	7,0 \pm 1,4**	7,0 \pm 0,5**
ЛФК	1,17 \pm 0,08	1,9 \pm 0,3*	0,90 \pm 0,03**	1,6 \pm 0,4
ФК	2,47 \pm 0,20	1,4 \pm 0,2*	1,60 \pm 0,02	1,4 \pm 0,4

Примітка: *р < 0,05 у відношенні до контролю; **р < 0,05 у відношенні до хворих тварин.

У таблицях цього підпункту наведено дані про склад та вміст фракцій фосфоліпідів у крові телят та її компонентах після лікування їх ентеросорбентами. При цьому відмічено стабілізацію гомеостазу крові щодо вказаних компонентів. Одержані результати високої ефективності ентеросгелю та полісорбу важливі також і для фундаментальної ветеринарної та біологічної науки з вивчення нових і доповнення відомих механізмів патогенезу диспепсії на молекулярному рівні.

Вміст індивідуальних фосфоліпідів у плазмі крові здорових і хворих на диспепсію новонароджених телят та після застосування ентеросорбентів (%), $M \pm m$, $n = 5$

Показник	Контроль (здорові)	Хворі	Ентеросгель	Полісорб
ЛФХ	2,6±0,5	7,8±1,4*	2,8±0,5**	2,7±0,4**
ФС	10,50±0,25	14,8±1,4*	11,8±1,3**	10,50±0,05**
ЛФЕ	6,13±1,10	3,4±0,8*	7,90±1,20**	7,0±0,6**
СМ	19,0±3,1	16,2±2,2*	20,1±1,2**	20,0±3,1**
ФІ	3,71±0,50	1,5±0,3*	6,2±1,4**	6,70±0,05**
ФХ	24,3±3,5	33,9±2,3*	24,3±1,3**	29,3±0,6**
ЛКЛ	0,60±0,02	0,90±0,03*	0,60±0,06**	0,60±0,05**
ФЕ	30,4±3,5	14,7±2,3*	30,4±1,8**	30,4±3,5**
КЛ	6,0±1,5	6,8±1,2	6,3±0,6	5,9±1,1
ЛФК	1,5±0,3	0,40±0,04*	1,20±0,03**	1,5±0,3**
ФК	2,14±0,40	0,40±0,04*	2,00±0,02**	2,12±0,05**

Високий лікувальний ефект від застосування ентеросгелю та полісорбу очевидно пов'язаний із стабілізацією співвідношення окремих фракцій ФЛ, які є важливими компонентами біологічних мембран [144, 145]. У складі молекули ФЛ розрізняють гідрофобні та гідрофільні фрагменти, які мають різну будову в залежності від їх класу. Це в значній мірі визначає особливу роль полярних ліпідів у структурі клітинних мембран, які зазнають суттєвих структурно-функціональних змін у період захворювання тварин.

Важливо, що не зважаючи на поліетіологічність природи диспепсії у новонароджених телят, застосування запропонованих нами препаратів сприяє відновленню кількісного співвідношення індивідуальних ФЛ як в цільній крові, так і її компонентах, а разом з тим в структурах клітинних мембран

інших тканин та органів. Не виключено, що ентеросорбент позитивно діє на нормалізацію вмісту окремих ФЛ через регуляцію водного балансу в організмі тварин при ураженні шлунково-кишкового тракту. Вода у біологічних структурах має багатогранне значення [158], тому її перерозподіл при патології може опосередковано впливати на біосинтез окремих індивідуальних ФЛ, розвиток патологічного процесу при диспепсії і швидкість стабілізації після лікування. Особливістю ліпідів є те, що вони можуть виступати у якості переносників інформації [159]. Нами припускається, що при диспепсії цей процес буде порушуватись через зміну кількісного співвідношення різних класів ФЛ. Механізм позитивної дії ентеросгелю, можливо, пов'язаний із стабілізацією обміну в організмі тварин, які хворіють на диспепсію, що сприяє їх досить швидкому видужанню. При диспепсії в клітинах епітелію слизової оболонки шлунково-кишкового тракту можуть порушуватися ДНК – мембранні контакти і змінюватися конформація молекул ДНК [160]. Це негативно впливає на синтез окремих фракцій ФЛ, зумовлює відповідні структурні зміни мембран уражених клітин та порушує активний і пасивний транспорт іонів [161, 162]. Застосування полісорбу чи ентеросгелю ймовірно нормалізує описані явища.

При диспепсії новонароджених телят можливо має місце і порушення біофакторної ролі ліпідів, яку пов'язують зі зміною співвідношення окремих фракцій ФЛ [163]. Слід додати, що ФЛ, і особливо СМ, мають важливе значення в утворенні зв'язків з ядерним матриксом ДНК. Показано, що руйнування ФЛ, які знаходяться в препаратах ядерного матриксу, призводить до відщеплення ДНК і порушення реплікації. Дослідження ліпідного складу ядерного матриксу показали, що половина ФЛ, які знаходяться у складі ядерного матриксу, являють собою СМ [164]. Зміни вмісту цього ФЛ при диспепсії можуть призвести до порушення реплікації ДНК, ускладнення перебігу патології, що стабілізується після застосованого нами лікування. В біомембранах існує вільний броунівський рух молекул ФЛ, тому порушення

їх співвідношення може викликати суттєві зміни у структурі клітин, їх ушкодження.

Отже, експериментально одержані результати свідчать про те, що з розвитком диспепсії у новонароджених телят спостерігається порушення кількісного співвідношення окремих фракцій ФЛ, а після запропонованого лікування, відбувається відновлення їх вмісту до показників у здорових телят як в цільній крові, так і її компонентах, що може бути одним із механізмів дії ентеросгелю та полісорбу.

Таким чином, вперше показано, що при диспепсії новонароджених телят у фосфоліпідних екстрактах з цільної крові, лейкоцитів, еритроцитів, плазми та сироватки спостерігається порушення кількісного співвідношення окремих фракцій ФЛ у порівнянні з таким у здорових тварин. Виявлено збільшення майже у 3 рази вмісту ЛФХ, а також СМ і ФХ, поряд із зменшенням рівня ФС, ФЕ, ЛФК і ФК. Лікування хворих на гострі розлади травлення новонароджених телят ентеросорбентом «Ентеросгель» або «Полісорб» сприяє стабілізації співвідношення окремих фракцій ФЛ, особливо вмісту ЛФХ, ФС, ЛФК і ФК у нативній крові та її компонентах, що ефективно впливає на процес видужування таких тварин.

На нашу думку, ефективна дія ентеросорбентів зумовлена такими їх властивостями:

- високою змочувальною здатністю та утворенням гелеподібної маси;
- високою осмотичною активністю;
- високою адсорбтивною активністю, що дає можливість адсорбувати екзотоксини і швидко їх інактивувати;
- швидкістю зв'язування білків ендотоксинів.

Ці основні характеристики ентеросорбентів і забезпечують високу їх ефективність при лікуванні телят хворих на ентеропатологію й стабілізації гомеостазу крові на молекулярному рівні.

1.2.4. Жирні кислоти ліпідів крові новонароджених телят при ентеропатології та після застосування ентеросорбентів. Жирні кислоти у вільному стані та в комплексі відіграють важливу роль в життєдіяльності клітин та організмів. Ці біополімери, як одні з компонентів біологічних мембран [144, 145], беруть участь в регуляції багатьох процесів при нормальному та патологічному станах організму. Особливо важливу роль мають ненасичені жирні кислоти, які в складі ліпідів виступають як біоефектори [163].

Раніше вважали, що есенційні НЕЖК забезпечують лише цілісність мембран, а також нормальний (оптимальний) рівень насиченості ліпідів. Їхні похідні, які називають «оксиліпінами», є регуляторами майже всіх нормальних фізіологічних та патологічних процесів. В оглядах [144] проаналізована участь ВЖК в регуляції активності багатьох ліпідзалежних ензимів, що впливають на транскрипцію деяких генів, регулюють зв'язок з рецепторами стероїдних гормонів, передають клітинні сигнали тощо.

У табл. 1.11 наведені дані щодо природи та вмісту ЖК у ліпідах, екстрагованих з цільної крові здорових та хворих на диспепсію розлади травлення новонароджених телят. Методом газової хроматографії було ідентифіковано 23 ЖК – насичені (11), мононенасичені (5) та поліненасичені (7).

У ліпідах крові здорових телят встановлено такий вміст ЖК (у %): лауринова кислота ($C_{12:0}$) – 0,12; міристинова ($C_{14:0}$) – 0,43; міристолеїнова ($C_{14:1}$) – 0,07; пентадеканова ($C_{15:0}$) – 0,07; ізопальмітинова ($C_{16:0}$) – 0,04; пальмітинова ($C_{16:0}$) – 27,7; пальмітоолеїнова ($C_{16:1}$) – 14,28; маргарінова ($C_{17:0}$) – 0,21; гептадеценнова ($C_{17:1}$) – 0,43; ізостеаринова ($C_{18:0}$) – 0,12; стеаринова ($C_{18:0}$) – 9,73; олеїнова ($C_{18:1}$) – 15,1; лінолева ($C_{18:2}$) – 22,6; ліноленова ($C_{18:3}$) – 1,87; арахінова ($C_{20:0}$) – 0,20; гондова ($C_{20:1}$) – 0,66; генеїкозанова ($C_{21:0}$) – 0,35; ейкозатриєнова ($C_{20:3}$) – 0,10; арахідонова ($C_{20:4}$) – 3,75; бегенова ($C_{22:0}$) – 0,17; докозатриєнова ($C_{22:3}$) – 0,21; докозапентаєнова ($C_{22:5}$) – 0,16; докозагексаєнова ($C_{22:6}$) – 0,30. Сума насичених жирних кислот

Таблиця 1.11

Якісний склад і вміст жирних кислот ліпідів цільної крові здорових і хворих на ентеропатологію новонароджених телят та після застосування ентеросорбентів (%), $M \pm m$, $n = 5$

Жирна кислота	Новонароджені телята			
	здорові (контроль)	хворі	Ентеросгель	Полісорб
1	2	3	4	5
Лауринова C _{12:0}	0,12±0,02	0,40±0,05*	0,10±0,02**	0,11±0,01**
Міристинова C _{14:0}	0,43±0,02	0,78±0,08*	0,39±0,03**	0,52±0,04**
Міристоолеїнова C _{14:1}	0,07±0,02	0,10±0,02	0,08±0,01	0,07±0,02
Пентадеканова C _{15:0}	0,07±0,02	0,17±0,03*	0,06±0,01**	0,09±0,02**
Ізопальмітинова C _{16:0}	0,04±0,01	0,05±0,01*	0,045±0,01**	0,04±0,01**
Пальмітинова C _{16:0}	27,7±2,5	1,08±1,20*	27,5±3,0**	30,0±1,1**
Пальмітоолеїнова C _{16:1}	14,28±2,20	6,00±0,50*	15,3±4,1**	12,2±2,0**
Маргаринаова C _{17:0}	0,21±0,02	0,26±0,03	0,20±0,03	0,22±0,05
Гептадеценаова C _{17:1}	0,43±0,03	0,18±0,02*	0,41±0,05**	0,39±0,04**
Ізостеаринова C _{18:0}	0,12±0,02	0,18±0,04*	0,10±0,01**	0,15±0,02
Стеаринова C _{18:0}	9,73±1,30	8,02±0,50	8,8±1,0	10,05±1,40
Олеїнова C _{18:1}	15,1±1,3	10,02±3,50*	12,9±0,8	16,00±1,10**
Лінолева C _{18:2}	22,6±3,1	23,1±1,6	20,27±2,50	21,14±2,70
Ліноленова C _{18:3}	1,87±0,30	0,64±0,10*	1,59±0,25**	2,00±0,20**
Арахінова C _{20:0}	0,20±0,02	0,10±0,01*	0,18±0,03**	0,21±0,05**
Гондова C _{20:1}	0,66±0,04	0,50±0,05*	0,60±0,05**	0,58±0,04**
Генеікозанова C _{21:0}	0,35±0,03	0,33±0,14*	0,32±0,02**	0,30±0,01**
Екозатрієнова C _{20:3}	0,10±0,02	0,19±0,03*	0,10±0,01**	0,15±0,03
Арахідонова C _{20:4}	3,75±0,60	2,00±0,40*	3,70±0,28**	3,00±0,04**
Бегенова C _{20:0}	0,17±0,03	0,19±0,06*	0,15±0,05**	0,13±0,03**

<i>Продовж. табл. 1.11</i>				
Докозатриєнова C _{22:3}	0,21±0,02	0,15±0,03*	0,19±0,06	0,21±0,03**
Докозапентаєнова C _{22:5}	0,16±0,02	0,08±0,01*	0,15±0,02**	0,12±0,02**
Докозагексаєнова C _{22:6}	0,30±0,04	0,23±0,03*	0,31±0,08**	0,23±0,03
Загальний вміст насичених жирних кислот	39,14±3,1	56,81±3,5*	37,84±2,80**	41,82±2,90**
Загальний вміст ненасичених жирних кислот	59,53±3,5	43,18±4,5*	55,50±3,10**	56,09±3,80**
Коефіцієнт насиченості	0,66	1,31*	0,68**	0,74*

П р и м і т к а: *р < 0,05 у відношенні до контролю; **р < 0,05 у відношенні до хворих тварин.

становить 39,14 %, ненасичених 59,53 %, а коефіцієнт відношення суми насичених до суми ненасичених – 0,66.

Можна відмітити, що домінуюче положення за вмістом в ліпідах цільної крові займають такі ЖК: пальмітинова, пальмітоолеїнова, стеаринова, олеїнова, лінолева і арахідонова. Аналіз вмісту окремих ЖК в ліпідах крові хворих на гострі розлади травлення телят показав досить суттєву різницю в порівнянні із здоровими тваринами. У цих тварин встановлено підвищення вмісту пальмітинової кислоти, зниження вмісту пальмітоолеїнової, ліноленої та арахідонової кислот. Є відмінності і в показниках вмісту в цільної крові хворих на диспепсію телят інших ЖК. Загальний вміст НЖК у хворих телят становить 56,81 %, ненасичених – 43,18 %. Коефіцієнт насиченості становить 1,31.

У хворих тварин у ліпідах нативної крові встановлено підвищення вмісту лауринової кислоти у 3,3 раза, ізопальмітинової кислоти у 1,2 раза, мерістинової, пентадеканової, пальмітинової, екозантрієнової кислоти майже в 2 рази. Вміст інших кислот помітно знижується. Так рівень пальмітоолеїнової та гептадеценової кислоти знижується в 2,3 раза, олеїнової та гондової в 1,5 раза, лінолевої майже в 3 рази, арахідонової та докозапентаєнової майже

в 2 рази порівняно з контрольними величинами. Відмінності в показниках вмісту в цільній крові хворих телят інших ЖК, а саме: меристоолеїнової, ізопальмітинової, маргаринової, ізостеаринової, стеаринової, лінолевої, генекозанової, бегенової незначні.

Загальний вміст НЖК у хворих телят становить 56,81 %, а ненасичених – 43,18%. Коефіцієнт насиченості становить 1,31.

Після лікування хворих тварин ентеросорбентами спостерігається відновлення вмісту ЖК до показників у здорових телят. Так, застосування ентеросгелю сприяє нормалізації вмісту лауринової, міристинової, міристоолеїнової, пентадеканової, пальмітинової, пальмітоолеїнової, гептадеценної, ізостеаринової, олеїнової, ліноленової, арахісової, гондової, ейкозатрієнової, арахідонової, докозатрієнової ЖК.

Застосування полісорбу в деяких випадках є менш ефективним, однак в більшості випадків він сприяє наближенню показників рівня жирних кислот ліпідів цільної крові до контрольних величин. Якщо диспепсія у новонароджених телят викликає збільшення вмісту НЖК цільної крові і відповідно зменшення вмісту НЕЖК та збільшення коефіцієнту ненасиченості з 0,16 до 1,31, то коефіцієнт насиченості при застосуванні ентеросгелю чи полісорбу був відповідно 0,68 і 0,74. Ці показники свідчать, що захворювання новонароджених телят супроводжується зміною окисно-відновних процесів та ПОЛ, а саме їх компонентів – ЖК.

Загальний вміст НЖК у хворих телят становить 56,81 %, ненасичених – 43,18 %. Коефіцієнт насиченості становить 1,31.

У табл. 1.12 наведені дані щодо природи та вмісту ЖК, екстрагованих із виділених та очищених еритроцитів крові здорових і хворих на диспепсію телят. За природою зареєстровані аналогічні ліпідам цільної крові ЖК. Однак кількісне співвідношення окремих ЖК інше, хоча домінуючими за вмістом є ті ж самі ЖК: пальмітинова, пальмітоолеїнова, стеаринова, олеїнова, лінолева і арахідонова.

Таблиця 1.12

Якісний склад і рівень жирних кислот у ліпідах еритроцитів здорових і хворих на ентеропатологію новонароджених телят та після застосування ентеросорбентів (%), $M \pm m$, $n = 5$

Жирна кислота	Новонароджені телята			
	здорові (контроль)	хворі	Ентеросгель	Полісорб
1	2	3	4	5
Лауринова C _{12:0}	0,52±0,04	0,30±0,02*	0,41±0,03**	0,50±0,04**
Міристинова C _{14:0}	0,66±0,06	0,40±0,05*	0,60±0,05**	0,59±0,08**
Міристоолеїнова C _{14:1}	0,11±0,02	0,11±0,03	0,10±0,02	0,11±0,04
Пентадеканова C _{15:0}	0,15±0,02	0,10±0,03*	0,15±0,02**	0,13±0,03**
Ізопальмітинова C _{16:0}	0,55±0,05	0,83±0,01*	0,58±0,02**	0,60±0,05**
Пальмітинова C _{16:0}	31,78±4,3	41,8±2,2*	30,1±0,22**	5,03±0,06**
Пальмітоолеїнова C _{16:1}	5,5±0,6	2,00±0,2*	4,0±0,04**	3,90±0,09**
Маргарінова C _{17:0}	0,37±0,07	0,52±0,01*	0,41±0,05**	0,39±0,02**
Гептадецена C _{17:1}	0,19±0,04	0,46±0,05*	0,23±0,02**	0,38±0,01**
Ізостеаринова C _{18:0}	0,19±0,03	0,04±0,01*	0,15±0,03**	0,17±0,02**
Стеаринова C _{18:0}	5,51±0,5	9,0±1,2*	5,00±0,07**	5,21±0,06**
Олеїнова C _{18:1}	24,13±2,3	20,2±4,3	22,3±0,04	23,80±0,04
Лінолева C _{18:2}	22,0±2,5	9,38±1,5*	20,10±0,01**	8,60±0,07**
Ліноленова C _{18:3}	2,90±0,6	1,80±0,2*	2,52±0,04**	2,98±0,03**
Арахідова C _{20:0}	0,10±0,01	2,27±0,5*	0,09±0,01**	0,15±0,04**
Гондова C _{20:1}	0,60±0,06	0,66±0,06	0,58±0,07**	0,55±0,03**
Генеїкозанова C _{21:0}	0,20±0,05	0,68±0,08*	0,18±0,02**	0,28±0,02
Екозатрієнова C _{20:3}	0,19±0,03	0,60±0,05*	0,15±0,01**	0,18±0,03**
Арахідонова C _{20:4}	3,50±0,5	5,54±0,5*	3,31±0,08**	3,46±0,07**
Бегенова C _{22:0}	0,19±0,03	2,07±0,2*	0,15±0,02**	1,39±0,09**

<i>Продовж. табл. 1.12</i>				
Докозатриєнова C _{22:3}	0,20±0,04	0,88±0,04*	0,19±0,03**	0,62±0,04**
Докозапентаєнова C _{22:5}	0,23±0,03	0,10±0,02*	0,18±0,02**	0,21±0,02**
Докозагексаєнова C _{22:6}	0,23±0,04	0,06±0,02*	0,21±0,03**	0,14±0,02**
Загальний вміст НЖК	40,22±2,6	58,01±6,2*	37,82±3,2**	42,92±4,30**
Загальний вміст НЕЖК	59,78±2,7	41,79±5,1*	53,87±3,3**	56,04±4,1**
Коефіцієнт насиченості	0,67	1,38*	0,72**	0,76**

П р и м і т к а: *p < 0,05 у відношенні до контролю; **p < 0,05 у відношенні до хворих тварин.

Так, рівень ЖК ліпідів еритроцитів новонароджених телят з диспепсією помітно відрізняється від контрольних тварин. Вміст лауринової, міристинової, пентадеканової, пальмітоолеїнової, ізостеаринової, лінолевої, ліноленої, докозапентаєнової кислоти знижується в 1,5–2,0 рази. В той же час рівень ізопальмітинової, пальмітинової, маргаринової, гептадецеєнової, стеаринової, арахінової, генеїкозаної, ейкозатриєнової, арахідонової, бегенової, докозатриєнової значно зростає. Суттєвих змін не зазнає вміст міристоолеїнової, олеїнової та гондової кислот.

Це не може не позначитись на функції еритроцитів. Відомо, що еритроцити виконують важливу роль у процесі дихання в організмі. Вони зв'язують кисень в легенях і транспортують його до всіх тканин і клітин, та зв'язують вуглекислоту, що утворюється в процесі обміну, транспортують її до легенів.

Застосування ентеросгелю та полісорбу в лікувальних цілях сприяло стабілізації вмісту ЖК ліпідів еритроцитів. Так, процентний вміст міристинової, пентадеканової, ізопальмітинової, пальмітинової, маргаринової, гептадецеєнової, ізостеаринової, стеаринової, олеїнової, лінолевої, арахінової, гондової, генеїкозаної, ейкозатриєнової, арахідонової, бегенової, докозатриєнової, докозагексаєнової кислоти не відрізнявся від контрольних величин. Слід відмітити, що більший ефект проявляв ентеросгель, порівнюючи з полісорбом.

Суттєво відрізняється показник загальної суми насичених і ненасичених ЖК в еритроцитах здорових телят, так і телят, хворих в порівнянні з показниками в цільній крові. У ліпідах еритроцитів здорових телят загальний вміст НЖК становить 40,22 %, а в ліпідах крові хворих телят 58,01 %, НЕЖК – в ліпідах еритроцитів крові здорових – 59,78 %, а в ліпідах еритроцитів крові хворих – 41,79 %. Коефіцієнт насиченості в ліпідах еритроцитів крові здорових тварин становить 0,67, а у хворих – 1,38. Застосування ентеросгелю та полісорбу в лікувальних цілях сприяло відновленню вмісту ЖК ліпідів еритроцитів, а коефіцієнт насиченості становить 0,72 при застосуванні ентеросгелю і 0,76 – полісорбу. В ліпідах, екстрагованих з лейкоцитів в кількісному співвідношенні вмісту окремих ЖК менше виражені в порівнянні з ліпідами цільної крові та еритроцитами (табл. 1.13).

Однак вміст деяких ЖК лейкоцитів новонароджених хворих телят піддається помітним змінам. Так, вміст лауринової, бегенової збільшується майже в 2 рази, а пальмітинової, маргаринової, гептадеценової в 1,5 рази, порівнюючи з контрольними величинами. В той же час, помітно знижується вміст ЖК ліпідів лейкоцитів новонароджених телят, а саме: міристоолеїнової, пентадеканової, ізопальмітинової, ізостеаринової, стеаринової, олеїнової, ліноленової, ейкозатрієнової, арахідонової, декозатрієнової. Вміст міристинової, пальмітоолеїнової, лінолевої, арахінової, генеїкозанової та доказапентаєнової жирної кислоти не відрізняється від контрольних величин.

Відомо, що лейкоцити крові виконують важливу роль як захисники організму. Вони захоплюють і перетравлюють бактеріальні тіла та інші чужорідні речовини. В лейкоцитах є досить активні пентидгідролази, а також ряд ферментів, які впливають на обмін ліпідів та продуктів їх розпаду. Тому, для стабілізації вмісту ЖК ліпідів лейкоцитів застосовувалися ентеросорбенти – ентеросгель та полісорб.

Якісний склад ЖК ліпідів лейкоцитів хворих тварин за лікування ентеросорбентами не відрізнявся від контрольних величин, але співвідношення за вмістом мають таку картину. Вміст лауринової,

пентадеканової, ізопальмітинової, пальмітоолеїнової, ізостеаринової, стеаринової, лінолевої, арахінової, гондової, генеїкозанової, ейкозатрієнової, арахідонової, бегенової, докозатрієнової, докозагексаєнової, докозапентаєнової ЖК повністю стабілізуються. Полісорб проявив також нормалізуючий вплив на вміст майже усіх ЖК ліпідів лейкоцитів (табл. 1.13).

Таблиця 1.13

Якісний склад і вміст жирних кислот ліпідів лейкоцитів здорових і хворих на ентеропатологію новонароджених телят та після застосування ентеросорбентів (%), $M \pm m$, n = 5

Жирна кислота	Новонароджені телята			
	здорові (контроль)	хворі	Ентеросгель	Полісорб
1	2	3	4	5
Лауринова C _{12:0}	0,40±0,04	0,91±0,03*	0,49±0,02**	0,60±0,01**
Міристинова C _{14:0}	0,50±0,05	0,50±0,05*	0,51±0,04	0,50±0,03
Міристоолеїнова C _{14:1}	0,10±0,02	0,07±0,02*	0,09±0,01	0,08±0,02
Пентадеканова C _{15:0}	0,14±0,02	0,08±0,02*	0,12±0,02**	0,10±0,03
Ізопальмітинова C _{16:0}	0,40±0,04	0,29±0,04*	0,37±0,04**	0,42±0,02**
Пальмітинова C _{16:0}	30,7±2,4	41,7±2,5*	35,05±0,5**	32,10±0,5**
Пальмітоолеїнова C _{16:1}	7,05±1,10	10,6±2,1	8,80±0,06	7,20±0,04
Маргарина C _{17:0}	0,30±0,07	0,44±0,04*	0,32±0,05**	0,35±0,01**
Гептадецена C _{17:1}	0,20±0,02	0,31±0,05*	0,21±0,01**	0,23±0,03**
Ізостеаринова C _{18:0}	0,10±0,02	0,06±0,02*	0,09±0,02	0,08±0,02
Стеаринова C _{18:0}	5,0±0,5	4,0±0,5	5,00±0,4	4,50±0,03
Олеїнова C _{18:1}	25,2±2,5	16,2±3,5*	22,6±2,0**	24,4±2,7**
Лінолева C _{18:2}	22,0±2,2	19,0±2,5	21,21±1,9	20,3±2,0
Ліноленова C _{18:3}	2,60±0,80	1,60±0,15*	2,30±0,12**	2,40±0,60**

<i>Продовж. табл. 1.13</i>				
Арахінова C _{20:0}	0,40±0,03	0,35±0,05	0,38±0,06	0,40±0,08
Гондова C _{20:1}	0,50±0,08	0,50±0,06	0,48±0,09	0,49±0,03
Генеікозанова C _{21:0}	0,30±0,06	0,35±0,06	0,31±0,05	0,33±0,08
Екозатрієнова C _{20:3}	0,16±0,04	0,10±0,01*	0,15±0,02**	0,16±0,06**
Арахідонова C _{20:4}	3,11±0,30	1,59±0,20*	3,20±0,05**	3,00±0,07**
Бегенова C _{22:0}	0,19±0,03	0,30±0,03*	0,21±0,04**	0,23±0,05**
Докозатрієнова C _{22:3}	0,19±0,04	0,08±0,02*	0,17±0,02**	0,19±0,01**
Докозапентаєнова C _{22:5}	0,20±0,04	0,16±0,02	0,19±0,04	0,20±0,03
Докозагексаєнова C _{22:6}	0,26±0,04	0,10±0,04*	0,24±0,07**	0,21±0,02**
Загальний вміст насичених жирних кислот	38,43±2,40	48,98±2,90*	42,85±1,10**	39,61±3,30**
Загальний вміст ненасичених жирних кислот	61,57±3,20	50,31±3,20*	59,25±3,3**	58,86±3,00**
Коефіцієнт насиченості	0,62	0,97*	0,72**	0,67**

П р и м і т к а: *p < 0,05 у відношенні до контролю; **p < 0,05 у відношенні до хворих тварин.

Загальний вміст НЖК в ліпідах, екстрагованих з лейкоцитів крові здорових телят, становить 38,43 %, а в крові хворих – 48,98 %, НЕЖК у ліпідах лейкоцитів крові здорових – 61,57 %, а у хворих – 50,31 %. Коефіцієнти насиченості становлять 0,62 і 0,97 – відповідно. Застосування ентеросгелю або полісорбу наближає коефіцієнт насиченості до контрольних величин відповідно 0,72 і 0,67.

У табл. 1.14 наведені дані щодо вмісту окремих ЖК в ліпідах сироватки крові здорових та хворих новонароджених телят. Якісний склад ЖК аналогічно попереднім компонентам, але співвідношення за вмістом окремих ЖК інше.

Так, вміст ЖК ліпідів сироватки крові новонароджених хворих телят значно змінюється, порівнюючи з контрольними величинами. Майже в 2 рази підвищується вміст міристинової, міристоолеїнової, пентадеканової, ізопальмітинової, пальмітолеїнової, стеаринової, арахінової ЖК ліпідів сироватки крові. Поряд з цим вміст гептадеценової, олеїнової, лінолевої, ліноленової, генеїкозанової, ейкозатрієнової, арахідонової, докозатрієнової, докозапентаєнової та докозагексаєнової ЖК помітно знижується. Суттєвих змін не зазнають ЖК хворих тварин: ізостеаринова, гондова, бегенова.

Застосування ентеросорбентів сприяє нормалізації вмісту майже усіх ЖК у ліпідах сироватки крові новонароджених телят, хворих на ентеропатологію.

Таблиця 1.14

Якісний склад і вміст жирних кислот ліпідів сироватки крові здорових і хворих на ентеропатологію новонароджених телят та після застосування ентеросорбентів (%), $M \pm m$, $n = 5$

Жирна кислота	Новонароджені телята			
	здорові (контроль)	хворі	Ентеросгель	Полісорб
1	2	3	4	5
Лауринова C _{12:0}	0,22±0,02	0,36±0,05*	0,20±0,03**	0,22±0,01**
Міристинова C _{14:0}	0,41±0,04	0,82±0,04*	0,49±0,06**	0,51±0,05**
Міристоолеїнова C _{14:1}	0,04±0,01	0,09±0,02*	0,05±0,01**	0,04±0,01**
Пентадеканова C _{15:0}	0,07±0,02	0,16±0,03*	0,09±0,02**	0,11±0,01**
Ізопальмітинова C _{16:0}	0,04±0,01	1,00±0,02*	0,05±0,01**	0,07±0,02**
Пальмітинова C _{16:0}	24,6±2,2	34,10±1,20*	26,6±1,7**	24,8±0,9**
Пальмітоолеїнова C _{16:1}	6,96±0,80	15,90±0,80*	8,2±1,9**	10,0±1,1**
Маргарінова C _{17:0}	0,21±0,02	0,26±0,04	0,22±0,03	0,24±0,03
Гептадеценова C _{17:1}	0,43±0,03	0,16±0,04*	0,39±0,04**	0,35±0,05**

<i>Продовж. табл. 1.14</i>				
Ізостеаринова C _{18:0}	0,11±0,01	0,16±0,04	0,12±0,02	0,14±0,04
Стеаринова C _{18:0}	4,90±1,20	16,40±0,80*	8,2±0,9**	7,7±0,8**
Олеїнова C _{18:1}	25,1±1,3	16,12±4,50*	24,4±1,2**	22,3±0,9**
Лінолева C _{18:2}	24,6±3,1	6,02±1,40*	23,4±2,1**	25,1±1,0**
Ліноленова C _{18:3}	5,6±0,3	2,80±0,40*	5,3±0,5**	5,50±0,08**
Арахінова C _{20:0}	0,43±0,03	0,21±0,04*	0,40±0,02**	0,39±0,05**
Гондова C _{20:1}	0,59±0,03	0,54±0,05	0,55±0,06	0,54±0,03
Генеїкозанова C _{21:0}	0,40±0,03	0,32±0,04*	0,39±0,05**	0,41±0,02**
Екозатрієнова C _{20:3}	0,34±0,02	0,18±0,02*	0,33±0,01**	0,29±0,03**
Арахідонова C _{20:4}	4,15±0,03	2,40±0,60*	4,05±0,02**	3,80±0,05**
Бегенова C _{22:0}	0,11±0,03	1,71±0,06*	0,09±0,01**	1,0±0,02**
Докозатрієнова C _{22:3}	0,24±0,04	0,05±0,02*	0,22±0,02**	0,19±0,02**
Докозапентаєнова C _{22:5}	0,20±0,04	0,12±0,03*	0,19±0,03**	0,22±0,06**
Докозагексаєнова C _{22:6}	0,24±0,04	0,12±0,03*	0,21±0,05**	0,18±0,05**
Загальний вміст НЖК	31,50±2,20	45,50±5,10*	36,85±3,80**	35,59±3,20**
Загальний вміст НЕЖК	68,49±2,50	54,50±4,80*	67,29±5,00**	68,51±2,20**
Коефіцієнт насиченості	0,46	0,68*	0,55**	0,52**

Примітка: *p < 0,05 у відношенні до контролю; **p < 0,05 у відношенні до хворих тварин.

Так, ентеросгель сприяв нормалізації у сироватці крові вмісту лауринової, міристинової, міристоолеїнової, пентадеканової, ізопальмітинової, пальмітинової, пальмітолеїнової, маргаринової, гептадеценової, ізостеаринової, олеїнової, лінолевої, ліноленової, гондової, ейкозатрієнової, арахідонової, бегенової, докозатрієнової, докозапентаєнової та доказагексаєнової. За лікування тварин ентеросгелем вміст деяких ЖК підвищувався: стеаринової, генеїкозанової. Застосування хворим телятам полісорбу теж сприяло стабілізації вмісту майже усіх ЖК ліпідів сироватки крові, а в деяких випад-

ках відмічалось підвищення цих показників. Так, вміст стеаринової кислоти підвищувався в 1,5 рази, а генеїкозанової у 13 разів. За введення полісорбу у сироватці крові телят спостерігалось незначне зниження рівня докозапентаєнової та доказагексаєнової ЖК.

Загальний вміст НЖК в ліпідах сироватки крові здорових тварин становить 31,5 %, а в ліпідах хворих тварин – 45,50 %. Загальний вміст НЕЖК у ліпідах сироватки крові здорових телят становить 68,49 %, а у хворих – 54,50 %. Співвідношення НЖК до НЕЖК 0,46 та 0,68, а при лікуванні ентеросгелем або полісорбом 0,55 та 0,52 відповідно.

Вміст ЖК ліпідів плазми крові значно змінюється у хворих на диспепсію новонароджених телят. Так, помітно підвищується вміст лауринової, міристинової, ізостеаринової, арахінової, генеїкозанової, бегеєнової, а пентадеканої, ізопальмітинової, пальмітолеїнової, ізостеаринової, олеїнової, ліноленої, ейкозатрієнової, арахідонової, докозатрієнової, докозапентаєнової та доказагексаєнової знижується в 1,5–2,5 рази, порівнюючи з контрольними величинами.

Застосування ентеросорбентів ентеросгель та полісорб суттєво впливає на вміст ЖК ліпідів плазми крові новонароджених телят. Так, дещо підвищений вміст арахінової, генеїкозанової спостерігається як за введення ентеросгелю та полісорбу. За введення хворим тваринам полісорбу в плазмі крові дещо знижується вміст докозатрієнової та докозапентаєнової ЖК.

Характеристика за складом ЖК ліпідів, екстрагованих із плазми крові (табл. 1.15) показує, що загальний вміст НЖК в плазмі крові здорових телят становить 37,31 %, тоді як в ліпідах плазми крові хворих – 57,51 %; НЕЖК – у плазмі здорових телят – 62,69 %, а у хворих – 42,49 %. Коефіцієнт насиченості становить в ліпідах плазми крові здорових 0,59, а хворих телят – 1,35.

Таким чином, результати досліджень свідчать про важливу закономірність – зниження вмісту в ліпідах НЕЖК цільної крові, в еритроцитах, лейкоцитах, плазмі та сироватці крові новонароджених телят, хворих

Таблиця 1.15

Якісний склад і рівень жирних кислот ліпідів, екстрагованих із плазми крові здорових і хворих на ентеропатологію новонароджених телят, та після застосування ентеросорбентів (%), $M \pm m$, $n = 5$

Жирна кислота	Новонароджені телята			
	здорові (контроль)	хворі	Ентеросгель	Полісорб
1	2	3	4	5
Лауринова C _{12:0}	0,32±0,04	0,58±0,02*	0,31±0,03**	0,35±0,02**
Міристинова C _{14:0}	0,46±0,06	0,91±0,03*	0,45±0,05**	0,51±0,06**
Міристоолеїнова C _{14:1}	0,11±0,02	0,10±0,01	0,12±0,03	0,10±0,02
Пентадеканова C _{15:0}	0,15±0,02	0,10±0,03*	0,14±0,02**	0,16±0,01**
Ізопальмітинова C _{16:0}	0,55±0,05	0,03±0,01*	0,52±0,03**	0,50±0,05**
Пальмітинова C _{16:0}	26,78±4,30	37,8±2,2*	25,5±3,7**	27,3±1,9**
Пальмітоолеїнова C _{16:1}	10,5±0,6	2,00±0,04*	9,9±0,5**	8,01±1,00**
Маргарінова C _{17:0}	0,37±0,07	0,52±0,1*	0,35±0,01**	0,39±0,02**
Гептадеценова C _{17:1}	0,19±0,04	0,46±0,05*	0,15±0,02**	0,23±0,04**
Ізостеаринова C _{18:0}	0,19±0,03	0,04±0,01*	0,14±0,05**	0,16±0,04**
Стеаринова C _{18:0}	8,00±0,50	9,0±1,2	8,20±0,90	7,92±0,93
Олеїнова C _{18:1}	24,13±2,30	15,2±1,4*	21,9±1,8**	23,4±1,3**
Лінолева C _{18:2}	20,0±2,5	20,39±2,50	19,32±2,40	20,1±1,5
Ліноленова C _{18:3}	2,90±0,60	1,8±0,2*	2,83±0,80**	2,77±0,30**
Арахінова C _{20:0}	0,10±0,30	2,20±0,50*	1,52±0,30**	1,4±0,2**
Гондова C _{20:1}	0,60±0,06	0,66±0,06	0,58±0,05	0,61±0,07
Генеїкозанова C _{21:0}	0,20±0,05	4,26±0,08*	2,41±0,30**	2,6±0,2**
Екозатрієнова C _{20:3}	0,19±0,03	0,08±0,02*	0,15±0,03**	0,18±0,01**
Арахідонова C _{20:4}	3,14±0,50	1,54±0,50*	3,00±0,90**	3,18±0,08**
Бегенова C _{22:0}	0,19±0,03	2,07±0,20*	0,21±0,04**	0,23±0,03**

<i>Продовж. табл. 1.15</i>				
Докозатриєнова C _{22:3}	0,20±0,04	0,10±0,02*	0,18±0,07**	0,21±0,02**
Докозапентаєнова C _{22:5}	0,23±0,030	0,10±0,02*	0,22±0,01**	0,15±0,04**
Докозагексаєнова C _{22:6}	0,23±0,04	0,06±0,01*	0,24±0,04**	0,17±0,03**
Загальний вміст НЖК	37,31±3,20	57,51±6,80*	39,75±2,80**	41,52±5,30**
Загальний вміст НЕЖК	62,69±4,80	42,49±4,20*	58,59±3,90**	59,11±4,70**
Коефіцієнт насиченості	0,59	1,35*	0,67**	0,70**

Примітка: *p < 0,05 у відношенні до контролю; **p < 0,05 у відношенні до хворих тварин.

на диспепсію, при підвищенні вмісту НЖК. Це стосується таких ненасичених жирних кислот як ліноленова, арахідонова, докозатриєнова, докозапентаєнова та докозагексаєнова. На нашу думку, пояснити встановлену закономірність можна тим, що вказані НЕЖК досить легко окиснюються, якщо вони знаходяться в фосфоліпідах в β-положенні.

Одержані результати свідчать про суттєві зміни вмісту окремих ЖК у ліпідах, екстрагованих з крові та її компонентів хворих на диспепсію телят.

Зміни вмісту ЖК і, в першу чергу, поліненасичених, можуть призвести до порушень багатьох молекулярно-біологічних процесів, які забезпечують нормальну життєдіяльність клітин та всього організму. Зміни вмісту в крові хворих тварин ПНЖК, які є важливими біорегуляторами можуть призвести до порушення утворення фактора активації тромбоцитів, підвищеного синтезу диацилгліцеролів, ЛФЛ, амідів ЖК. Ці біорегулятори утворюються із інших ліпідів під дією фосфоліпаз [165]. Жирні кислоти модулюють фосфоінозитний і сфінгомеліновий цикли. В цих процесах важливу роль відіграє арахідонова кислота [166]. Жирні кислоти модулюють процес передачі гормональної інформації. Ці компоненти викликають зміни в конформації білків плазми та сироватки крові, які зв'язують стероїди, вітамін

Д та інші компоненти [167]. Поліненасичені жирні кислоти пригнічують ліпогенез в печінці [168]. Вони модулюють активність ДНК-полімерази [169], впливають на швидкість транскрипції генів та синтез мРНК [170]. Чисельні роботи свідчать, що ЖК впливають на зміну проникливості мембран для різних іонів. Наприклад, арахідонова кислота впливає на вивільнення іонів Кальцію з Т- і В-лімфоцитів [170]. Ця кислота, а також докозагексаєнова кислота впливають на рух іонів Na^+ та Ca^{2+} в нейронах. Цис-поліненасичені ЖК активують K^+ канали в гладеньких м'язах шлунку та аорти. Вільні жирні кислоти впливають на натрієві канали в біологічних мембранах, а також на проникливість через мембрани іонів Хлору [144, 171]. Важлива роль належить ЖК і в модуляції активності багатьох регуляторних білків. Ненасичені жирні кислоти впливають на активність Na^+ , K^+ -АТРази, на G-білки, а також на активність аденілатциклаз та гуанілатциклаз. Важливу роль в активації протеїнкіназ відіграє арахідонова та деякі інші ЖК [172].

Заслуговує на увагу те, що корекцію процесів обміну в організмі молодняку великої рогатої худоби можливо проводити шляхом застосування суміші ЖК. Так, встановлено, що забезпечення потреб молодняку у капроновій, каприновій і лауриновій кислотах сприяє одержанню задовільних приростів при оптимальній активності окиснювальних ензимів, відповідному споживанню кисню, виділенні вуглекислого газу та процесів переамінування [18]. Жирові добавки в раціон тварин (соняшникова олія з розрахунку 2 % на 1 кг живої ваги також впливають на вміст загальних ліпідів та їх фракцій. В жирнокислотному складі збільшується частка НЕЖК, активуються ензими обміну ліпідів (естерази) [152].

Наведені дані щодо ролі ЖК в клітинах та організмі людини і тварин свідчать про їх поліфункціональну активність. Отже, їх кількісний та якісний склад є важливим для аналізу патогенетичних процесів. Зокрема, ці показники можуть бути використані при розроблені нових методів лікування новонароджених телят при диспепсії.

Як видно з вищенаведених даних, застосовані нами ентеросорбенти здатні нормалізувати вміст ЖК у цільній крові та її компонентах.

Механізм їх дії невідомий, але, напевно, що ентеросгель і полісорб проявляє антиокиснювальну дію і, таким чином, стабілізує вміст НЕЖК.

1.2.5. Жирині кислоти фосфоліпідів нативної крові новонароджених телят при ентеропатології та після застосування ентеросорбентів. У зв'язку з тим, що особливості структури жирнокислотних ланцюгів ФЛ визначають спосіб упакування їх в мембранах, білок-ліпідні та ліпід-ліпідні взаємодії, мікрров'язкість мембран та інше, ми поставили за мету вивчити ЖК-склад ФЛ, очищених від нейтральних ліпідів, екстрагованих з нативної крові та її компонентів у телят, хворих на диспепсію.

У табл. 1.16 наведені дані щодо вмісту окремих ЖК у ФЛ нативної крові здорових та хворих телят. Як і в інших компонентах крові виявлено 23 насичені, мононенасичені, поліненасичені та ізокислоти.

Домінуюче положення займає у хворих та здорових телят насичена пальмітинова ($C_{16:0}$) кислота, але в крові хворих її значно більше. В ліпідах крові здорових телят цієї кислоти міститься 27,7 %, тоді як в крові хворих – 34,70 %. Пальмітоолеїнової ($C_{16:1}$) кислоти більше в крові здорових 7,28 %, а в ліпідах хворих – 5,76 %. Заслуговує на увагу зменшення вмісту ейкозатриєнової кислоти, арахідонової ($C_{20:4}$), докозатриєнової ($C_{22:3}$), докозапентаєнової ($C_{22:3}$) кислот у крові хворих телят.

У крові хворих телят загальна сума НЖК становить 41,22 %, мононенасичених+поліненасичених 58,78 %, а коефіцієнт насиченості становить 0,69 проти 0,48 у здорових тварин.

Звертає увагу той факт, що ентеросорбенти ентеросгель та полісорб відновлюють вміст окремих ЖК у ФЛ нативної крові телят, хворих на диспепсію. Так, вміст майже всіх досліджуваних ЖК у ФЛ нативної крові хворих телят на ентеропатологію, при застосуванні ентеросгелю, повністю

Таблиця 1.16

Вміст окремих жирних кислот у фосфоліпідах цільної крові здорових і хворих на ентеропатологію новонароджених телят та після застосування ентеросорбентів (%), $M \pm m$, $n = 5$

Жирна кислота	Новонароджені телята			
	здорові (контроль)	хворі	Ентеросгель	Полісорб
1	2	3	4	5
Лауринова C _{12:0}	0,12±0,02	0,54±0,05*	0,18±0,04**	0,20±0,02**
Міристинова C _{14:0}	0,43±0,02	0,64±0,02*	0,39±0,03**	0,40±0,03**
Міристоолеїнова C _{14:1}	0,07±0,02	0,13±0,01*	0,08±0,01**	0,11±0,01
Пентадеканова C _{15:0}	0,07±0,02	0,10±0,01	0,08±0,02	0,09±0,01
Ізопальмітинова C _{16:0}	0,04±0,01	0,61±0,02*	0,03±0,01**	0,05±0,01**
Пальмітинова C _{16:0}	27,7±2,2	34,70±3,00*	26,3±1,8**	28,3±2,0**
Пальмітоолеїнова C _{16:1}	7,28±1,20	5,76±1,20*	7,4±1,3**	6,10±1,80
Маргарінова C _{17:0}	0,24±0,02	0,17±0,04*	0,23±0,01**	0,19±0,05
Гептадецена C _{17:1}	0,11±0,02	0,09±0,02*	0,10±0,02**	0,09±0,02
Ізостеаринова C _{18:0}	0,43±0,03	0,15±0,04*	0,40±0,010**	0,43±0,04**
Стеаринова C _{18:0}	9,73±1,50	7,93±0,04*	9,2±1,6**	8,11±0,08
Олеїнова C _{18:1}	15,1±1,3	20,0±1,5*	13,7±1,0**	18,3±1,2**
Лінолева C _{18:2}	18,70±0,06	24,2±2,5*	21,9±1,3	21,19±1,10
Ліноленова C _{18:3}	0,20±0,04	0,80±0,04*	0,22±0,02**	0,46±0,07**
Арахінова C _{20:0}	0,66±0,04	0,29±0,06*	0,63±0,04**	0,59±0,03**
Гондова C _{20:1}	0,35±0,02	0,50±0,02*	0,33±0,01**	0,42±0,05**
Генеїкозанова C _{21:0}	0,10±0,02	0,20±0,02*	0,13±0,03**	0,15±0,02**
Ейкозатриєнова C _{20:3}	3,10±0,02	0,19±0,04*	3,01±0,30**	2,25±0,04**
Арахідонова C _{20:4}	3,59±0,60	2,50±0,03*	3,15±0,90**	3,43±0,5**
Бегенова C _{22:0}	0,17±0,03	0,19±0,02	0,18±0,01	0,19±0,04

<i>Продовж. табл. 1.16</i>				
Докозатриєнова C _{22:3}	0,31±0,04	0,20±0,02*	0,29±0,03**	0,26±0,05**
Докозапентаєнова C _{22:5}	0,60±0,02	0,23±0,04*	0,55±0,06**	0,29±0,02
Докозагексаєнова C _{22:6}	0,30±0,04	0,23±0,03*	0,35±0,05**	0,27±0,03
Загальний вміст НЖК	33,29±0,90	41,22±1,80*	37,14±1,80**	38,70 ±4,10
Загальний вміст НЕЖК	66,71±2,10	58,78±2,70*	53,09±3,00**	61,17±3,30
Коефіцієнт насиченості	0,48±0,02	0,69±0,03*	0,59±0,05**	0,63±0,08**

П р и м і т к а: *p < 0,05 у відношенні до контролю; **p < 0,05 у відношенні до хворих тварин.

досягає контрольних величин. Сума НЖК становить 37,14%, а ненасичених – 63,09 %, а коефіцієнт насиченості становить 0,59. Застосування полісорбу менш ефективно, так як вміст деяких ЖК не досягає контрольних величин, а сума НЖК становить 38,70 %, ненасичених – 61,7 %, а коефіцієнт насиченості 0,63.

У табл. 1.17 наведені дані про вміст ЖК у ФЛ, одержаних з сироватки крові телят, хворих на диспепсію, в порівнянні із здоровими. Як і у ФЛ нативної крові, домінуюче положення займають пальмітинова, пальмітоолеїнова, стеаринова, олеїнова, лінолева та в певній мірі арахідонова кислоти. В ФЛ сироватки крові телят, хворих на диспепсію, збільшується загальний вміст НЖК і зменшується загальний рівень ненасичених. Коефіцієнт насиченості загальної фракції ФЛ сироватки крові у хворих телят становить 0,76 проти 0,46 у здорових. Застосування хворим телятам ентеросгелю і полісорбу сприяють стабілізації вмісту ЖК у сироватці крові.

Покращується співвідношення суми насичених та ненасичених ЖК і становить 0,69 та 0,65 відповідно до ентеросгелю та полісорбу.

**Вміст жирних кислот у фосфоліпідах сироватки крові здорових і хворих
на ентеропатологію новонароджених телят та після застосування
ентеросорбентів (%), $M \pm m$, $n = 5$**

Жирна кислота	Новонароджені телята			
	здорові (контроль)	хворі	Ентеросгель	Полісорб
1	2	3	4	5
Лауринова C _{12:0}	0,49±0,05	0,40±0,05*	0,48±0,04**	0,45±0,06
Міристинова C _{14:0}	0,69±0,05	0,77±0,06	0,66±0,02	0,70±0,03
Міристоолеїнова C _{14:1}	0,08±0,02	0,10±0,02	0,07±0,01	0,09±0,01
Пентадеканова C _{15:0}	0,17±0,03	0,17±0,03	0,17±0,02	0,16±0,02
Ізопальмітинова C _{16:0}	0,55±0,05	0,53±0,05	0,54±0,07	0,53±0,03
Пальмітинова C _{16:0}	30,76±3,40	30,00±3,40	30,5±0,9	29,9±2,2
Пальмітоолеїнова C _{16:1}	4,76±0,80	6,28±0,80*	4,85±1,10**	5,00±0,20**
Маргарінова C _{17:0}	0,10±0,02	0,26±0,03*	0,12±0,03**	0,15±0,03**
Гептадецена C _{17:1}	0,27±0,03	0,28±0,02	0,25±0,01	0,28±0,03
Ізостеаринова C _{18:0}	0,13±0,02	0,48±0,02*	0,15±0,02**	0,19±0,02**
Стеаринова C _{18:0}	6,95±1,20	6,02±0,60	6,6±1,2	6,73±1,03
Олеїнова C _{18:1}	21,00±2,20	24,19±1,60*	20,0±1,8**	23,14±1,44
Лінолева C _{18:2}	27,11±2,70	23,1±2,2*	28,1±2,9**	27,00±1,80**
Ліноленова C _{18:3}	0,60±0,05	0,40±0,04*	0,59 ±0,03**	0,47±0,05**
Арахінова C _{20:0}	0,39±0,03	0,30±0,02*	0,21±0,03**	0,47±0,05**
Гондова C _{20:1}	0,50±0,05	0,60±0,05*	0,51±0,02**	0,49±0,07**
Генеїкозанова C _{21:0}	0,21±0,07	0,30±0,05*	0,20±0,05**	0,22±0,02**
Екозатрієнова C _{20:3}	0,14±0,02	0,09±0,02	0,11±0,01	0,13±0,03
Арахідонова C _{20:4}	3,60±0,50	2,90±0,50*	3,55±0,60**	3,10±0,08
Бегенова C _{22:0}	0,08±0,02	0,09±0,02	0,09±0,01	0,08±0,02

<i>Продовж. табл. 1.17</i>				
Докозатриєнова C _{22:3}	0,30±0,04	0,15±0,03*	0,29±0,02**	0,25±0,02**
Докозапентаєнова C _{22:5}	0,18±0,02	0,08±0,01*	0,15±0,02**	0,10±0,01
Докозагексаєнова C _{22:6}	0,34±0,04	0,23±0,03*	0,31±0,01**	0,22±0,03
Загальний вміст НЖК	34,05±3,00	42,9±2,2*	40,08±2,20**	39,58±1,90**
Загальний вміст НЕЖК	66,91±3,20	57,1±2,4*	58,19±3,10	60,61±2,40
Коефіцієнт насиченості	0,46±0,03	0,76±0,05*	0,69±0,04**	0,65±0,06**

П р и м і т к а: *p < 0,05 у відношенні до контролю; **p < 0,05 у відношенні до хворих тварин.

У табл. 1.18 наведені дані про ЖК-склад ФЛ плазми крові хворих на диспепсію та здорових телят. Встановлена аналогічна ситуація. Домінуюче за вмістом положення займають ті ж кислоти, що і у ФЛ нативної крові та сироватки. Збільшується у ФЛ плазми крові хворих загальний вміст НЖК і коефіцієнт насиченості. У крові хворих цей параметр становить 0,67, а у крові здорових – 0,54.

У хворих телят у плазмі крові підвищується вміст пальмітоолеїнової, маргаринової, ізостеаринової, олеїнової, гондової, генеїкозаної ЖК у 1,5–2,0 рази, порівнюючи з тваринами контрольної групи. Поряд з цим, рівень лінолевої, ліноленової, арахінової, ейкозатриєнової, арахідонової, докозатриєнової, докозапентаєнової та докозагексаєнової кислот помітно знижується порівняно з контрольними показниками. Використання ентеросгелю або полісорбу повністю нормалізувало вміст ЖК у ФЛ крові, про що свідчить сума НЖК і НЕЖК, а також коефіцієнт насиченості, який не відрізняється від контрольної величини (0,54), як при застосуванні ентеросгелю (0,50), так і полісорбу (0,55).

Однак окремі відхилення від контрольних величин є і в цьому випадку. Так, вміст окремих ЖК у ФЛ сироватки при лікуванні телят ентеросгелем

**Вміст жирних кислот в фосфоліпідах плазми крові здорових і хворих на
ентеропатологію новонароджених телят та після застосування
ентеросорбентів (%), $M \pm m$, $n = 5$**

Жирна кислота	Новонароджені телята			
	здорові (контроль)	хворі	Ентеросгель	Полісорб
1	2	3	4	5
Лауринова C _{12:0}	0,29±0,02	0,50±0,05*	0,32±0,05**	0,35±0,03**
Міристинова C _{14:0}	0,40±0,05	0,68±0,06*	0,45±0,03**	0,43±0,05**
Міристоолеїнова C _{14:1}	0,07±0,02	0,10±0,02	0,08±0,01	0,09±0,02
Пентадеканова C _{15:0}	0,08±0,02	0,16±0,02*	0,09±0,02**	0,11±0,01**
Ізопальмітинова C _{16:0}	0,29±0,04	0,55±0,05*	0,38±0,02**	0,39±0,03**
Пальмітинова C _{16:0}	27,7±2,5	32,7±3,5*	25,5±1,4**	27,0±1,5**
Пальмітоолеїнова C _{16:1}	10,6±2,1	5,40±0,80*	9,20±0,85**	8,1±1,0**
Маргарінова C _{17:0}	0,24±0,04	0,47±0,04*	0,29±0,02**	0,31±0,01**
Гептадеценева C _{17:1}	0,31±0,05	0,18±0,02*	0,25±0,03**	0,27±0,01**
Ізостеаринова C _{18:0}	0,06±0,02	0,18±0,02*	0,05±0,01**	0,09±0,02**
Стеаринова C _{18:0}	4,00±0,50	7,20±0,80*	4,50±0,07**	3,90±0,05**
Олеїнова C _{18:1}	26,2±3,4	24,1±2,4	25,5±1,1	26,18±2,20
Лінолева C _{18:2}	19,0±2,5	22,0±1,4	20,22±2,30	21,35±0,9
Ліноленова C _{18:3}	5,60±1,20	2,90±0,40*	5,50±0,80**	5,41±0,06**
Арахінова C _{20:0}	0,35±0,05	0,09±0,02*	0,32±0,03**	0,27±0,02**
Гондова C _{20:1}	0,50±0,06	0,61±0,05*	0,45±0,06**	0,49±0,02**
Генеїкозанова C _{21:0}	0,35±0,05	0,29±0,03*	0,33±0,02	0,30±0,03
Екозатрієнова C _{20:3}	0,10±0,02	0,20±0,02*	0,14±0,02**	0,11±0,01**
Арахідонова C _{20:4}	3,59±0,50	2,56±0,50*	3,60±0,30**	3,42±0,06**
Бегенова C _{22:0}	0,17±0,03	0,25±0,03*	0,20±0,02**	0,18±0,04**

<i>Продовж. табл. 1.18</i>				
Докозатриєнова C _{22:3}	0,21±0,03	0,10±0,01*	0,18±0,04**	0,15±0,05**
Докозапентаєнова C _{22:5}	0,16±0,02	0,11±0,02*	0,14±0,03	0,13±0,01
Докозагексаєнова C _{22:6}	0,30±0,04	0,23±0,03*	0,29±0,04**	0,32±0,03**
Загальний вміст НЖК	33,29±9,20	42,21±2,40*	32,83±1,10**	33,33±1,80**
Загальний вміст НЕЖК	66,7±3,0	58,78±2,90*	65,65±2,80**	66,02±2,70**
Коефіцієнт насиченості	0,54±0,04	0,67±0,06*	0,50±0,02**	0,55±0,03**

П р и м і т к а: *p < 0,05 у відношенні до контролю; **p < 0,05 у відношенні до хворих тварин.

знижується – арахінової, докозапентаєнової, а терапія хворих тварин полісорбом призводить до зменшення вмісту ліноленової, арахідонової, докозапентаєнової та докозагексаєнової кислот.

За допомогою методу газорідинної хроматографії було також досліджено ЖК-спектр ФЛ клітин крові: еритроцитів, лейкоцитів та гранулоцитів. У табл. 3.19 наведені дані про вміст окремих ЖК, екстрагованих з ФЛ еритроцитів крові хворих та здорових новонароджених телят. Слід виділити наявність 23 індивідуальних насичених, ненасичених, поліненасичених та ізокислот.

За якісним складом у ФЛ еритроцитів крові здорових і хворих новонароджених телят ЖК однакові, а за вмістом є суттєві відмінності. У ФЛ еритроцитів хворих телят зменшується вміст ПНЖК: арахідонової, бегенової, докозапентаєнової та докозагексаєнової. Загальний вміст НЖК збільшується з 35,04 % у здорових, до 43,2 % в крові хворих. Сума НЕЖК у ФЛ еритроцитів крові телят, хворих на диспепсію зменшується. Це призводить до загального збільшення коефіцієнту насиченості з 0,54 до 0,77 од.

Вміст жирних кислот у фосфоліпідах еритроцитів крові здорових і хворих на ентеропатологію новонароджених телят та після застосування ентеросорбентів (%), $M \pm m$, $n = 5$

Жирна кислота	Новонароджені телята			
	здорові (контроль)	хворі	Ентеросгель	Полісорб
1	2	3	4	5
Лауринова C _{12:0}	0,56±0,04	0,15±0,02*	0,50±0,04**	0,49±0,03**
Міристинова C _{14:0}	0,62±0,04	0,40±0,04*	0,59±0,07**	0,55±0,05**
Міристоолеїнова C _{14:1}	0,04±0,03	0,26±0,03*	0,09±0,01**	0,12±0,04**
Пентадеканова C _{15:0}	0,17±0,03	0,11±0,02*	0,16±0,05**	0,17±0,04**
Ізопальмітинова C _{16:0}	0,32±0,02	0,26±0,03	0,30±0,03	0,32±0,02**
Пальмітинова C _{16:0}	26,13±3,70	23,7±2,6*	26,0±2,5	28,8±1,9**
Пальмітоолеїнова C _{16:1}	8,58±0,50	14,6±1,6*	10,6±0,7**	10,2±1,4**
Маргарінова C _{17:0}	0,30±0,05	0,43±0,05	0,31±0,02**	0,35±0,02**
Гептадецена C _{17:1}	0,26±0,05	0,28±0,05	0,27±0,03	0,28±0,03
Ізостеаринова C _{18:0}	0,50±0,05	0,40±0,02	0,50±0,02	0,50±0,04
Стеаринова C _{18:0}	5,1±0,5	16,1±2,9	5,5±0,9**	6,3±0,8**
Олеїнова C _{18:1}	23,0±2,5	16,2±2,5*	19,0±1,5	21,7±1,0**
Лінолева C _{18:2}	15,90±0,60	8,90±0,70*	15,95±0,50**	16,1±0,9 **
Ліноленова C _{18:3}	2,60±0,05	0,45±0,05	2,58±0,03	2,41±0,01
Арахідова C _{20:0}	0,90±0,05	1,05±0,05	0,99±0,04	0,95±0,06
Гондова C _{20:1}	0,40±0,05	0,20±0,03*	0,34±0,05**	0,39±0,04**
Генеїкозанова C _{21:0}	0,20±0,02	0,40±0,03*	0,25±0,02**	0,28±0,02**
Ейкозатриєнова C _{20:3}	0,19±0,04	0,20±0,04	0,18±0,02	0,20±0,05
Арахідонова C _{20:4}	13,50±0,50	13,49±0,60	13,48±0,80	13,50±1,00
Бегенова C _{22:0}	0,24±0,03	0,20±0,02	0,23±0,03	0,21±0,04

<i>Продовж. табл. 1.19</i>				
Докозатриєнова C _{22:3}	0,15±0,03	0,19±0,05	0,17±0,02	0,19±0,05
Докозапентаєнова C _{22:5}	0,33±0,05	0,11±0,03*	0,30±0,03**	0,29±0,03**
Докозагексаєнова C _{22:6}	0,13±0,03	0,11±0,03	0,12±0,01	0,11±0,02
Загальний вміст НЖК	35,04±2,20	43,2±1,9*	35,35±1,85**	39,02 ±2,70
Загальний вміст НЕЖК	65,08±3,01	57,0±2,4*	62,81±2,30**	65,10±3,50**
Коефіцієнт насиченості	0,54±0,02	0,77±0,04*	0,56±0,02**	0,60±0,05**

П р и м і т к а: *p < 0,05 у відношенні до контролю; **p < 0,05 у відношенні до хворих тварин.

Застосування ентеросгелю або полісорбу сприяє нормалізації вмісту пальмітоолеїнової, стеаринової, лінолевої, гондової, докозапентаєнової кислот у ФЛ еритроцитів крові хворих на диспепсію телят. Необхідно відмітити, що ентеросгель проявляє більш помітний ефект, про що свідчить загальний вміст НЖК (35,35 %) і НЕЖК (62,81 %), а коефіцієнт насиченості становить 0,56.

При застосуванні полісорбу хворим телятам загальний вміст НЖК у ФЛ еритроцитів становить 39,02 %, тоді як НЕЖК – 65,10 %, а коефіцієнт насиченості відповідно складає 0,60 од.

У табл. 1.20 наведені дані щодо вмісту окремих ЖК у ФЛ лейкоцитів крові піддослідних телят.

Спостерігаються суттєві кількісні зміни як НЖК, так і НЕЖК у ФЛ телят, хворих на диспепсію. Так, вміст лауринової, міристинової, ізопальмітинової, олеїнової, лінолевої, ліноленої, гондової та докозапентаєнової кислот зменшується в 1,5–2,0 рази. В той же час, вміст міристоолеїнової, пальмітоолеїнової, маргаринової помітно підвищується. В зв'язку з цим, змінюється загальний вміст НЖК (63,23 %) і НЕЖК (33,81 %), а коефіцієнт насиченості зростає до 1,9 од.

Вміст окремих жирних кислот у фосфоліпідах лейкоцитів крові здорових і хворих на ентеропатологію новонароджених телят та після застосування ентеросорбентів (%), $M \pm m$, $n = 5$

Жирна кислота	Новонароджені телята			
	здорові (контроль)	хворі	Ентеросгель	Полісорб
1	2	3	4	5
Лауринова C _{12:0}	0,50±0,05	0,15±0,02*	0,45±0,03**	0,39±0,02**
Міристинова C _{14:0}	0,68±0,04	0,40±0,03*	0,55±0,06**	0,61±0,04**
Міристоолеїнова C _{14:1}	0,10±0,02	0,26±0,03*	0,14±0,02**	0,18±0,03**
Пентадеканова C _{15:0}	0,16±0,02	0,11±0,03	0,15±0,03	0,12±0,01
Ізопальмітинова C _{16:0}	0,50±0,05	0,26±0,03*	0,48±0,04**	0,38±0,05**
Пальмітинова C _{16:0}	30,70±3,50	33,70±2,60	29,9±2,5	31,1±1,8
Пальмітоолеїнова C _{16:1}	5,68±0,50	14,62±1,80*	6,11±0,40**	8,91±0,90**
Маргаринаова C _{17:0}	0,23±0,03	0,43±0,05*	0,25±0,03**	0,29±0,05**
Гептадеценаова C _{17:1}	0,23±0,05	0,28±0,05	0,23±0,04	0,26±0,06
Ізостеаринова C _{18:0}	0,60±0,05	0,40±0,05*	0,50±0,06**	0,5±0,03**
Стеаринова C _{18:0}	24,13±2,50	26,13±3,20	25,4±2,2	24,3±2,8
Олеїнова C _{18:1}	19,0±2,5	15,0±2,5*	17,0±0,1	18,18±2,40**
Лінолева C _{18:2}	10,90±0,60	7,90±0,70*	10,8±0,7**	9,10±0,90**
Ліноленова C _{18:3}	0,65±0,05	0,45±0,05*	0,60±0,08**	0,55±0,02**
Арахінова C _{20:0}	0,85±0,05	1,05±0,20*	0,91±0,02	1,00±0,09
Гондова C _{20:1}	0,30±0,05	0,20±0,02*	0,29±0,06**	0,25±0,03**
Генеїкозанова C _{21:0}	0,30±0,04	0,40±0,50*	0,32±0,04**	0,30±0,02**
Ейкозатриєнова C _{20:3}	0,16±0,02	0,20±0,04	0,18±0,01	0,17±0,04
Арахідонова C _{20:4}	3,53±0,70	3,49±0,60	3,30±0,30	3,50±0,50
Бегенова C _{22:0}	0,20±0,02	0,20±0,05	0,22±0,02	0,19±0,03

<i>Продовж. табл. 1.20</i>				
Докозатриєнова C _{22:3}	0,19±0,03	0,19±0,03	0,18±0,04	0,21±0,04
Докозапентаєнова C _{22:5}	0,30±0,03	0,11±0,03*	0,25±0,02**	0,29±0,04**
Докозагексаєнова C _{22:6}	0,16±0,02	0,11±0,04	0,15±0,05	0,13±0,03
Загальний вміст НЖК	58,85±2,90	63,23±3,40*	59,23±1,50**	63,63 ±2,40
Загальний вміст НЕЖК	41,04±2,10	33,81±2,10*	39,24±2,80**	35,73±2,20
Коефіцієнт насиченості	1,43±0,20	1,9±0,4*	1,5±0,2**	1,8±0,2

П р и м і т к а: *p < 0,05 у відношенні до контролю; **p < 0,05 у відношенні до хворих тварин.

Застосування ентеросорбентів як ентеросгелю, так і полісорбу сприяє нормалізації загального вмісту НЖК (59,23 %) і НЕЖК (39,24 %) у ФЛ лейкоцитів крові телят, хворих на диспепсію, а коефіцієнт насиченості не відрізняється від контролю і становить 1,5. Застосування хворим телятам полісорбу не проявляє ефективного впливу на співвідношення НЖК (63,63 %) і НЕЖК (35,73 %), а коефіцієнт насиченості залишається на рівні показників хворих телят.

У табл. 1.21 наведені дані щодо вмісту ЖК у ФЛ, екстрагованих із гранулоцитів крові здорових та хворих на диспепсію новонароджених телят.

Спостерігається також збільшення загального вмісту НЖК та зменшення – НЕЖК і ПНЖК у гранулоцитах хворих телят. Збільшується також коефіцієнт насиченості з 0,43 у здорових до 0,51 од. у хворих тварин.

Захворювання телят на диспепсію викликає менш помітні зміни вмісту ЖК, ФЛ, гранулоцитів крові, порівнюючи з іншими форменими елементами, і застосування як ентеросгелю, так і полісорбу сприяє майже повній нормалізації вмісту ЖК.

Таблиця 1.21

Вміст жирних кислот у фосфоліпідах гранулоцитів крові здорових і хворих на ентеропатологію новонароджених телят та після застосування ентеросорбентів (%), $M \pm m$, $n = 5$

Жирна кислота	Новонароджені телята			
	здорові (контроль)	хворі	Ентеросгель	Полісорб
1	2	3	4	5
Лауринова C _{12:0}	0,29±0,02	0,40±0,04*	0,31±0,06**	0,29±0,03**
Міристинова C _{14:0}	0,40±0,05	0,50±0,05*	0,38±0,03**	0,42±0,06**
Міристоолеїнова C _{14:1}	0,07±0,02	0,10±0,02	0,09±0,01	0,08±0,02
Пентадеканова C _{15:0}	0,08±0,02	0,07±0,02	0,08±0,03	0,09±0,03
Ізопальмітинова C _{16:0}	0,29±0,04	0,40±0,05*	0,30±0,05**	0,29±0,08**
Пальмітинова C _{16:0}	27,7±2,6	30,7±3,8	28,8±2,4	29,4±2,1
Пальмітоолеїнова C _{16:1}	10,6±2,1	7,05±1,10	9,9±0,9	8,24±2,00
Маргарінова C _{17:0}	0,24±0,04	0,39±0,07*	0,25±0,03**	0,29±0,08**
Гептадеценова C _{17:1}	0,31±0,05	0,26±0,04	0,30±0,04	0,25±0,06
Ізостеаринова C _{18:0}	0,06±0,02	0,10±0,02	0,08±0,03	0,09±0,01
Стеаринова C _{18:0}	4,0±0,5	5,0±0,5*	3,9±0,8**	4,0±1,0**
Олеїнова C _{18:1}	26,2±3,5	25,2±2,5	25,5±2,9	25,8±2,4
Лінолева C _{18:2}	19,0±2,5	22,6±3,1	20,2±2,4	21,5±2,9
Ліноленова C _{18:3}	5,60±1,50	2,60±0,30*	4,8±0,9**	5,00±0,90**
Арахідова C _{20:0}	0,35±0,05	0,40±0,08	0,34±0,08	0,41±0,05
Гондова C _{20:1}	0,35±0,05	0,50±0,08*	0,38±0,06**	0,40±0,05**
Генеїкозанова C _{21:0}	0,35±0,60	0,30±0,06	0,32±0,07	0,34±0,02
Екозатрієнова C _{20:3}	0,10±0,05	0,16±0,04*	0,11±0,03**	0,15±0,04
Арахідонова C _{20:4}	3,59±0,06	3,53±0,3	3,50±0,80	3,51±0,09
Бегенова C _{22:0}	0,17±0,03	0,19±0,03	0,18±0,05	0,19±0,02

<i>Продовж. табл. 1.21</i>				
Докозатриєнова C _{22:3}	0,21±0,04	0,19±0,04	0,20±0,03	0,21±0,08
Докозапентаєнова C _{22:5}	0,16±0,02	0,20±0,04	0,18±0,08	0,19±0,07
Докозагексаєнова C _{22:6}	0,30±0,04	0,26±0,04	0,30±0,05	0,27±0,06
Загальний вміст НЖК	33,29±2,32	38,00±2,00*	34,94±1,40**	35,81 ±2,10
Загальний вміст НЕЖК	66,71±4,31	62,0±3,51*	65,46±3,80**	65,60±2,80**
Коефіцієнт насиченості	0,43±0,03	0,51±0,05*	0,53±0,04	0,54±0,03

П р и м і т к а: * $p < 0,05$ у відношенні до контролю; ** $p < 0,05$ у відношенні до хворих тварин.

Таким чином, одержані дані свідчать про зміну вмісту окремих ЖК у ФЛ нативної крові, сироватці, плазмі, еритроцитах, лейкоцитах та гранулоцитах телят, хворих на диспепсію. Показано, що при диспепсії в ФЛ відбуваються кількісні зміни вмісту окремих ЖК, що заключається передусім у збільшенні загального вмісту насичених та зменшенні загального рівня моно- та поліненасичених. Особливо виражені зміни у ФЛ сироватки крові та лейкоцитах. Найвираженіші порушення відзначаються у відношенні довголанцюгових ЖК – арахідонової (C_{20:4}), докозатриєнової (C_{22:3}), докозапентаєнової (C_{22:5}). Вміст цих ЖК зменшується. Водночас зменшується вміст ліноленової (C_{18:3}) кислоти. Одержані результати є суттєвими і дещо відмінні порівняно з загальною фракцією ЖК ліпідів. Вони мають важливе значення в пізнанні молекулярних механізмів патогенезу не тільки диспепсії, але й інших аналогічних захворювань. Відомо, що довголанцюгові ЖК регулюють активність фосфоліпаз, йонних каналів, протеїназ, фосфоінозитний і сфінгомієліновий цикли, перенесення гормональної інформації, транскрипцію генів. Така роль НЕЖК є результатом їх власної активності і не пов'язана з окиснювальним метаболізмом. Жирні кислоти беруть участь у регуляції більшості нормальних і патологічних процесів в

організмі, що слід ураховувати при вдосконаленні відомих та розробці нових методів лікування.

Як свідчать вищенаведені дані, застосовані нами ентеросорбенти ентеросгель та полісорб у більшості випадків сприяють стабілізації вмісту високомолекулярних ЖК загальних ліпідів і ФЛ крові та її компонентів. Механізм їх ефективної дії невідомий, але можливо припустити, що ентеросорбенти стабілізують вміст ЖК, які виконують не тільки структурну, але й регуляторну функцію, виступаючи як біоефектори, і це сприяє поліпшенню функціонального стану шлунково-кишкового тракту. Ймовірно також, що ентеросорбенти сприяють нормалізації гомеостазу, а саме шляхом відновлення кислотно-лужної рівноваги та водно-сольового обміну в організмі хворих телят.

1.3. Жовчосинтезувальна та зовнішньосекреторна функції печінки при ентеропатології новонароджених телят та при коригуванні ентеросорбентами

1.3.1. Сучасні уявлення про молекулярні механізми жовчоутворення. Числені дослідження виявили симптоми ураження печінки у хворих на гострі розлади травлення новонароджених телят [27, 47, 57, 173–177]. Усі зміни печінки, що встановлені морфологічними та біохімічними методами досліджень характеризувалися білковою та жировою дистрофією, розширенням ендоплазматичного ретикулулу з частковою деградацією рибосом гепатоцитів, порушенням білосинтезувальної, жовчосинтезувальної та зовнішньосекреторної функції. Однак характер структурно-функціональних змін в тканині печінки та їх роль в патогенезі диспепсії телят дослідженні фрагментарно, що потребує проведення аналізу і узагальнення сучасних уявлень про молекулярні механізми жовчосинтезувальної та зовнішньосекреторної функції.

Жовчоутворення є складним і поліетапним процесом, який здійснюється в паренхімі печінки на основі мембранних і внутрішньоклітинних механізмів транслокації, біосинтезу та енергетичного забезпечення.

Утворення каналцевої (первинної) жовчі розглядають як секреторний осмотичний процес, що відбувається за рахунок активного транспорту через апікальні мембрани гепатоцитів та жовчні каналці органічних речовин (головним чином жовчних кислот) і неорганічних іонів. З часу першого формулювання гіпотези осмотичної фільтрації отримано значну інформацію стосовно механізмів цих процесів, в останнє десятиріччя – на клітинному та молекулярному рівнях. Участь окремих компонентів жовчі в розвитку осмотичного градієнта, рушійної сили для надходження води в каналці обговорюється з позиції даних про наявність у плазматичних мембранах

гепатоцитів систем транспорту відповідних речовин. Транспортери плазматичних мембран гепатоцитів переносять також метаболіти токсичних екзогенних та ендогенних речовин [178–180].

Утворення жовчі є результатом секреції і екскреції її органічних та неорганічних компонентів гепатоцитами (первинна жовч), фільтрації і реабсорбції води та електролітів холангіоцитами, і проникнення води та електролітів через міжклітинні щільні сполучення [181–183]. Злагодженою роботою різних транспортних систем синусоїдальних та каналікулярних мембран обумовлюються певні етапи формування жовчі [184, 185]. Внутрішньоклітинні метаболічні процеси забезпечують біосинтез, кон'югацію, гідроксилування та активний спрямований транспорт основних компонентів жовчі, а також енергетичне забезпечення жовчоутворювальної функції [186–188].

Слід зауважити, що при використанні транспортних, особливо Na^+ -залежних систем, є певний елемент конкуренції як між жовчними кислотами, так і з вільними амінокислотами зовнішнього середовища, бо зазначені системи відіграють значну роль у транслокації окремих груп останніх всередину клітини [189, 190].

Певний внесок в надходження жовчних кислот до клітин печінки роблять мікрофіламенти та мікротубулярна система.

Надходження неорганічних катіонів та аніонів до гепатоцитах забезпечують іонні канали та транспортери: Na^+ -, K^+ -АТФаза, Na^+ -, H^+ -обмінник, Na^+ -, HCO_3^- -котранспортер, $\text{HCO}_3^-/\text{Na}^+$ -незалежний транспортер SO_4^{2-} , Na^+ -/ K^+ -/ 2Cl^- -котранспортер та інші [186, 191, 192].

Впливи жовчних кислот як амфифільних речовин, призводять до зміни фізико-хімічного стану мембран і функції мембранних транспортерів в гепатоцитах, а при підвищенні їх внутрішньоклітинного вмісту можуть бути причиною некротичного чи апоптичного пошкодження, що спричинює

холестатичне ураження печінки. Цей патофізіологічний процес супроводжує різні захворювання печінки, є комплексним, зумовленим порушеннями регуляції та експресії мембранних транспортерів, сигнальних шляхів, зміною функції білків цитоскелета, щільних контактів. Хронічний, довготривалий холестаза призводить до розвитку біліарного цирозу через некроз та апоптоз клітин печінки та наступний фіброз. Експериментальні дані та клінічні спостереження свідчать про ефективність при холестатичних ураженнях гідрофільної дигідроксиговчної кислоти – урсодезоксихолевої та її тауринового кон'югата, які значною мірою поліпшують секреторну функцію та структуру печінки, виявляють антиапоптозний ефект [180, 193, 1194].

Органічні сполуки, завдяки різноманітним механізмам активного і пасивного транспорту, проникають крізь каналікулярну мембрану і створюють осмотичний градієнт, що сприяє виходу води та електролітів, по типу пасивної осмотичної фільтрації, з перенхіматозних клітин печінки у каналікулярну жовч. Домінуюча роль у цьому процесі належить жовчним кислотам, а головними рушійними силами, котрі забезпечують їх транслокацію через каналікулярну мембрану є негативний електрохімічний потенціал та АТФ-залежні транспортні механізми [180, 193, 194].

Жовчні кислоти можуть змінювати секрецію жовчі через сигнальні механізми, які посттранскрипційно модулюють процеси їх транспорту в гепатоцитах: Ca^{2+} , протеїнкіназу С (ПКС), циклічний аденозинмонофосфат (цАМФ), а також мітогенактивовані протеїнкінази. Серед можливих механізмів таких впливів припускають фосфорилування/дефосфорилування транспортних білків, зміни їх вмісту в плазматичних мембранах гепатоцитів через поповнення з інтрацелюлярних пулів, активацію їх везикулярного транспорту та вбудовування в мембрану [179, 195].

В перенесенні через каналікулярну мембрану неорганічних катіонів та аніонів беруть участь АТФ-азні комплекси, обмінники типу АЕ-2 та інші

транспортні системи [196]. З обміном неорганічних і органічних катіонів і аніонів тісно пов'язаний рух води, котрий має важливе значення в утворенні жовчі [181, 197–203].

У складному процесі жовчоутворення задіяні мембранні, внутрішньоклітинні поліферментні комплекси та мікротубулярна система різних клітин печінки тварин та людини. У регуляції діяльності цих систем нейрогуморальні чинники беруть активну участь як безпосередньо впливаючи на активність ключових ферментів у цих ланках, так і через активацію певних функціональних регуляторних блоків, змінюючи діяльний стан клітини в цілому. Ряд гормонів, взаємодіючи з функціональними елементами ядра клітини, індукують біосинтез певних білків-ферментів, у тому числі і причетних до жовчоутворення. Отже, в залежності від нейрогуморального статусу організму буде змінюватись функціональний стан печінки і перебіг процесів, пов'язаних із жовчоутворенням та визначаючих якісні і кількісні характеристики жовчі.

Підсумовуючи множинні ефекти безпосередньо жовчних кислот в гепатоцитах, механізми яких лишаються значною мірою гіпотетичними, свідчать, що жовчним кислотам відводиться значна регуляторна роль у процесах утворення каналцевої жовчі. Жовчні кислоти регулюють транспортні процеси в гепатоцитах на рівні транскрипції мембранних транспортних білків, взаємодіючи з ядерними гормональними рецепторами, а також на посттранскрипційному рівні – через активацію клітинних сигнальних шляхів та, як виявилося, безпосередньо при взаємодії з ліпідним матриксом мембран. Нові аспекти регуляції процесів утворення первинної жовчі жовчними кислотами важливі для розробки адекватних підходів при корекції жовчосекреторної функції за умов холестатичних уражень печінки. В зв'язку з вищезгаданим, дослідження рівня та співвідношення жовчних

кислот у жовчі тварин при певних відхиленнях у роботі шлунково-кишкового тракту є необхідним для оцінки функціонального стану печінки.

1.3.2 Співвідношення органічних компонентів жовчі як критерій зовніньосекреторної функції печінки. Жовч тварин та людини є продуктом зовніньосекреторної діяльності печінки. Вона є хімічно складною забарвленою біорідиною, котра містить широкий спектр органічних і неорганічних сполук. Органічні речовини жовчі представлені метаболітами білкового, нуклеотидного, пігментного, ліпідного та вуглеводного обмінів, низкою специфічних і неспецифічних ферментів і цілим рядом гормонів, медіаторів та їх похідних [204].

Зупиняючись на конкретних складових, необхідно відмітити, що основними компонентами жовчі, котрі значною мірою визначають якісну характеристику цієї біологічної рідини, є жовчні кислоти, пігменти, білки, фосфоліпіди та холестерол [181, 205, 206].

Роль жовчних кислот в організмі розглядають у двох аспектах – як компоненти жовчі і як поверхневоактивні речовини, що постійно циркулюють в крові, знаходяться в лімфі та тканинах [207, 208].

Зазначимо, що при досягненні певної концентрації жовчні кислоти утворюють агрегати – міцели. За рахунок утворення ковалентного та іонного і водневих зв'язків з підключенням гідрофобних взаємодій жовчні кислоти утворюють комплекси, які сприяють розчинності важко розчинних речовин (ХС, ЖК, ТАГ, солі Кальцію [174, 198, 199]. Завдяки таким властивостям жовчні кислоти відіграють вирішальну роль в забезпеченні колоїдостійкості жовчі і протидіють утворенню в жовчних шляхах і міхурі конкрементів [209, 207–211].

Жовчні кислоти поряд із іншими поверхневоактивними компонентами жовчі, в т. ч. ФЛ, забезпечують емульгування та солубілізацію ХС і жирів у

кишечнику та полегшують їх всмоктування [29, 212]. Утворення комплексних сполук ЖК та жовчних кислот сприяє всмоктуванню іонів Кальцію. За відсутності жовчних кислот порушується всмоктування жиророзчинних вітамінів – А, Д, Е, К [181, 212, 213]. Жовчні кислоти беруть участь в регуляції моторно-евакуаторної функції шлунково-кишкового тракту [214].

Для фізіологічних процесів є важливою взаємодія жовчних кислот із молекулами білків та ліпідів – основними компонентами мембран клітин. Під впливом цих сполук змінюється активність ферментів як на поверхні слизової оболонки, так і в порожнині кишечника. Встановлено, що жовчні кислоти є інгібіторами пепсину. Вони активують ензими панкреатичного соку (трипсин, амілаза, ліпаза) та стимулюють секреторну функцію підшлункової залози [215].

Жовчні кислоти змінюють процеси мембранного транспорту, стан клітинного метаболізму та активність мембранних ферментів. Виявлено вплив цих сполук на процеси кровотворення, дихання, на діяльність залоз внутрішньої секреції, а також на функціональний стан збудливих структур ЦНС [205, 215–218].

Слід зауважити, що в організмі тварин та людини жовчні кислоти переважно (95–98 %) зосереджені в органах системи травлення, циркулюючи в гепатоентеральному кругообороті [198, 203]. Вміст жовчних кислот у жовчі тварин та людини коливається в широкому інтервалі від 600 мг% до 6500 мг% [205, 216, 219, 220].

Для формування стабілізуючих колоїдних комплексів жовчі, забезпечення процесів всмоктування ліпідних компонентів із кишечника та здійснення ентерогепатичного круговороту речовин необхідна тісна взаємодія жовчних кислот, ХС та ФЛ. Жовчні кислоти активують синтез

лецитину, котрий становить 90 % всіх ФЛ жовчі у людей та 95,8 % у собак [181, 219, 221–223].

У жовчі тварин та людини в значних кількостях присутні ВЖК. Так, у жовчі із жовчного міхура людини загальний їх вміст становить 70–451 мг%, тоді як у печінковій – лише 25–146 мг%. Найбільшою часткою в жовчі людей представлені пальмітинова, олеїнова та ліноленова кислоти.

Вміст білків у печінковій жовчі людей становить біля 0,7 г/л, а в міхуровій – 2,6 г/л. В жовчі собак у більшій кількості присутній муцин (3–4 мг/мл), ніж інші білки [181, 222].

У жовчі тварин та людини виявляється ціла низка білків-ензимів різного походження. Із ензимів плазматичних мембран гепатоцитів у жовчі присутні: 5-нуклеотидаза, лужна фосфатаза, лужна фосфодиестераза, альфа-лейцин-бета-нафтиламіназа, Mg-АТФаза [224]. До лізосомальних ензимів у жовчі відносять бета-глюкуронідазу, бета-галактозидазу, N-ацетил-бета-глюкуронідазу, кислу фосфатазу та арилсульфатазу [225]. В жовчі ссавців є деякі ензими, котрі синтезуються в клітинах інших органів. До таких відноситься панкреатична амілаза, котра виявлена в жовчі собак і щурів [226]. Фізіологічна роль більшості білків жовчі дотепер залишається нез'ясованою.

Щодо походження вільних амінокислот жовчі думки різних авторів явно протилежні. Одні вважають їх похідними з плазми крові [207] та експериментальні дані інших авторів свідчать про суттєві відмінності у співвідношенні цих метаболітів у зазначених біорідинах. Специфічність співвідношення амінокислот у жовчі пов'язана частково з сечовиноутворювальною функцією печінки [200–203, 227].

Недавно на канілікулярних мембранах гепатоцитів виявлена транспортна система, котра забезпечує вихід компонентів аденілової системи з клітини в позаклітинний простір, у т. ч. і у жовч. Концентрації АТФ, АДФ,

АМФ у жовчі людей значні і у відношенні до рівня їх в плазмі крові становлять 40–60 % [211, 228].

Дані наукової літератури свідчать, що жовч ссавців дуже багата на органічні речовини, котрі одночасно є метаболітами різних ланок обміну речовин в організмі тварин та людини. Їх призначення в цій біологічній рідині недостатньо з'ясоване. Значна увага приділялася жовчним кислотам [205, 209, 217] і менша – іншим органічним складовим жовчі [214, 229, 230]. Сучасні дослідження показують, що для нормального жовчоутворення в печінці тварин та людини необхідне певне співвідношення не лише жовчних кислот, а й обов'язкова присутність, іноді в невеликій кількості, певних спеціалізованих білків, пігментів, окремих фракцій ліпідів та інших складових жовчі.

1.3.3. Ліпіди жовчі та печінки новонароджених телят при ентеропатології та при коригуванні ентеросорбентами. Обмін ліпідів в організмі тварин охоплює дуже широкий клас різнорідних за структурою та будовою сполук, які в більшості своїй проявляють гідрофобні властивості. Ці сполуки відіграють в організмі ключову роль у формуванні, як зовнішніх, так і внутрішніх мембран клітин і активно впливають на процеси транспорту речовин, та вкрай необхідні для систем генеруючих енергію для клітини та організму в цілому [4, 6, 144]. Вищезгаданим далеко не вичерпується багатогранна роль ліпідів в організмі.

Печінка, завдячуючи ферментативним комплексам чи системам гепатоцитів, бере активну участь у різнонаправленому перетворенні ліпідів і відіграє головну роль, як у проміжному обміні, так і в гомеостазі цих сполук в організмі тварин [27, 231].

Слід зауважити, що в гепатоциті відбувається інтенсивний обмін речовин і не лише пов'язаний з біотрансформацією жовчних кислот, пігментів, низки гормонів та ксенобіотиків, котрі надійшли через синусоїдальну мембрану. Ці клітини забезпечують також біосинтез та

перетворення широкого спектру інших органічних сполук. Завдяки цим клітинам печінка тварин та людини виконує різнопланову креаторну функцію в проміжному обміні, забезпечуючи інші тканини та органи певними білками, ліпідами, глюкозою і формуючи в крові оптимальний спектр життєво необхідних метаболізмів. Печінка є також єдиним місцем біосинтезу альбумінів, фібриногену, протромбіну, основної частини альфа-глобулінів та інших спеціалізованих білків і цілої низки ензимів, які адресно переносяться до інших систем організму і забезпечують виконання певних фізіологічних функцій [205, 232].

Патолого-гістологічними і електронно-мікроскопічними дослідженнями печінки новонароджених телят хворих на диспепсію встановлено білкову і жирову дистрофію, а в цитоплазмі гепатоцитів спостерігається розширення ендоплазматичного ретикулуму з частковою деградацією рибосом. Такі зміни структури гепатоцитів зумовлюють порушення їх білоксинтезувальної функції, що проявляється зміною протеїнограми сироватки крові, зменшенням абсолютної кількості альбумінів. У телят, хворих на диспепсію підвищується активність гепатоспецифічного ферменту – сорбітолдегідрогеназа (СОД), а також індикаторних ензимів печінки – аспарат- та аланінамінотрансферази (АсАТ і АлАТ). Елімінація амінотрансфераз у плазму крові відображає ті зміни, що проходять у плазмолемі. Так, за даними електронної мікроскопії виявлено зменшення щільності мембран гепатоцитів, що пов'язано зі зниженням вмісту в них ліпідних, білкових та ін. компонентів. Зростання активності АсАТ може бути пов'язане з пошкодженням мітохондрій: кристи окремих мітохондрій вакуолізовані, що є початком глибоких незворотних патологічних процесів у гепатоцитах. Таким чином, у гепатоцитах розвиваються дистрофічні процеси (вторинний гепатоз), тобто гепато-гастроентеральний синдром. Окрім цього, в зв'язку зі здавлюванням жовчних протоків збільшеними гепатоцитами, порушується відтікання жовчі, розвивається внутрішньопечінковий холестаз [27].

У неонатальний період змінюється також жовчосекреторна та жовчовидільна функція печінки. Так, у новонароджених телят секреція жовчі до годівлі складала 60,5 мл/год., а через три год після випоювання 1,5 кг молозива вона збільшувалась майже у 1,5 раза. У віці від 10 до 60 діб секреція жовчі в розрахунку на 1 кг маси тіла знижується. Стабілізація секреції жовчі спостерігається через два місяці і вона складає 32–36 мл/кг маси тіла. У телят з віком загальна секреція жовчі збільшується і в 6-місячному віці досягає – 6970,5 мл/добу. Концентрація загальних ліпідів у жовчі з вмістом також піддається суттєвим змінам. Так, у новонароджених телят до годівлі вона була дуже низькою і складала 169,85 мг/100 мл. Після випоювання молозива рівень ЗЛП підвищується. Протягом перших семи діб рівень ЗЛП у жовчі складає 352,78 мг/100 мл [233].

На частку ФЛ жовчі припадає майже 50 % від суми ЗЛП. Співвідношення ліпідних сполук різних класів у жовчі телят різного віку також піддається змінам. Так, у молозивний період концентрація ФЛ складає 157,3 мг/100 мл (44,89 %), ТАГ 66,98 мг/100 мл (19,11 %), стеринів – 35,75 мг/100 мл (10,2 %), МАГ і ДАГ – 32,93 мг/100 мл (9,40 %), неестерифікованих ЖК 29,55 мг/100 мл (8,43 %), стеринових естерів – 27,85 мг/100 мл (7,95 %). Характерним є те, що в молочний період життя телят (від 10 до 60 діб) якісний склад ліпідів жовчі дещо відрізняється від такого у молозивний період.

Секреція ліпідів жовчі в кишечник також відрізняється у різні періоди вирощування тварин. Так, у молозивний період із жовчю до кишечника в середньому за одну добу надходить 7,58 г ліпідів, у т. ч. 3,44 г ФЛ та 1,53 г ТАГ. У молочний період вирощування надходження ліпідів до кишечника в складі жовчі складає 10,51 г за добу. Заслугове на увагу те, що в період росту тварин виділення ліпідів із жовчю до кишечника суттєво збільшується (у 2,5–4 рази). У цей же період вирощування транспорт ліпідів різних класів у складі жовчі змінюється відповідно з їх концентрацією, а саме,

переважають ФЛ і зменшується вміст ТАГ, ДАГ і МАГ, НЕЖК та інших сполук.

У перші доби життя телят проявляється ліполітична активність жовчі, яка становить 0,015 мкмоль/хв/кг маси тіла, а через 3 год після випоювання молозива її рівень збільшується у 387 разів. Із віком у телят ліполітична активність жовчі підвищується і сягає максимальної величини на 6-ту добу життя. Поряд із цим збільшується концентрація МАГ і ДАГ, неестерифікованих ЖК і знижується рівень ТАГ [4–7, 233].

Було встановлено, що в жовчі, виділеній до першого випоювання молозива, знаходиться 25 ЖК: 14 насичених та 11 ненасичених, із яких найбільш представлені олеїнова, пальмітинова і стеаринова кислоти. Особливої уваги заслуговує вміст лінолевої кислоти. Відомо, що нестача лінолевої кислоти веде до порушення проникливості клітинних мембран і послабленню резистентності організму. До першої годівлі молозивом телят рівень лінолевої кислоти у загальних ліпідах жовчі становить 2,71 %, а на 10-ту добу життя він збільшується майже у 5 разів. Поряд із цим, у загальних ліпідах жовчі новонароджених телят, спостерігається високий рівень пальмітоолеїнової кислоти (9,16 %), який до 7-мої доби життя телят становить 1,30 %. Аналогічні зміни вмісту ЖК встановлено у запілоричному хімусі [196].

Таким чином, у перші 10 діб життя телят спостерігається підвищення рівня лінолевої кислоти у жовчі та зниження рівня пальмітоолеїнової кислоти. З віком жирнокислотний пул жовчі та запілоричного хімусу змінюється в залежності від ЖК-складу кормів раціону. Характерно також те, що з віком у загальних ліпідах запілоричного хімусу збільшується вміст високомолекулярних ЖК із непарним числом атомів Карбону, ізокислот та НЖК, а індекс насичення ліпідів підвищується [196, 233].

Тому, особливу увагу відведено кількісному складу основних фракцій ліпідів у паренхімі печінки, жовчі та вмісту товстої кишки телят, хворих на диспепсію порівняно з клінічно здоровими.

За допомогою застосованого методу тонкошарової хроматографії ідентифіковано п'ять головних фракцій ліпідів: ФЛ, ВЖК, ТАГ, ВХС і ЕХС (табл. 1.22–1.24).

Таблиця 1.22

Ліпіди міхурової жовчі здорових і хворих на ентеропатологію новонароджених телят та після застосування ентеросорбентів, мг%, $M \pm m$, n = 5

Показник	Міхурова жовч телят			
	Контроль (здорові)	Хворі	Ентеросгель	Полісорб
ФЛ	722,4±32,1	442,9±30,2*	607,8±41,7**	462,9±47,3**
ХС	158,4±11,2	131,6±8,3*	154,3±12,6**	134,5±6,7
ЕХС	127,1±11,8	80,7±4,4*	113,7±9,2**	93,8±11,9**
ВЖК	142,4± 7,8	107,7±11,4*	131,3±8,2**	112,7±7,1
ТАГ	9,8±1,2	17,4±2,3*	13,4±0,84	8,23±0,57**

П р и м і т к а: *p < 0,05 у відношенні до контролю; **p < 0,05 у відношенні до хворих тварин.

Умовні позначення: ФЛ – фосфоліпіди; ХС– холестерол, ВЖК – вільні жирні кислоти; ТАГ – триацилгліцероли; ЕХС – естери холестеролу

При аналізі біоматеріалів від телят контрольної групи, найвищий вміст основних фракцій ліпідів було виявлено в печінці, що складало відповідно для ФЛ – 2789,5±118,6 мг%, ВХС – 277,2±14,8, ЕХС – 223,4±19,3, ВЖК – 276,7±19,6, ТАГ – 498,9±41,4 мг%. Водночас, у міхуровій жовчі тварин контрольної групи ці показники були значно нижчими, і становили для ФЛ – 722,4±32,1 мг%, ВХС – 158,4±11,2, ЕХС – 127,1±11,8, ВЖК – 142,4±7,8, ТАГ – 9,8±1,2 мг%. Найменший вміст ЗЛП встановлено у вмісті товстої кишки

телят. Зокрема, рівень ФЛ – $70,4 \pm 12,4$ мг%, ХС – $42,1 \pm 7,6$, ЕХС – $14,6 \pm 2,9$, ВЖК – $11,3 \pm 1,02$ мг, ТАГ – $10,4 \pm 1,6$ мг%.

Таблиця 1.23

Індивідуальні ліпіди печінки здорових і хворих на ентеропатологію новонароджених телят та після застосування ентеросорбентів, мг%, $M \pm m$, n = 5

Показник	Печінка телят			
	Контроль (здорові)	Хворі	Ентеросгель	Полісорб
ФЛ	$2789,5 \pm 118,6$	$2157,3 \pm 117,6^*$	$2239,1 \pm 335,8^{**}$	$2479,3 \pm 159,4^{**}$
ХС	$277,2 \pm 14,8$	$193,0 \pm 11,7^*$	$222,1 \pm 23,2^{**}$	$231,6 \pm 33,5^{**}$
ЕХС	$223,4 \pm 19,3$	$123,3 \pm 9,1^*$	$183,9 \pm 19,7^{**}$	$199,0 \pm 16,2^{**}$
ВЖК	$276,7 \pm 19,6$	$163,2 \pm 6,7^*$	$235,4 \pm 26,9^{**}$	$207,4 \pm 19,3^{**}$
ТАГ	$498,9 \pm 41,4$	$611,1 \pm 41,3^*$	$496,4 \pm 37,8^{**}$	$540,5 \pm 35,4^{**}$

Примітка: * $p < 0,05$ у відношенні до контролю; ** $p < 0,05$ у відношенні до хворих тварин.

Умовні позначення: ФЛ – фосфоліпіди; ХС – холестерол, ВЖК – вільні жирні кислоти; ТАГ – триацилгліцероли; ЕХС – естери холестеролу

Слід зазначити, що склад ліпідів вмісту прямої кишки хворих на диспепсію телят характеризувався значними змінами. Так, встановлено збільшення у вмісті товстої кишки хворих телят рівня ТАГ до $22,1 \pm 3,4$ мг%, ЕХС до $27,4 \pm 6,3$ мг%, майже у два рази, а вміст ФЛ ($173,5 \pm 24,2$ мг%), ВХС ($91,2 \pm 22,6$ мг%) та ВЖК ($39,1 \pm 5,2$ мг%) був більшим від контрольних величин і становив, відповідно $173,5 \pm 24,2$ мг%; $91,2 \pm 22,6$ і $39,1 \pm 5,2$ мг%. Таке значне зростання рівня ЗЛП у вмісті товстої кишки хворих телят свідчить про значні порушення в процесах всмоктування цих сполук у шлунково-кишковому тракті. Значні втрати ліпідів із фекаліями у хворих

телят, можливо, частково обумовили зниження рівня певних фракцій цих сполук у печінці.

Так, у печінці хворих телят вміст ФЛ зменшується на 22,6 %, ВЖК – на 41,2 %, а ХС – на 30,4 % та його естерів – на 44,8 % порівняно з контрольними величинами.

Відмітимо, що рівень ЕХС є одним із провідних тестів при оцінці функціонального стану печінки людини та тварин, і таке значне його зниження при диспепсії у телят може в певній мірі свідчити про дію деяких токсичних чинників, не виключаючи вплив високої концентрації літохолової кислоти.

Таблиця 1.24

Ліпіди вмісту товстої кишки здорових і хворих на ентеропатологію новонароджених телят та після застосування ентеросорбентів, мг%, $M \pm m$, n = 5

Показник	Вмісті товстої кишки телят			
	Контроль (здорові)	Хворі	Ентеросгель	Полісорб
ФЛ	70,4±12,2	173,5±24,2 [*]	93,6±11,2 ^{**}	103,2±12,6 ^{**}
ХС	42,1±7,6	91,2±22,6 [*]	71,3±11,7 ^{**}	57,85±9,50 ^{**}
ЕХС	14,6±2,9	27,4±6,3 [*]	23,6±3,1	18,2±2,9 ^{**}
ВЖК	11,3±1,02	39,1±5,2 [*]	16,2±1,6 ^{**}	12,20±1,92 ^{**}
ТАГ	10,4±1,6	22,1±3,4 [*]	15,6±2,1 ^{**}	10,00±0,53 ^{**}

Примітка: *р < 0,05 у відношенні до контролю; **р < 0,05 у відношенні до хворих тварин.

Умовні позначення: ФЛ – фосфоліпіди; ХС – холестерол, ВЖК – вільні жирні кислоти; ТАГ – триацилгліцероли; ЕХС – естери холестеролу

Печінка відіграє провідну роль в обміні ХС і швидко реагує на надходження цього компонента з кормом, регулюючи рівень власного

біосинтезу в гепатоцитах [234, 235]. Концентрація ХС у жовчі тварин та людини не має прямої залежності від його рівня в крові. Так, у жовчі собак та людини концентрація ХС досить подібна. В окремих випадках у собак може відмічатися і вища концентрація. В крові людей рівень загального ХС майже вдвічі вищий (220–240 мг%), ніж у собак (120–140 мг%) [216]. У травоядних тварин (кролів, мурчаків) концентрація ХС та його естерів у жовчі за звичайних умов в 3–4 рази менша, ніж у всеїдних, особливо, хижаків [209, 235]. При експериментальному навантаженні організму тварин дієтою, збагаченою ХС, рівень останнього у жовчі може зростати в 10–20 разів як у травоядних, так і хижаків [209, 235]. При цьому спостерігається посилення його окиснення в жовчні кислоти у щурів в 4–5 разів, а у собак в 3–4 рази [181, 236]. Досліди з перев'язуванням жовчної протоки свідчать, що організм активно використовує цей шлях для регуляції обміну цього метаболіту [209].

У клітинах печінки зосереджені не лише ензимні системи, що забезпечують біосинтез жовчних кислот із ХС. Цей орган відіграє провідну роль в регуляції співвідношення ВХС та ЕХС як у крові, так і в жовчі [181, 234, 237]. Підкреслимо, що зниження коефіцієнта етерифікації ХС до 0,4–0,2 є несприятливою діагностичною ознакою, яка свідчить про атрофічні гострі явища в паренхімі печінки. Рівень ЕХС у жовчі людей залежить від багатьох факторів і за звичайних умов у печінковій жовчі становить 11,9 мг% (4,8–69,6 мг%) і 34 мг% (8,9–112,5 мг%) у жовчі міхура [205, 238, 239]. В кролів ці показники у декілька разів менші [235, 240]. Відмітимо, що в більшості досліджень, присвячених вивченню зовнішньосекреторної функції печінки, визначали лише загальний ХС і аналізу його співвідношень з етерифікованою фракцією не надавалось належної уваги [209, 219, 241].

Привертає увагу факт, що зміни рівня ТАГ у печінці хворих телят мають протилежну тенденцію і його значення сягають $611,1 \pm 41,3$ мг%. Останнє може вказувати на мобілізацію ліпідів із жирових депо або компенсаторним посиленням біосинтезу цього класу сполук у гепатоцитах.

Триацилгліцероли утворюється з ацетил-КоА та гліцерин-3-фосфату. Їх синтез у печінці та жировій тканині відбувається через утворення проміжного продукту ФК. Попередником ФК є гліцерол-3-фосфат, що у печінці синтезується двома шляхами: відновленням дигідроксиацетонфосфату, фосфорилюванням вільного гліцеролу гліцеролкіназою. У жировій тканині гліцеролкіназа відсутня, тому відновлення дигідроксиацетонфосфату – єдиний шлях для утворення гліцерол-3-фосфату. При цьому, в синтезі ТАГ використовуються ті ЖК, що вивільнилися при гідролізі ХМ і ЛПНЩ. Жирні кислоти потрапляють до адипоцитів, перетворюються у похідні КоА та взаємодіють із гліцерол-3-фосфатом, утворюючи лізо-ФК, потім ФК, далі відбувається її дефосфорилювання до ДАГ, який ацилюється з утворенням ТАГ. У печінці як і у жировій тканині, синтез ТАГ відбувається через ФК, далі він упаковується і екскретується в кров у складі ліпопротеїдів дуже низької щільності [242]. Триацилгліцероли є головним ліпідним джерелом енергії в організмі, а у складі жирової тканини вони механічно захищають внутрішні органи. Метаболізм цього ліпиду суттєво змінюється при розвитку багатьох патологій.

Відмічені зміни в обміні ліпідів у клітинах печінки хворих телят певною мірою відобразились на кількісних показниках рівня окремих фракцій ліпідів у продукованій цим органом жовчі. Так, рівень естерів ХС у міхуровій жовчі хворих телят достовірно знижується до $80,7 \pm 4,4$ мг% і ФЛ до $442,9 \pm 30,2$ мг% . Подібну тенденцію спостерігали і в зміні рівня ХС й ВЖК, концентрація яких відповідно знижується на 16,9 і 24,4 %. Слід зазначити, що установлене зниження рівня похідних ХС, як у печінці, так і в жовчі хворих телят частково могло бути обумовлено підвищенням їх використання для компенсаторного посилення біосинтезу жовчних кислот у відповідь на їх втрату організмом тварин.

Таким чином, встановлено зміни в кількісному співвідношенні окремих чи основних фракцій загальних ліпідів у міхуровій жовчі, в паренхімі печінки

та у вмісті товстої кишки телят при захворюванні на диспепсію. Особливо це відноситься до таких фракцій, як ХС, ВЖК, ЕХС та загальної фракції ФЛ. На нашу думку, всі зміни пов'язані з функціональним станом організму телят, хворих на диспепсію. Спостереження ряду авторів [243] свідчать, що розлади діяльності шлунково-кишкового тракту супроводжуються порушенням кровообігу (різко виражена гіперемія, набряк і чисельні крововиливи, інфільтрація основної пластинки, лейкоцитами і мононуклеарами) та дистрофічними явищами в тонкому кишечнику (атрофія ворсинок, гіперплазія крист, десквамація епітелію, ерозії) тісно пов'язані зі змінами обміну ліпідів та жовчних кислот [165] в організмі хворих телят.

Слід зазначити, що в будь-якій мембрані ліпіди, особливо ФЛ необхідні для стабілізації конформації і агрегації окремих компонентів у ферментних білкових комплексах, а також для створення гідрофобного середовища та утворення безперервної структури зі всіма властивостями цих складних утворень [144]. Тому є важливим збереження оптимальних значень співвідношення між головними фракціями ліпідів, які слід враховувати при лікуванні хворих телят та можна буде використати для контролю за ефективністю дії застосованих препаратів.

Таким чином, вперше показано, що в жовчі, печінці та вмісті товстої кишки телят, хворих на диспепсію, відбуваються порушення в кількісному співвідношенні основних фракцій загальних ліпідів. Ці зміни більшої частини фракцій ліпідів протилежно направлені у жовчі і печінці порівняно зі значеннями цих співвідношень у вмісті товстої кишки телят.

Достовірне зниження рівня похідних ХС, особливо його естерів у печінці та жовчі хворих телят свідчить про зниження активності ензимів у гепатоцитах, які відповідають за процес естерифікації.

У табл. 1.22–1.24 наведені також дані щодо впливу ентеросорбентів (ентеросгель та полісорб) на вміст індивідуальних ліпідів у міхуровій жовчі, тканині печінки та вмісті товстого кишечника. Заслугує на увагу те, що ентеросгель і полісорб сприяє стабілізації вмісту досліджених фракцій

ліпідів. Так, у міхуровій жовчі нормалізується вміст ФЛ, ВЖК, ХС і його естерів при лікуванні ентеросгелем. Полісорб більш ефективно діє на стабілізацію вмісту ХС та ТАГ. У печінці теж спостерігається нормалізація вмісту ТАГ, а вміст інших фракцій наближається до контрольних величин. У вмісті товстої кишки полісорб сприяє нормалізації вмісту ТАГ, ЕХС та ВЖК. В інших випадках, як за дії полісорбу так і ентеросгелю, вміст фракцій ліпідів наближається до контрольних величин.

1.3.4. Проміжний обмін жовчних кислот в організмі телят, хворих на ентеропатологію, та при коригуванні ентеросорбентами. Жовч тварини і людини являється одним з важливих травних секретів і екскретів одночасно. Характерною органічною складовою жовчі являються жовчні кислоти, які беруть безпосередню участь в процесі травлення та засвоєння компонентів корму ліпідної природи. Так, вони активують ліпазу і сприяють всмоктуванню ліпідів та жиророзчинних вітамінів. Встановлено їх вплив на скоротливу активність м'язів шлунково-кишкового тракту та перистальтику тонкого кишечника. Впливаючи на ці відомі та деякі не зовсім з'ясовані функції в організмі тварин, жовчні кислоти рециркулюють в ентерогепатичному круговороті і за добу відтворюють 8–9 циклів. Структурні особливості будови молекули жовчних кислот обумовлюють детергентні властивості і завдяки цьому, вони активно взаємодіють з мембранами клітин, а також в певній мірі проявляють антисептичні властивості [244, 245].

Утворення каналцевої (первинної) жовчі розглядають як секреторний осмотичний процес, що відбувається за рахунок активного транспорту через апікальні мембрани гепатоцитів жовчні каналці органічних речовин (головним чином жовчних кислот) і неорганічних іонів. З часу першого формулювання гіпотези осмотичної фільтрації отримано значну інформацію стосовно механізмів цих процесів, в останнє десятиріччя – на клітинному та молекулярному рівнях. Участь окремих компонентів жовчі в розвитку осмотичного градієнта, рушійної сили для надходження води в каналці

обговорюється з позиції даних про наявність у плазматичних мембранах гепатоцитів систем транспорту відповідних речовин. Транспортери плазматичних мембран гепатоцитів переносять також метаболіти токсичних екзогенних та ендогенних речовин [178–180].

В синусоїдальній мембрані гепатоцита локалізовані транспортні системи для переносу органічних речовин як окремо, так і шляхом симпорту та контранспорту з неорганічними і органічними іонами. Негативно заряджені молекули жовчних кислот надходять в гепатоцити проти електрохімічного градієнта, що визначається величиною мембранного потенціалу і концентрацією жовчних кислот всередині гепатоцита. Вважають, що в транспорті жовчних кислот задіяні дві різні системи: для дианіонних та моноаніонних солей та третя – конкурентна для ди- та моноаніонних солей цих сполук [246].

Поєднаний з Na^+ транспортний механізм забезпечує надходження в гепатоцит понад 80 % таурохолевої кислоти і менше 50 % холевої та урсодезоксихолевої кислот. Рушійна сила Na^+ -залежного надходження жовчних кислот в гепатоцити створюється Na^+ -, K^+ -АТФазою [180–182].

Зазначимо, що концентрація жовчних кислот у жовчі перевищує їх концентрацію у порталній плазмі в 1000 разів. Цей градієнт утворюється функціонуванням транспортерів жовчних кислот в базолатеральних та канікулярних мембранах гепатоцитів. Дослідження останніх років показали, що в системі регуляції їх функціональної експресії, як і в експресії ферментів, причетних до біотрансформації токсичних жовчних кислот, важлива роль належить самим жовчним кислотам як лігандам ядерних гормональних рецепторів та активаторам деяких транскрипційних факторів [247].

Швидкість поглинання жовчних кислот гепатоцитами досить висока. Так, при введенні мічених жовчних кислот у ворітну вену людини або щура спостерігали швидкий перехід мітки з крові у жовч. Динаміка такого

трансцелюлярного переносу має два максимуми – на 2-ій та 12-тій хв [247, 248].

Кінетичні дослідження транслокації жовчних кислот показали наявність на мембранах гепатоцитів спеціалізованих транспортерів. І такий транспортер, котрий одночасно є і рецептором, був вперше виділений з плазматичної мембрани гепатоцитів щурів. Відповідні аналізи та розрахунки показали, що це є мембранний білок з молекулярною масою 40 кДа [249].

У базолатеральних мембранах гепатоцитів ідентифіковано натрій-таурохолат котранспортуєчий поліпептид [250]. Рушійною силою для електрогенного поглинання кон'югованих жовчних кислот є трансмембранний градієнт концентрації іонів натрію, що підтримується Na^+ , K^+ -АТФ-азою, та внутрішньоклітинний електричний потенціал, створений дифузією назовні K^+ .

Подальші дослідження білків синусоїдальної мембрани гепатоцитів виявили спектр поліпептидів з молекулярною масою 43–57 кДа, котрі здатні взаємодіяти з жовчними кислотами [154]. Серед цих білків, крім рецепторів, виявився й альбумін. Застосування антитіл до поліпептиду 56 кДа з мембрани гепатоцитів щура блокувало роботу системи контранспорту Na жовчні кислоти, що дозволило вважати цей білок спеціалізованим рецептором і транспортером [251]. Жовчні кислоти, переважно кон'юговані, зв'язуються з білком-транспортером масою 48 кДа Na^+ -залежної транспортної системи. На молекулярному рівні ідентифіковано Na^+ -таурохолат котранспортний поліпептид синусоїдальної мембрани (NTCP) щурів і людини, який є глікопротеїном з молекулярною масою 50–51 кДа. Ця система транспортує в основному кон'юговані жовчні кислоти і, частково, вільну холевую кислоту і має певну спорідненість до органічних аніонів різної природи [184, 252, 253].

Транслокацію жовчних кислот через синусоїдальну мембрану гепатоцита можуть забезпечувати і Na^+ -незалежні механізми. Електронейтральна Na^+ -незалежна система забезпечує надходження вільних жовчних кислот і,

частково, тауродезоксихолевої кислоти в клітині печінки. Певна частка вільних жовчних кислот надходить у клітину шляхом неіонної дифузії. За певних умов Na^+ -незалежна неіонна дифузія може забезпечити до 75 % трансмембранного транспорту [3H]-холату [254].

Показано, що жовчні кислоти є функціональними лігандами ядерних рецепторів SXR/PXR, що функціонують як рецептори ксенобіотиків і регулюють експресію генів, причетних до детоксикації багатьох лікарських речовин. Ці гени кодують низку білків – цитохром P-450-ферментів, які каталізують реакції гідроксилування – перший крок у детоксикації речовин, у т. ч. токсичних жовчних кислот. За участю зазначених рецепторів жовчні кислоти також регуляторно підвищують експресію транспортерів для поглинання та виходу речовин, зокрема, Oatp2 та OATP-A. За силою як ліганди SXR/PXR жовчні кислоти утворюють ряд: 3-кетолітохолева > літохолева > дезоксихолева = холева. Цікаво відмітити, що гідрофільна урсодезоксихолева кислота, яка не активує FXR, є сильним стимулятором PXR та індуктором цитохром P-450-ферментів у гепатоцитах людини, що може бути одним із пояснень її ефективності при лікуванні хронічних холестатичних захворювань [240, 255, 256].

Виявлено ряд транспортерів із синусоїдальної мембрани гепатоцитів, котрі мають широку спорідненість до різних органічних аніонів і які беруть участь в транспорті, окрім жовчних кислот, також гормонів (кортизол, альдостерон), глюкозидів, бромсульфоталеїну та інших стероїдних і нестероїдних речовин, у т. ч. лінійних і циклічних пептидів. Таким виявився білок – транспортер органічних іонів (54 кДа), котрий поєднує сульфат-гідроксил-антипорт з електронейтральним K^+ - H^+ -обмінником. Подібні властивості притаманні глікопротеїну (80 кДа) з мембрани гепатоцитів щурів і мишей (oatp1), котрий поряд з широким спектром органічних іонів може забезпечувати надходження в гепатоцит до 80 % таурохолатів і вільної ХК. Разом з тим, цей транспортер має дуже низьку спорідненість до глікохолатів та дигідроксижовчних кислот. Na^+ -незалежний транспорт жовчних кислот та

бромсульфопфталеїну у клітинах печінки людини здійснює OATP-транспортер органічних аніонів [184, 257–259].

Подолавши синусоїдальну мембрану органічні сполуки трансформуються, модифікуються, включаються в певні метаболічні цикли і транспортуються у периканалікулярну ділянку гепатоцита завдяки різним внутрішньоклітинним механізмам. Так, жовчні кислоти всередині клітини зв'язуються переважно з мікросомами та білками цитозолу. Більша частина внутрішньоклітинного пулу (до 60 %) жовчних кислот знаходиться в цитозолі. Транспорт жовчних кислот всередині гепатоцита здійснюється за допомогою специфічних білків та спрямованого везикулярного переносу і частково за рахунок дифузії [181, 187].

Описано понад 30 жовчних кислот. Вони відрізняються між собою кількістю та розміщенням гідроксильних груп в стероїдному ядрі, довжиною вуглеводної основи. Наявність кінцевої COOH-групи зумовлює кислотний характер жовчних кислот та можливість утворення парних сполук з амінокислотами [218].

В жовчі людини та ссавців виявляються: холева (Зальфа-, 7альфа-, 12альфа-триокси-5бета холанова), бета-мурихоланова (Зальфа-, 6-бета-, 7-бета-триокси-5бетахоланова), дезоксихолева (Зальфа-, 12альфа-диокси-5бетахоланова), хенодезоксихолева (Зальфа-, 7альфа-диокси-5бета-холанова), урсодезоксихолева (Зальфа-7бета-диокси-5бета холанова)-стереоізомер хенодезоксихолевої кислоти, літохолева (Зальфа-окси-5бета-холанова) та інші кислоти. Відмітимо, що в жовчі людини, собаки, щурів, бика найпоширенішою є холева кислота, у кроля – дезоксихолева кислота, у мурчаків – хенодезоксихолева та 7-кетолітохолева [221, 260].

У печінці більшості видів тварин ферментні системи забезпечують кон'югацію жовчних кислот з таурином і гліцином. Співвідношення між тауриновими та гліциновими кон'югатами жовчних кислот має певні видові особливості. Так, у собак жовчні кислоти утворюють кон'югати лише з таурином, а у кролів, морських свинок та великої рогатої худоби домінують у

жовчі кон'югати з гліцином. У людини в формі глікохолових кислот знаходиться до 80 % всіх жовчних кислот. У жовчі мавп, щурів та мишей більша частина кон'югованих жовчних кислот поєднана з таурином [221].

Жовчні кислоти виявлені у зв'язку з різними органелами (мітохондріями, апаратом Гольджі, ендоплазматичним ретикуломом). Вільні жовчні кислоти можуть досягати каналікулярного полюса за допомогою дифузії [259].

У зв'язуванні в цитозолі гепатоцитів жовчних кислот беруть участь глутатіон-S-трансферази, котрі каталізують процес кон'югації широкого спектра чужорідних сполук з глутатіоном. Із семи відомих глутатіон-S-трансфераз в цьому процесі зв'язування жовчних кислот беруть участь щонайменше чотири. У зв'язуванні холевої кислоти важливу роль відіграє глутатіону-S-трансфераза С, тоді як глутатіон-S-трансфераза В має більшу спорідненість до ЛХК. Припускається, що роль цього класу трансфераз полягає в блокуванні зворотного виходу цих кислот через синусоїдальну мембрану. Низка білків, що мають 3-альфагідроксистероїд-дегідрогеназну активність, у т. ч. гамма-білок (33 кДа), нековалентно зв'язують кон'юговані жовчні і хенодесоксихолеву кислоти та забезпечують спрямовану внутрішньоклітинну дифузцію створеного комплексу. Ідентифікований Н-F-ABP-білок (14 кДа) практично повністю, майже одноосібно депонує і транспортує діаніонні і моноаніонні сульфо- і таурокон'югати жовчних кислот від синусоїдальної до каналікулярної мембрани. Висока здатність зв'язувати жовчні кислоти притаманна білкам-мономерам I і II масою 33 кДа [188, 257, 261, 262].

Система спрямованого везикулярного транспорту в периканалікулярний простір із залученням мікротрубочок, гладенького ендоплазматичного ретикулуму і апарату Гольджі також бере участь в транспорті жовчних кислот. У процесі пересування жовчних кислот по структурах цієї транспортної системи утворюються змішані везикули [263, 264].

Система спрямованого везикулярного транспорту у периканалікулярний простір із залученням мікротрубочок, гладенького ендоплазматичного ретикулуму і апарату Гольджі також бере участь в транспорті жовчних кислот. У процесі пересування жовчних кислот по структурах цієї транспортної системи утворюються змішані везикули [263, 264].

У ендоплазматичному ретикулумі виявлена Na^+ -незалежна, електрогенна та АТФ-залежна система транспорту холатів. У мікросомах присутня епоксидна гідролаза, яка опосередковує K^+ -залежний котранспорт таурохолевої кислоти через синусоїдальну мембрану, а також електрогенний транспорт у гладенькому ретикулуму, що свідчить про існування топологічно різних форм білка. Більш гідрофобні моногідроксихолеві кислоти (літохолева) можуть транспортуватися везикулярною транспортною системою [193].

Хроматографічний аналіз екстрактів із жовчі, тканин печінки та вмісту товстої кишки телят дозволив ідентифікувати та кількісно визначити сім фракцій коньюгованих та вільних жовчних кислот (табл. 3.25–3.27). Найбільша концентрація жовчних кислот була виявлена в жовчі контрольних тварин, яка в сумі досягла $2659,7 \pm 131,4$ мг%. Співвідношення між окремими жовчними кислотами в цій біологічній рідині було наступне: таурохолева – $318,8 \pm 18,1$ мг% (ТХК), таурохенодезоксихолева + тауродезоксихолева – $294,5 \pm 12,3$ мг% (ТХДХК+ТДХК), глікохолева – $959,4 \pm 51,3$ мг% (ГХК), глікохенодезоксихолева+глікодезоксихолева – $893,5 \pm 31,2$ мг% (ГХДХК+ГДХК), холева – $103,2 \pm 12,4$ мг% (ХК), хенодезоксихолева+дезоксихолева – $90,4 \pm 5,9$ мг% (ХДХК+ДХК) та літохолева (ЛХК) – $0,89 \pm 0,07$ мг% (ЛТХ).

Надто важливо, що у жовчі хворих телят були виявлені достовірні відмінності, як у співвідношенні окремих жовчних кислот, так і в значному зниженні загального їх вмісту (табл. 1.25).

**Вміст жовчних кислот у міхуровій жовчі здорових і хворих на
ентеропатологію новонароджених телят та після застосування
ентеросорбентів, мг%, $M \pm m$, $n = 5$**

Жовчна кислота	Міхурова жовч телят			
	Контроль (здорові)	Хворі	Ентеросгель	Полісорб
ТХК	318,8±18,1	196,4±16,1 [*]	252,7±21,1 ^{**}	271,3±19,2
ТХДХК+ТДХК	294,5±12,3	186,5±22,4 [*]	180,4±11,3	278,5±14,4 ^{**}
ГХК	959,4±51,3	357,5±17,6 [*]	804,4±7,1 ^{**}	476,5±19,4 ^{**}
ГХДХК+ГДХК	893,5±31,2	289,4±9,9 [*]	695,2±20,3 ^{**}	392,5±16,5 ^{**}
ХК	103,2±12,4	175,5±11,8 [*]	130,7±14,5 ^{**}	73,4±6,3 ^{**}
ХДХК+ДХК	90,4±5,9	153,0±9,3 [*]	89,7±5,6 ^{**}	52,6±5,5 ^{**}
ЛТХ	0,89±0,07	10,1±0,93 [*]	2,95±0,43 ^{**}	3,45±0,33 ^{**}

П р и м і т к а: * $p < 0,05$, у відношенні до контролю; ** $p < 0,05$, у відношенні до хворих тварин.

Умовні позначення: ЖК – жовчні кислоти, ТХК – таурохолева кислота, ТХДХК+ТДХК – таурохенодезоксихолева+тауродезоксихолева кислота, ГХК – глікохолева кислота, ГХДХК+ГДХК – глікохенодезоксихолева+глікодезоксихолева кислота, ХК – холева кислота, ХДХК+ДХК – хенодезоксихолева+дезоксихолева кислота, ЛТХ – літохолева кислота.

Концентрація таурохолевої знижувалася до 196,4±16,1 мг% і відповідно таурохенодезоксихолева + тауродезоксихолева – 186,5±22,4 мг%, глікохолева – 357,5±17,6 мг%, таурохенодезоксихолева + тауродезоксихолева – 289,4±9,9 мг%.

Водночас рівень вільних жовчних кислот значно зростає і для холевої складає – 175,5±11,8 мг%, хенодезоксихолева + дезоксихолева – 153,0±9,3 мг% і літохолева – 10,1±0,93 мг%. Це підвищення рівня вільних жовчних

кислот поряд зі значним зниженням концентрацій кон'югованих з тауріном та гліцином жовчних кислот обумовило суттєве достовірне зниження коефіцієнта кон'югації порівняно з контрольними величинами. Загальний вміст холатів у міхуровій жовчі знизився до $1353,4 \pm 88,1$ мг%, що в цілому свідчить про значне зниження біосинтезувальної та кон'югуючої функції печінки хворих телят.

При аналізі екстрактів із тканин печінки хворих телят було встановлене достовірне зниження загального рівня жовчних кислот, котрий складає лише $14,8 \pm 1,1$ мг% при $22,9 \pm 1,7$ мг% в контролі (табл. 1.26). У печінці хворих телят вміст усіх фракцій кон'югованих жовчних кислот був достовірно нижчий контрольних величин. Серед вільних жовчних кислот лише концентрація літохолової достовірно зрослала до $1,96 \pm 0,16$ мг% при $0,55 \pm 0,15$ мг% у тварин контрольної групи.

Особливо помітні зміни, як у співвідношенні окремих жовчних кислот, так і в загальному їх вмісту було виявлено при хроматографічному аналізі екстрактів із вмісту товстої кишки хворих телят (табл. 1.27). Так, концентрація у цьому біоматеріалі ТХК складала – $27,6 \pm 2,3$ мг%, ТХДХК+ТДХК – $30,3 \pm 1,6$ мг%, ГХК – $43,7 \pm 3,9$ мг%, ГХДХК+ГДХК – $48,6 \pm 4,1$ мг%, ХК – $16,6 \pm 2,7$ мг%, ХДХК+ДХК – $17,7 \pm 2,4$ мг%, ЛХК – $13,8 \pm 1,3$ мг%, тоді, як у вмісті товстої кишки тварин контрольної групи ці величини відповідно були для ТХК – $4,7 \pm 0,38$ мг%, ТХДХК+ТДХК – $6,15 \pm 1,2$ мг%, ГХК – $6,4 \pm 0,93$ мг%, ГХДХК+ГДХК – $7,5 \pm 0,9$ мг%, ХК – $3,3 \pm 0,32$ мг%, ХДХК+ДХК – $4,2 \pm 0,26$ мг% і ЛХК – $1,07 \pm 0,13$ мг%.

Така суттєва різниця щодо рівня холевих кислот у вмісті товстої кишки може вказувати на значну втрату організмом хворих телят досліджуваних сполук, а також на значні відхилення їх ентерогепатичній циркуляції.

**Вміст жовчних кислот у печінці здорових і хворих на ентеропатологію
новонароджених телят та після застосування ентеросорбентів,
мг%, $M \pm m$, $n = 5$**

Жовчна кислота	Печінка			
	Контроль (здорові)	Хворі	Ентеросгель	Полісорб
ТХК	3,45±0,31	1,56±0,12 [*]	2,81±0,22 ^{**}	3,28±0,27 ^{**}
ТХДХК+ДХК	2,98±0,18	1,70±0,07 [*]	2,33±0,17 ^{**}	2,85±0,13 ^{**}
ГХК	5,8±0,30	2,44±0,22 [*]	4,60±0,31 ^{**}	3,47±0,29 ^{**}
ГХДХК+ГДХК	5,50±0,33	2,10±0,15 [*]	4,50±0,35 ^{**}	3,30±0,27 ^{**}
ХК	2,75±0,23	1,53±0,25 [*]	1,95±0,17 ^{**}	2,10±0,22 ^{**}
ХДХК+ДХК	1,94±0,21	1,50±0,13 [*]	1,55±0,16	0,93±0,23 ^{**}
ЛТХ	0,55±0,05	1,96±0,16 [*]	1,07±0,29 ^{**}	0,90±0,14 ^{**}

П р и м і т к а: * $p < 0,05$, у відношенні до контролю; ** $p < 0,05$, у відношенні до хворих тварин.

Умовні позначення: ЖК – жовчні кислоти, ТХК – таурохолева кислота, ТХДХК+ГДХК – таурохенодезоксихолева+тауродезоксихолева кислота, ГХК – глікохолева кислота, ГХДХК+ГДХК – глікохенодезоксихолева+глікодезоксихолева кислота, ХК – холева кислота, ХДХК+ДХК – хенодезоксихолева+дезоксихолева кислота, ЛТХ – літохолева кислота.

Аналізуючи екскреторну функцію печінки можемо зазначити, що загальний рівень білірубіну значно підвищений у жовчі та у вмісті товстої кишки хворих телят (табл. 1.28). Ці дані можуть свідчити, що в організмі хворих телят під впливом певних чинників, включаючи і підвищений рівень літохолевої кислоти, посилені процеси розщеплення гемоглобіну з паралельним скороченням термінів функціонування еритроцитів.

**Вміст жовчних кислот у вмісті товстої кишки здорових і хворих на
ентеропатологію новонароджених телят та після застосування
ентеросорбентів, мг%, $M \pm m$, $n = 5$**

Жовчна кислота	Вміст товстої кишки			
	Контроль (здорові)	Хворі	Ентеросгель	Полісорб
ТХК	4,70±0,28	27,6±2,3 [*]	11,63±2,20 ^{**}	9,45±0,81 ^{**}
ТХДХК+ТДХК	6,15±1,20	30,3±1,6 [*]	15,3±2,6 ^{**}	10,00±0,51 ^{**}
ГХК	6,40±0,93	43,7±3,9 [*]	10,8±1,1 ^{**}	15,60±2,45 ^{**}
ГХДХК+ГДХК	7,5±0,9	48,6±4,1 [*]	12,40±0,84 ^{**}	17,8±1,9 ^{**}
ХК	3,30±0,32	16,6±2,7 [*]	5,10±0,12 ^{**}	3,55±0,37 ^{**}
ХДХК+ДХК	4,20±0,26	17,7±2,4 [*]	6,60±0,79 ^{**}	4,45±0,41 ^{**}
ЛТХ	1,07±0,13	13,8±1,3 [*]	3,93±0,42 ^{**}	2,52±0,22 ^{**}

Примітка: * $p < 0,05$, у відношенні до контролю; ** $p < 0,05$ у відношенні до хворих тварин.

Умовні позначення: ЖК – жовчні кислоти, ТХК – таурохолева кислота, ТХДХК+ТДХК – таурохенодезоксихолева+тауродезоксихолева кислота, ГХК – глікохолева кислота, ГХДХК+ГДХК – глікохенодезоксихолева+глікодезоксихолева кислота, ХК – холева кислота, ХДХК+ДХК – хенодезоксихолева+дезоксихолева кислота, ЛТХ – літохолева кислота.

Типовим і специфічним показником патології печінки є також збільшення вмісту білірубину в сироватці крові та вмісті товстої кишки.

По-різному відбувається біотрансформація вільного білірубину в гепатоцитах та Купферовських клітинах. Якщо перші клітини мають весь комплекс ферментів, які забезпечують утворення диглікуроніду білірубину, то другі лише спроможні на біосинтез моноглюкуронової форми білірубину. Кон'югація білірубину з глюкуроною кислотою відбувається в

ендоплазматичному ретикулумі. Наявність надзвичайно широкого спектру ферментів у клітинах печінки дозволяє ефективно управляти потоком метаболітів із спрямуванням їх у різні ланки обміну речовин (білків, вуглеводів чи ліпідів). Печінка синтезує понад 90 % ХС, котрий у значній кількості перетворюється за допомогою чотирнадцяти ферментів у первинні жовчні кислоти і цей процес використовується організмом, як один із механізмів регуляції рівня ХС в організмі.

Таблиця 1.28

Вміст білірубіну в жовчі та вмісті товстої кишки здорових і хворих на ентеропатологію новонароджених телят та після застосування ентеросорбентів, мг%, $M \pm m$, n = 5

Біологічний матеріал	Контроль (здорові)	Хворі	Ентеросгель	Полісорб
Жовч	38,60±2,30	48,2±3,0*	39,30±2,50**	43,20±2,67**
Вміст товстої кишки	4,45±0,28	8,26±0,74*	5,23±0,46**	5,45±0,36* ⁸

Примітка: *p < 0,05, у відношенні до контролю; **p < 0,05, у відношенні до хворих тварин.

У печінці відбувається також інтенсивний синтез ФЛ, котрі поряд із жовчними кислотами відіграють вирішальну роль в колоїдостійкості жовчі та сприяють утворенню макрокомплексних сполук (міцели та ін.), виступаючи в якості зв'язуючої ланки між білками та ліпідами [265–267].

З жовчю пігменти екскретуються у формі декількох метаболітів. Їх склад обумовлюється видовими особливостями савців. Зокрема, у жовчі людини та хижих тварин домінують різні похідні білірубіну, а в жовчі травоядних – пігмент білівердин, який надає їй зеленого кольору [181]. В жовчі більшості тварин та людини основна маса пігментів перебуває у формі етерів із глюкуроною кислотою. Так, у жовчі людини 73–85 % білірубіну

перебуває у формі його диглюкуроніду, а меншу частину становлять моноглюкуроніди білірубину. В незначній кількості присутній вільний білірубін і білівердин [210, 214, 268]. Слід відмітити, що при навантаженні організму солями, міченими сульфат-аніоном, у жовчі собак, кішок та людей виявляли в значній кількості сульфат кон'югати білірубину. Є певні особливості в обміні пігментів у щурів, котрі мають високий вміст білірубину в крові (5–15 мг%), тобто в 10 разів більший, ніж у людини. Вміст некон'югованого білірубину в жовчі цих тварин може становити 20–41 % [230].

Дослідження динаміки пігментного обміну за допомогою введення в організм поміченого гема показало, що більшість утворених помічених пігментів виділяється з фекаліями у формі уробіліну та стеркобіліну в період між 90- та 150-тою добою введення ізотопу, що відповідає тривалості життя еритроцитів. В аналогічних дослідах було показано, що печінка може виділити пігменту в 10 разів більше, ніж його утворюється за звичайних фізіологічних умов. Останнє свідчить про великий функціональний резерв здорової людини щодо екскреції білірубину [205].

Швидкість виділення білірубину в жовч має певні видові особливості і коливається від 39 мкг/кг хв. у людини до 610 мкг/кг хв. у щурів і тісно пов'язана з активністю в тканині печінки УДФ-глюкуронитрансферази [181]. У міхуровій жовчі людини спостерігається значне накопичення похідних білірубину та їх концентрація може досягати 1000 мг%, тоді як у печінковій жовчі вона знаходиться в межах 17–71 мг%. У щурів відсутній жовчний міхур і концентрація пігментів у жовчі становить лише 6,5–8,0 мг% [190, 269].

Оцінка співвідношень вільного білірубину і його моно- та диглюкуронідів в жовчі може полегшити діагностику порушення екскреторної функції печінки [199, 214, 270]. Відмітимо, що в жовчі тварин та людини визначається широкий спектр низькомолекулярних азотовмісних сполук, серед яких є аміноцукри, вільні амінокислоти, сечовина, компоненти

аденілової системи (АМФ, АДФ, АТФ) та інші, котрі рідко досліджуються в цій біологічній рідині [211, 229].

Білірубінемія підтримується на високому рівні, і у хворих телят місячного віку вміст пігменту був вищим у 2,5 рази, ніж у здорових. У сироватці крові виявляли також кон'югований білірубін. Отже, пошкоджені гепатоцити не здатні повністю та ефективно зв'язувати некон'югований білірубін з крові внаслідок зниження акцепторних властивостей плазматичної мембрани і перетворювати непроведений білірубін у проведений через недостатню активність уридиндифосфат-глюкуронілтрансферази гепатоцитів [27].

Таким чином, виявлені достовірні зміни в кількісному співвідношенні кон'югованих та вільних жовчних кислот у жовчі, печінці та вмісті товстої кишки хворих на диспепсію телят свідчать про суттєві відхилення в проміжному обміні досліджуваних сполук в організмі. Зокрема, значне зниження загального вмісту жовчних кислот у печінці та жовчі найвірогідніше було обумовлене зниженням зворотнього всмоктування цих сполук у кишечнику та можливим частковим інгібуванням ЛХК активності ферментів в гепатоцитах, які забезпечують процеси біосинтезу та кон'югацію жовчних кислот з таурином і гліцином. Токсичність ЛХК відмічається в ряді досліджень [271] і підвищений рівень її спостерігають при порушенні симбіотичних взаємовідносин у мікрофлорі кишечника.

Ми уже відмічали, що у телят, хворих на диспепсію, спостерігаються суттєві і різнонаправлені зміни в обміні жовчних кислот, котрі проявлялися, як зміною співвідношень між кон'югованими та вільними жовчними кислотами у жовчі, печінці та хімосі (вмісті з каудальної ділянки товстої кишки), так і в достовірному зниженні чи зростанні їх загального рівня в досліджуваних біоматеріалах [245]. Ці порушення у проміжному обміні жовчних кислот в організмі телят в певній мірі можуть спричинювати функціональні розлади в роботі шлунково-кишкового тракту.

Застосування полісорбу та ентеросгелю для лікування хворих телят сприяло більш швидкому їх одужанню і могло бути частково зумовлено нормалізацією певних аспектів жовчোকислотного обміну в організмі дослідних тварин.

Зокрема, під впливом полісорбу у тканині печінки і особливо в жовчі хворих телят значно підвищився рівень ТХК – $283,6 \pm 9,7$ мг% та сумарний рівень ТХДХК і ТДХК – $278,5 \pm 14,4$ мг% порівняно з концентрацією ТХК – $196,4 \pm 16,1$ мг% і сумарного вмісту ТХДХК+ТДХК – $186,5 \pm 22,4$ мг% у жовчі піддослідних тварин, яким цей препарат не застосовували.

При застосуванні ентеросгелю більш суттєво змінювалась в печінці телят активність поліферментних систем, які забезпечують кон'югацію жовчних кислот з гліцином. Про це свідчить зростання як у тканинах печінки, так особливо у жовчі рівня ГХК – $804,4 \pm 7,1$ мг% та сумарного вмісту ГХДХК і ГДХК – $695,2 \pm 20,3$ порівняно з відповідною концентрацією ГХК – $357,5 \pm 17,6$ мг% і ГХДХК+ГДХК – $289,4 \pm 9,9$ мг% у цій біорідині, отриманій від хворих телят, яким не застосовували ентеросгель.

Встановлені закономірності вказують на те, що за допомогою досліджуваних нами ентеросорбентів можна впливати на відновлення активності поліферментних систем печінки, котрі забезпечують кон'югацію жовчних кислот з таурином і гліцином, і тим самим наближенням рівня їх похідних до нормальних величин, які зокрема, у жовчі здорових телят склали: ТХК – $318,8 \pm 18,1$ мг%, ТХДХК+ТДХК – $294,5 \pm 12,3$ мг%, ГХК – $959,4 \pm 51,3$ мг%, ГХДХК+ГДХК – $893,5 \pm 31,2$ мг%.

Аналізуючи зміни рівня вільних жовчних кислот в тканині печінки, жовчі та вміст товстої кишки телят під впливом досліджуваних препаратів, слід підкреслити, що дія їх була односпрямованою, тільки відзначалась певна різниця в отриманих показниках. Так, якщо за дії полісорбу рівень вільної ХК у жовчі телят знижувався до $73,4 \pm 6,3$ мг%, то при застосуванні ентеросгелю спостерігається зниження її рівня лише до $130,7 \pm 14,5$ мг%, тоді як в жовчі телят, яких не лікували, рівень тієї жовчної кислоти складав

175,5±11,8 мг%. Подібним чином, при застосуванні вказаних препаратів змінювався рівень суми вільних ХДХК і ДХК у жовчі телят, яких лікували. Так у, жовчі телят яких лікували полісорбом їх вміст складав 52,6±5,5 мг%, ентеросгелем – 89,7± 5,6 мг%, тоді як у телят, яких не лікували, сумарний вміст цих жовчних кислот був на рівні 153,0±9,3 мг%. Зміни в обміні вільних жовчних кислот в організмі телят вказують також на підвищення функціональної активності поліферментних систем клітин печінки, котрі забезпечують їх кон'югацію з амінокислотами під впливом застосованих нами ентеросорбентів.

Надто важливо, що застосовані нами препарати для лікування хворих телят можуть суттєво впливати на рівень ЛХК. Так, за допомогою введення в організм хворих тварин ентеросорбентів вдається знизити рівень цієї жовчної кислоти в печінці майже удвічі, а в жовчі до 3,45±0,33 мг% при застосуванні полісорбу, та до 2,95±0,43 мг% після застосування ентеросгелю.

Це могло бути результатом зв'язування ГХК з досліджуваними нами сорбентами, що запобігло її зворотному всмоктуванню у кишечнику хворих телят. Останнє частково підтверджується і тим, що при застосуванні ентеросгелю та полісорбу знижується рівень вільної ЛХК у вмісті каудального відділу товстої кишки. Зокрема, при застосуванні полісорбу концентрація вільної ГХК у вмісті прямої кишки складала 2,52±0,22 мг%, а при застосуванні ентеросгелю – 3,93±0,42 мг%, тоді як у хворих на диспепсію 13,8±1,3 мг% .

Аналізуючи виявлені особливості проміжного обміну вільних жовчних кислот в організмі дослідних тварин можна зробити певне припущення, що застосовані нами лікарські засоби активно впливають на їх біосинтез та кон'югацію в клітинах печінки, змінюють рівень у жовчі і не виключено, що це в значній мірі обумовлено зв'язуванням метаболітів з досліджуваними препаратами у кишечнику, і зниженням їх зворотного всмоктування, що особливо важливо для усунення токсичної дії літохолової кислоти.

Таким чином, вперше показано, що в жовчі, печінці та вмісті товстої кишки телят, хворих на диспепсію, відбуваються порушення в кількісному співвідношенні основних фракцій загальних ліпідів. Зміни більшості фракцій ліпідів протилежно направлені у жовчі і печінці порівняно зі змінами співвідношень у вмісті товстої кишки телят.

Враховуючи виключно важливу роль жовчних кислот у процесах травлення та засвоєння компонентів корму ліпідної природи ми також дослідили проміжний обмін жовчних кислот в організмі новонароджених телят, хворих на диспепсію. Аналіз отриманих даних свідчить, що у жовчі хворих телят існують відмінності, як у співвідношенні окремих жовчних кислот, так і в значному зниженні їх загального вмісту. Однак на тлі зниження концентрації жовчних кислот кон'югованих з таурином та гліцином, рівень вільних жовчних кислот значно зростає, що в цілому свідчить про зниження біосинтезуючої та кон'югуючої функції печінки хворих на диспепсію телят. У печінці хворих телят вміст усіх фракцій кон'югованих жовчних кислот був значно нижчий за контрольні величини. Звертає увагу факт, що рівень вільних жовчних кислот знижується, а поряд із цим зростає концентрація токсичної ЛХК майже в 4 рази. Аналіз екстрактів із вмісту товстої кишки хворих телят показав, що загальний вміст жовчних кислот значно підвищується. Це свідчить про те, що організм хворих тварин втрачає більшість досліджуваних сполук і значні відхилення в ентерогепатичному круговороті їх у шлунково-кишковому тракті.

1.4. Пероксидне окиснення ліпідів та антиоксидантна система захисту організму новонароджених телят при ентеропатології та при коригуванні ентеросорбентами

1.4.1. Пероксидне окиснення ліпідів. Патогенез багатьох хвороб людини і тварин за дії різних екзо- та ендогенних чинників пов'язують з інтенсифікацією ПОЛ та недостатньою функцією системи АОЗ [21, 97, 120, 121, 145, 272–273].

Відомо, що процеси життєдіяльності переважної більшості аеробних організмів повністю залежать від надходження в них кисню. З участю кисню в мітохондріях клітин відбувається окисне фосфорилування і синтез АТФ. Кисень також використовується як субстрат багаточисельними ферментами, через стадію перекисних похідних НЕЖК здійснюється біосинтез простагландинів; утворення гідропероксиду ХС і деяких стероїдних гормонів; за допомогою мікросомальної системи ПОЛ, відбувається регуляція мембранозв'язаних ферментів, здійснюється альтернативний шлях окиснення НЕЖК [79, 275, 276].

Більшість цих реакцій супроводжується утворенням активних форм Оксигену таких як супероксид O_2^- , перекис Гідрогену (H_2O_2), гідроксил-радикал (*OH), супероксидний радикал (HOO^*), синглетний оксиген O^* [277, 278].

Активні форми Оксигену проявляють надзвичайну реакційну здатність. Вони є своєрідними вільними радикалами, які виступають ініціаторами процесів ПОЛ [275, 276].

Відомо, що вільнорадикальне окиснення являє собою процес безпосереднього перенесення Оксигену на субстрат з виникненням пероксидів, альдегідів та інших сполук, причому характерною рисою реакції є її ланцюговий, самоіндукований характер. До процесів пероксидного

окиснення схильні більшість амінокислот, білки, вуглеводи, ДНК та РНК [279–282]. Проте провідне положення займає процес ПОЛ. Це пов'язано з визначенням вирішальної ролі в життєдіяльності організму біомембран, у структурі яких важливе місце займають ліпіди з високим вмістом НЖК [283].

В інтактному організмі ПОЛ підтримується на відносно низькому „стаціонарному” рівні за рахунок присутності в тканинах та позаклітинних рідинах ферментів АОС – супероксиддисмутази (СОД), каталази (Кат), глутатіонзалежні ферменти й різноманітних речовин, що не володіють ферментативною активністю (токофероли, каротиноїди, аскорбінова кислота та ін.) [281].

Пероксидне окиснення ліпідів – досить складний багатоетапний ланцюговий механізм, ключем до запуску якого є вільні радикали, що реагують з НЖК. Це призводить до появи в складі останніх жирнокислотних радикалів. При проходженні електронного перегрупування неспарений електрон делокалізується – виникають дієнові кон'югати (ДК), які взаємодіють з Оксигеном, в результаті чого утворюються перекисні радикали. Останні вступають в реакцію відновлення з ФЛ, що мають в складі НЖК, в результаті чого утворюються гідропероксиди НЖК та нові ФЛ радикали [280].

На подальших етапах ланцюг ПОЛ розгалужується. Перебіг цього процесу за першим шляхом обумовлений розщепленням гідропероксиду ФЛ з утворенням карбонільної групи в його молекулі та виникненням вільного альдегіду. Вторинна радикальна атака на карбоніл-ФЛ з подальшим приєднанням Оксигену призводить до утворення альдегідгідропероксидів з неспареним електроном, які в подальшому відщеплюють молекулу малонового діальдегіду (МДА) [283]. Взаємодія молекули МДА з аміновміщуючими сполуками: амінокислотами, білками, в т. ч. й з ферментами, нуклеотидами, ДНК, РНК тощо, – призводить до утворення шифових основ, які є інертними

сполуками і можуть накопичуватися в організмі [145].

Проходження ПОЛ за альтернативним шляхом можливо за умови, що гідропероксиди ліпідів прореагують з відновлювачами (аскорбінова кислота, іони металів з перемінною валентністю, відновлений глутатіон (GSH), металопротеїни тощо). Відбувається відщеплення гідроксильної групи з утворенням радикала поліненасиченої оксикислоти. Останній вступає в реакцію відщеплення з утворенням ненасиченого альдегіду та вільного радикалу вуглеводню, який взаємодіє з молекулою НЖК або антиоксиданта, в результаті чого відбувається приєднання атому Гідрогену, що призводить до перетворення радикалу вуглеводню в молекулу олефіну. З вищенаведеного видно складний і багатоступінчастий характер процесу ПОЛ. Постійний контроль за вмістом активних форм Оксигену (АФК), вільних радикалів тощо, як ферментативний, так і неферментативний, чітко регламентує реакції ПОЛ й направлений на підтримку гомеостазу в організмі [21, 97, 120, 121, 145].

Зрив такого контролю, що може виникнути в результаті впливу, екзогенного чи ендогенного чинника, призводить до інтенсифікації процесів ПОЛ, збільшенню концентрації та накопиченню в організмі продуктів ліпопероксидації, які володіють високою реакційною спроможністю та можуть чинити системну пошкоджуючу дію на клітину. Але більш важлива їх здатність ініціювати нові вільнорадикальні процеси [145, 272, 280].

Пероксидація НЕЖК у ФЛ біомембран приводить до зміни їх ЖК-складу (зменшення вмісту НЕЖК), фізико-хімічних властивостей (мікрров'язкість, плинність, мембранний потенціал, полярність внутрішньої області мембран тощо) та порушення ліпід-білкової взаємодії. Такі зрушення в мембранній структурі супроводжуються виникненням ліпід-ліпідних та ліпід-білкових зшивок, що приводить до зміни фізико-хімічних властивостей матрикса, зниження його плинності, підвищення ригідності, порушення

орієнтації жирнокислотних залишків ФЛ, підвищення проникності мембрани для органічних речовин та іонів [280]. Зміни мембранних структур викликають порушення передачі сигналів з адренорецепторів. Весь наведений комплекс порушень веде до спотворення передачі інформації від позаклітинних регуляторів до внутрішньоклітинних ефекторних систем [284, 285]. Також, продукти пероксидації ліпідів здатні впливати на нуклеарні рецептори [286], процеси транскрипції та регулювання функції генів [287].

Щодо питання причинно-наслідкових зв'язків, що характерні для ініціації процесів пероксидації, існують деякі відмінності поглядів. Більшість вчених причини надлишкової пероксидації розглядають, виходячи з положення про первинність структурного порушення біомембран з просторовою дезорієнтацією їх білково-ліпідних комплексів, з подальшим функціональним розладом. За іншим підходом ПОЛ розглядається як універсальна неспецифічна ланка в розвитку реакції клітини на ураження, як захисно пристосувальний механізм [79, 245, 272, 273, 275, 276].

Отже, ПОЛ, що постійно відбувається в метаболізмі живих організмів, активується при дії різноманітних негативних факторів. Інтенсифікація ПОЛ викликає утворення в організмі стану окисного стресу, при якому відбувається накопичення активних форм Оксигену.

Оксиген необхідний для життєдіяльності переважної більшості живих організмів, тому що він, передусім, необхідний для утворення АТФ у процесі окисного фосфорилювання. Цей процес, як основний механізм енергозабезпечення аеробних організмів, пов'язаний з відновленням O_2 до води. Про важність окисного фосфорилювання можна судити за даними, згідно яким більш ніж 90 % поглиненого тілом людини Оксигену відновлюється мітохондріальною цитохромоксидазою (цитохром *c* – оксидаза, ферроцитохром *c*: оксиген оксидоредуктаза, EC 1.9.3.1) [79]. У клітинах еукаріот утворення активних форм Оксигену відбувається у реакціях, що

каталізуються спеціалізованими оксидазами, а також як побічний продукт багатьох окисно-відновних реакцій. При цьому, в результаті послідовного одноелектронного відновлення Оксигену, окрім H_2O_2 та води виникають надзвичайно реакційноздатні форми радикальної та нерадикальної природи, які відрізняються за тривалістю життя та активністю:

Найбільш короткоживучим і реакційно здатним є гідроксильний радикал OH^* , O^- та H_2O_2 , які характеризуються високою стабільністю та можуть дифундувати з місця їхньої генерації через клітинні та внутрішньоклітинні мембрани шляхом простої дифузії або за допомогою аніонних каналів [288, 289].

Оксиген також використовується як субстрат багатьма ферментами. Наприклад, у нирках ссавців налічується близько 30 ензимів, які використовують оксиген при метаболізмі біогенних амінів, простагландинів, пуринів, стероїдів, амінокислот, карнітину тощо [290]. Більшість із цих реакцій супроводжуються утворенням активних форм Оксигену (АФО), таких, як супероксид (O_2^{*-}), пероксид гідрогену (H_2O_2) та гідроксил-радикал (OH^*). До того ж АФО утворюються і за перебігу інших клітинних процесів, включаючи окиснення невеликих молекул (флавінів, катехоламінів, гідрохінонів) мікросомальними цитохромами P-450 та b_5 , мікросомальними флавопротеїнредуктазами, ксантиндегідрогеназами, моноамінооксидазами, та при виході електронів з електронтранспортного ланцюга. У хребетних тварин швидкість утворення АФО тісно пов'язана зі швидкістю споживання Оксигену та пропорційна кількості мітохондрій в клітинах [291]. У печінці щура або в серці голуба за умов фізіологічних концентрацій Оксигену 1-4 % його споживаної кількості перетворюється на АФК внаслідок виходу електронів з мітохондрій [292]. Активні форми Оксигену викликають ушкодження клітинних мембран переважно тих ділянок, що локалізуються у місцях розташування іонів металів з перемінною валентністю, в основному,

Феруму та Купруму. Практично всі клітинні компоненти зазнають впливу АФК. Їх взаємодія з білками може призвести до модифікації залишків амінокислот – окиснення сульфгідрильних груп цистеїну та метіоніну, імідазольних груп гістидину, циклічних кілець тирозину, фенілаланіну, триптофану тощо [293].

Активні форми Оксигену можуть атакувати молекулу ДНК, спричиняючи розриви ланцюга та модифікацію вуглеводної частини і азотистих основ. Утворення радикалів, окрім хімічної модифікації нуклеотидів ДНК, може зумовлювати зміни вищих рівнів організації її структури [294]. Гідроксильний радикал ($\text{OH}\cdot$), який є основним оксирадикалом, що пошкоджує ДНК утворюється у реакції Фентона з пероксиду гідрогену за участю іонів Fe^{2+} і Cu^{2+} . Іншим продуктом цієї реакції є гідроксильний аніон (OH^-). Якщо з пероксидом гідрогену взаємодіє O_2^- у присутності іонів Fe^{2+} (Cu^+), тоді утворюються O_2 , OH^- та OH^* [283, 288, 289]. Поліненасичені жирні кислоти особливо чутливі до атаки АФО, що здебільшого ініціює в мембранах ланцюгову реакцію ПОЛ.

Оскільки АФО є серйозною небезпекою для функціонування клітини, то існує досить складна багаторівнева система захисту від них. Усі системи за напрямом дії антиоксидантного захисту умовно поділяються на три групи: 1) попередження утворення АФО; 2) обрив вільнорадикального ланцюга і знешкодження радикалів антиоксидантними ферментами і гасниками; 3) виправлення ушкоджень (репарація).

Важливою компонентою захисту клітин від дії АФО, що попереджує вільнорадикальні процеси, є хелатування іонів металів перемінної валентності спеціалізованими та неспеціалізованими білками, наприклад феритином, трансферином, альбумінами тощо. Інші низькомолекулярні АО представлені відновленим глутатіоном, α -токоферолом (вітамін Е), аскорбіновою (вітамін С) та сечовою кислотами, діють переважно на стадії розриву

ланцюга, зупиняючи його розгалуження. Глутатіон гасить гідроксил-радикали та синглетний кисень, є субстратом для деяких ферментів, елементом для регенерації вітамінів Е та С [281–285, 295].

Дійсно, організація системи регуляції вмісту активних метаболітів Оксигену є принциповим моментом у життєдіяльності клітини, оскільки знаходиться під фізіологічним та біохімічним контролем, а також модулюється постачанням субстратами та Оксигеном [288]. Це засвідчує, зокрема, споживання більш ніж 5 % Оксигену на утворення супероксидного аніон – радикала, який сприяє знищенню відмерлих клітин, елімінації ксенобіотиків, попереджує злякисну трансформацію клітин, модулює енергетичні процеси за рахунок активності дихального ланцюга мітохондрій, проліферацію й диференціацію клітин, транспорт іонів, бере участь у регуляції проникності клітинних мембран, руйнуванні ушкоджених хромосом, забезпеченні дії інсуліну.

Слід зазначити, що в нормі в клітині також відбувається повільне накопичення продуктів вільнорадикальної атаки різних класів клітинних речовин, наприклад, ліпідів, білків, нуклеїнових кислот тощо [295].

Стан, коли внаслідок будь-яких впливів генерується вільнорадикальних форм Оксигену зростає більше, ніж потужність антиоксидантної системи, називається окисним стресом (ОС) [237]. Внаслідок цього відбувається підвищення інтенсивності утворення продуктів вільнорадикальної модифікації всіх клітинних компонентів. Якщо вони не метаболізують далі, то можна зареєструвати їх накопичення [217, 296].

Якщо на організм діє будь-який стресовий чинник, то розвивається стрес-реакція, котра супроводжується короточасним збільшенням кількості АФО [291, 297]. Це зумовлено реакцією адаптації організму до екстремальних умов, за яких АФО відіграють роль вторинних месенджерів, беруть участь у передачі сигнальної трансдукції, в експресії ряду генів

(проліферації, диференціації тощо). Це призводить до активації факторів транскрипції (AP-1, NF- κ B) та відповідних генів, що кодують ферменти-антиоксиданти, зокрема СОД. Паралельно спостерігається підвищення інтенсивності ПОЛ. В останній час вважають, що ПОЛ посідає одне з ключових місць у процесах сигнальної трансдукції, котрі визначають можливість виживання клітини або її загибель у стресових ситуаціях [298, 299]. Ступінь прояву руйнівної дії АФК у тканинах залежить від потенційних можливостей організму щодо мобілізації АОЗ. Швидке відновлення організму після стресової реакції, що супроводжується ОС, зумовлене вчасною мобілізацією систем АОЗ. Якщо ОС більш виражений, концентрація утворених АФО може підвищуватися у декілька разів. За цих умов починає проявлятися токсична дія АФО, що супроводжується посиленням процесів окиснювальної деструкції ліпідів, білків, нуклеїнових кислот, вуглеводів, проявом генотоксичних ефектів, активацією ряду протоонкогенів [296, 300]. Порушується процес мобілізації антиоксидантного захисту, спостерігається запрограмована загибель клітин (апоптоз). При тривалому і вираженому ОС, коли уміст АФО різко зростає, прояв токсичної дії вільнорадикальних продуктів призводить до структурних і метаболічних порушень у клітинах із подальшим некрозом [297, 300–302].

1.4.2 Антиоксидантна система захисту організму. Загальна антиоксидантна властивість організму визначається як комбінація узгодженої роботи ферментативної системи, неферментативної і, так званих структурних антиоксидантів [303]. До ферментативної антиоксидантної системи належить ряд ензимів, серед яких найважливіше значення мають наступні: СОД, Кат, ГП та інші.

Ключову роль у регуляції рівня АФК та, зокрема, супероксиданіон-радикалу (O_2^-) в тканинах виконує фермент антиоксидантної системи СОД. Супероксиддисмутаза забезпечує обривання ланцюгів оксигенозалежних вільнорадикальних реакцій шляхом рекомбінації супероксидних аніон-

радикалів Оксигену – O_2^- [304]. Реакція здійснюється за механізмом двохкратного заміщення.

Поверхня ензиму несе негативний заряд, однак у будові молекули виявленні позитивно заряджені канали, які ведуть до активних центрів і служать для захоплення негативно заряджених молекул O_2 . У результаті такого вибіркового захоплення іонів O_2 значно підвищується швидкість реакції дисмутації [304]. Супероксиддисмутаза має декілька ізоферментних форм, що відрізняються за будовою активного центру, місцем локалізації в клітинах тканин [305]. Зокрема відомо три ензими СОД еукаріот (Cu, Zn-СОД, Mn-СОД та позаклітинна СОД), а також Fe-СОД, яка характерна переважно для прокаріот.

Купрум, цинкова форма (Cu, Zn-СОД) чутлива до ціаніду, локалізована в основному в ядрах, цитоплазматичному матриксі, пероксисомах і міжмембранному просторі еукаріот [302]. Молекулярна маса Cu, Zn-СОД 31 кДа, молекула складається з двох ідентичних субодиниць, зв'язаних дисульфідним мостиком. Кожна субодиниця містить один атом Cu^{2+} і один атом Zn^{2+} ; вважають, що атом цинку необхідний для стабілізації молекули, а мідь бере безпосередню участь у дисмутації.

Ціанідрезистентна марганцева форма (Mn-СОД) локалізована у мітохондріях, матриксі хлоропластів еукаріот, а також виявлена у бактерій. Mn-СОД має молекулярну масу 40 кДа і складається з 4 або 2 (у бактерій) субодиниць, які містять в активному центрі іони марганцю [305].

В організмі людини і тварин Cu, Zn -СОД і Mn-СОД є виключно внутрішньоклітинними ензимами і у міжклітинних рідинах швидко руйнуються. В той же час виявлена екстрацелюлярна високомолекулярна СОД (E-СОД) – Cu, Zn-вмісний глікопротеїн, що складається з чотирьох субодиниць. Молекулярна маса E-СОД складає 135 кДа, активний центр ферменту містить 4 атоми Cu^{2+} і, можливо, стільки ж атомів Zn^{2+} [288].

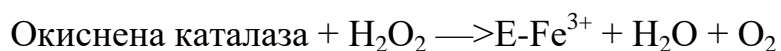
Функціонування СОД в клітині тісно пов'язано не лише з ферментативними компонентами АОС, а також з антиоксидантами небілкової

природи. В літературі приведені неоднозначні дані стосовно впливу природних антиоксидантів на активність цього ферменту.

Таким чином, вищенаведене свідчить про функціонування СОД як стабілізатора структурної організації клітинних мембран. Дія її тісно пов'язана з іншими антиоксидантами і регуляторами клітинного метаболізму [305–307].

Синергістом СОД в клітині є Кат – гідроген-пероксидаза: гідроген пероксид оксидоредуктаза (ЕС 1.11.1.6.). Вона перешкоджає накопиченню продукту супероксиддисмутазної реакції – пероксиду гідрогену. Між активністю Кат і СОД, виявлено високий ступінь кореляції. Відомо, що каталітична активність Кат, яка має, як і один з ізоферментів СОД, в активному центрі іон цинку, в клітині досить висока [288, 294, 308]. Каталаза виявлена у клітинах практично всіх аеробних організмів [288, 294, 308].

За структурою Кат є тетраметром, що містить по одній міцно зв'язаній гемовій простетичній групі на кожен субодиницю, при цьому самі субодиниці не володіють каталітичною активністю. Молекулярна маса Кат складає 220–270 кДа [308]. В клітинах еукаріот Кат локалізована виключно в пероксисомах (80 %), де її концентрація досягає 10^{-6} М у вільному та мембранозв'язаному стані [288]. Розклад пероксиду гідрогену Кат здійснюється у двох реакціях [308]:



При цьому в окисненому стані Кат може працювати як пероксидаза, каталізуючи окиснення спиртів чи альдегідів:



де AH_2 - донор відновних еквівалентів, E – ензим каталаза.

У фізіологічних умовах Кат активність приблизно у 10000 разів вища, ніж пероксидазна. Каталаза належить до ензимів, які найдовше зберігають свою високу активність та майже не потребують енергії активації; швидкість реакції цього ензиму лімітується лише швидкістю дифузії субстрату до

активного центру. В той же час, через високу молекулярну масу Кат погано проникає всередину клітин, а в позаклітинних рідинах швидко втрачає свою активність в результаті дії протеолітичних ферментів [308].

Важливою компонентою захисту клітин і організму в цілому від вільних радикалів наряду з СОД і Кат є ГП (глутатіон: НО-оксидоредуктаза, ЕС 1.11.1.6). Активність ГП корелює із вмістом Селену в організмі і може ефективно функціонувати тільки в присутності відновленого глутатіону [309].

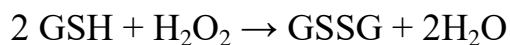
Глутатіон присутній у всіх клітинах тварин і людини. Завдяки наявності реактивної сульфгідрильної групи, GSH відіграє виключно важливу роль в обміні речовин, зокрема, підтримує функціональну активність біологічних мембран, бере участь у синтезі білків і ДНК, у регуляції активності ферментів, окисно-відновних процесах [310].

Глутатіон-трипептид, який складається з L-глутамінової кислоти, L-цистеїну і гліцину. Він може існувати у двох формах – відновленій – GSH та окисненій (дисульфідглутатіон) – GSSG. Відновлення GSSG до GSH відбувається в ферментативній реакції при дії глутатіонредуктази, ГР (ЕС 1.6.4.2). Глутатіон є найрозповсюдженішим внутрішньоклітинним пептидом майже у всіх представників рослинного та тваринного світу. Його концентрація значно коливається від 15 мкмоль/мл у плазмі крові щурів до 2,05 мкмоль/г у корі головного мозку щурів [311].

Біосинтез глутатіону відбувається в два етапи. Перша реакція проходить за участю γ -глутамілцистеїнсинтетази (ЕС 6.3.2.2), яка є водорозчинним ензимом і витрачає енергію АТФ та іони Магнію. Друга реакція каталізується глутатіонсинтетазою (ЕС 6.3.2.3) за участю іонів магнію та АТФ.

Розпад GSH каталізується ферментом GGГР. У результаті утворюється дипептид, який на подальшому етапі ферментативно розщеплюється на L-цистеїн та гліцин [64].

Вторинні ферменти антиоксидантного захисту включають групу, функціонально пов'язану з глутатіоном: глутатіон-S-трансферази (ЕС 2.5.1.18) каталізують кон'югацію відновленого глутатіону з нуклеофільними ксенобіотиками чи ушкодженими АФО клітинними компонентами. Внаслідок АОФ втрачають токсичні властивості [312]. Залежна від нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату відновленого (НАДФН) глутатіонредуктаза (НАДФН: окиснений глутатіон-оксидоредуктаза, ЕС 1.6.4.2) відновлює окиснений глутатіон за рахунок окиснення НАДФН. Останній, у свою чергу, відновлюється глюкозо-6-фосфатдегідрогеназою (D-глюкозо-6-фосфат: НАДФ -1-оксидоредуктаза, ЕС 1.1.1.49). Одним з основних ензимів, які каталізують окиснення G-SH (відновленого глутатіону) в клітині є селензалежна глутатіонпероксидаза. Глутатіонпероксидаза є гідрофільною сполукою, що утруднює її проникнення у ліпідний шар мембран; основна маса ензиму локалізована у цитозолі (70 %), і близько 20–30 % – у мітохондріях клітин [288, 313, 314]. “Класична ГП” є тетраметром, що складається з чотирьох ідентичних сферичних субодиниць з молекулярною масою 19 кДа. Кожна субодиниця містить по одному атому Селену, що входить до складу селеноцистеїнових залишків; на тетраметр припадає два активних G-SH-зв'язуючі центри. ГП відновлює нестійкі органічні гідропероксиди, зокрема, гідропероксиди ПНЖК, відповідно до води чи гідроксипохідного [312]:



Показано існування селенових ізоензимів ГП: позаклітинна ГП, виявлена у плазмі та молоці; особливий ізоцим ГП-G1 – мономер, виділений з цитозоля клітин печінки та кишечника, який окрім H_2O_2 та ліпідних гідропероксидів здатен відновлювати гідропероксиди ФЛ; а також неселеновий ізоцим, ідентичний глутатіон-S-трансферазі [312].

Тетрамерна ГП не здатна відновлювати гідропероксипохідні ФЛ, вона може перетворювати окиснені жирнокислотні залишки мембранних ліпідів в оксикислоти тільки після їхнього гідролізу фосфоліпазою А [288].

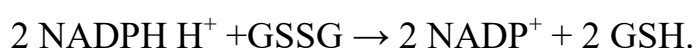
Знешкоджуючи H_2O_2 ГП функціонує у таких важливих компартментах клітини як гіалоплазма та мітохондрії, а також у ядрі. Ензим має значно вищу спорідненість до H_2O_2 ніж Кат, що визначає її провідну роль у метаболізмі більш низьких фізіологічних концентрацій H_2O_2 (10^{-10} – 10^{-9} М). Дефіцит ГП легше призводить до гемолізу еритроцитів, ніж дефіцит Кат [288, 312]. Однак, в екстремальних ситуаціях, наприклад, при метаболічному ацидозі, коли вміст пероксиду гідрогену в клітині зростає до 10^{-7} М, ключова роль у його відновленні належить Кат [312, 314].

ГП функціонує за умов насичення глутатіону, але не H_2O_2 , тому будь-який надлишок пероксиду збільшує швидкість реакції і нагромадження GSSG, що сприяє зменшенню пулу GSH. Біорегенерація окисненого глутатіону (GSSG), що утворюється у глутатіонпероксидазній реакції, здійснюється за участю ГР і систем відновлення NADP^+ [288, 315].

Глутатіонредуктаза (NAD(P)H : окиснений глутатіон оксидоредуктаза EC 1.6.4.2) є димером, з молекулярною масою 105 кДа, складається з двох ідентичних субодиниць, що містять по одній молекулі FAD. Ензим локалізований в основному у мітохондріях та цитозолі клітин, окрім того, виявлений у складі хроматину ядер. У печінці щурів частина ензиму знаходиться в мембранозв'язаному латентному стані [288, 313, 268].

Біологічне значення ГР полягає у підтриманні високого рівня GSH і низького GSSG, тобто високого співвідношення GSH/GSSG. Оскільки всі свої основні функції глутатіон виконує у відновленій формі, активність ГР є надзвичайно важлива, вона дозволяє зменшити потребу у синтезі GSH.

Глутатіонредуктаза є однією з найбільших білкових молекул, структура яких вивчена на атомарному рівні. Цей ензим каталізує реакцію відновлення GSSG з утворенням двох молекул GSH [241]:



Глутатіонредуктаза володіє високою специфічністю до глутатіону, проте з низькою швидкістю може каталізувати відновлення ряду інших сполук, які містять сульфідний зв'язок, і, крім основної – глутатіон-

відновлювальної активності, здатна проявляти трансгідрогеназну, електронтрансферазну та діафоразну активності, хоча і в значно меншій мірі [268].

Передбачають, що існує структурна і функціональна взаємозалежність антипероксидної та дисульфідредуктазної систем. Електрони і протони при участі дегідрогеназ і ГР через NADPH та GSH передаються GSH-залежними ензимами на окиснені субстрати. GSH виконує функцію переносника, який передає Гідроген з NADPH на різні субстрати [288, 312].

Ензими ГП та ГР є центральними у глутатіон-глутатіонредуктазній системі захисту і тісно взаємопов'язані, оскільки активність ГП залежить від вмісту GSH, який відновлюється ГР. Функціонування цього ензиму залежить від концентрації NADPH і, відповідно від роботи ферментів гексозомонофосфатного шунта. Отже, у кінцевому рахунку, розклад пероксиду гідрогену ГП значно залежить від величини рН, наявності глюкози та ряду факторів, які впливають на вміст у клітинах GSH чи NADPH [288, 313].

Таким чином, у процесі еволюції в організмі людини та тварин для захисту від АФО сформувались спеціалізовані системи ензимних антиоксидантів та антиоксидантів неферментативної природи. Основною функцією цих систем є підтримання на стаціонарному рівні концентрації активних форм Оксигену та продуктів ПОЛ.

1.4.3. Пероксидне окиснення ліпідів у новонароджених телят, хворих на ентеропатологію, та після лікування ентеросорбентами. Встановивши суттєві порушення вмісту ліпідів, їх окремих фракцій та вмісту і перерозподілу окремих ЖК проведено дослідження інтенсивності ПОЛ крові та її компонентів у новонароджених телят, хворих на диспепсію, та після лікування ентеросорбентами.

Активацію ПОЛ інтенсивно вивчають в клітинах, органах і тканинах людини і тварин [2, 21, 97, 120, 121]. Загальним для всіх захворювань є порушення структури і функції біологічних мембран, зниження їхньої

стійкості до впливів факторів різноманітної хімічної, фізичної і біологічної природи, що порушують життєдіяльність клітин.

Посилення процесів вільнорадикального окиснення у мембранах клітин призводить до пошкодження їх структури. Оскільки структурною основою клітинних мембран є ліпідний бішар, ПОЛ, опосередковане вільними радикалами, є однією з важливих причин деструкції мембрани клітин і подальшого їх ушкодження. Деградація ліпідів мембрани веде до зростання плинності мембрани клітини й збільшує її проникність до іонів, що порушує клітинний гомеостаз у цілому [19]. Продукти ПОЛ (4-гідроксіалкени, малоновий діальдегід та ін.) проявляють мутагенну та цитотоксичну дію. У процесі ПОЛ вільні радикали ушкоджують основні біологічні молекули (нуклеїнові кислоти, білки, ліпіди, вуглеводи) [2, 120, 145, 273, 274, 276, 278, 316].

Останнім часом підкреслюється роль АФК як універсальних регуляторів метаболізму в тваринному організмі.

Відомо, що у крові переважної більшості хворих тварин міститься достовірно більше продуктів пероксидації ліпідів, ніж у клінічно здорових. Тим самим засвідчується важлива й універсальна роль вільних радикалів у перебігу патологічних процесів як інфекційних (хвороби вірусної й бактеріальної етіології), так і внутрішніх незаразних і навіть онкологічних, що цілком відповідає сучасним науковим даним [79, 120, 121, 145, 273, 280, 283].

Вільні радикали реагують у першу чергу з НЕЖК (ліноленовою, арахідоною тощо) і ФЛ клітинних мембран. Внаслідок такої взаємодії утворюються токсичні продукти (альдегіди, кетони, епоксиди, гідрпероксили ліпідів тощо), тобто існує прямий токсичний ефект. Під час реакції пероксидації ліпідів формуються також ланцюгово-циклічні реакції, виникнення яких починається з того, що в ліпідний шар клітинних мембран проникають активні радикали, наприклад OH^* [120, 280]. Останні реагують із ПНЖК LH з утворенням ліпідного радикала L^* , який вступає в реакцію з

розчиненим у середовищі молекулярним Оксигеном. Вважається, що реакція більш ефективно протікає з активованими формами Оксигену і пероксинітритом. Утворюються вільні радикали ліпідів: алкоксил (LO^*) або пероксид (LO_2^*). Вони, як і радикали, в свою чергу взаємодіють із сусідніми молекулами поліненасичених ФЛ клітинних мембран й утворюють гідропероксид ліпиду ($LOOH$) і ліпідний радикал – L^* . Їх взаємодія із сусідніми молекулами розглядається як окрема стадія продовження та розвитку специфічної патогенної дії вільних радикалів. Це ланцюгово-циклічна стадія ліпідної пероксидації, яка призводить до збільшення вмісту продуктів ПОЛ, що сприяє хронізації хвороби. Гідропероксиди, акролеїни, альдегіди (малоновий, кротоновий та ін.), кетони, епоксиди тощо, токсично діють на клітини, зумовлюючи патологію мембран і зміни тісно з нею пов'язаних нуклеїнових кислот, білків, полісахаридів. У результаті проявляється цитотоксичний, генотоксичний, мутаційний, онкогенний ефекти. Крім того, всі зазначені токсичні продукти ПОЛ руйнують сульфгідрильні групи, що спричинює інактивацію ферментів.

Аналіз клінічного перебігу патологічних процесів свідчить, що при гострому (підгострому) відносно сприятливому перебігу патологічного процесу превалує пряма дія вільних радикалів активних форм Оксигену на ліпідний шар клітинних мембран. Хронізація хвороби, тяжкий її перебіг стимулюють ланцюгово-циклічні процеси ліпідно-радикального токсикозу, який започатковується L^* , LO^* , LO_2^* тощо з утворенням $LOOH$ (гідропероксиду ліпиду). Останній визначається особливо сильною пошкоджуючою дією [79, 120, 121, 145, 273, 280, 283, 317, 318].

Процеси утворення та нейтралізації вільних радикалів – це провідний уніфікований механізм, відповідальний за розвиток патогенезу захворювання незалежно від його етіології. Реалізуючись у вигляді певної патології (ентеропатології, гепатози та ін.), порушення метаболізму впливає на продуктивність сільськогосподарських тварин.

Багато авторів пов'язують виникнення патологій органів травлення з інтенсифікацією ПОЛ в організмі тварин [21, 97, 120, 121, 145, 272–274]. Так, встановлено, що в патогенезі діареї новонароджених телят має значення активація ПОЛ, накопичення в крові гідроперекисів ліпідів, на тлі зниження вмісту в крові сполук системи неферментативного антиоксидантного захисту (вітаміну С, Е, А, каротиноїдів). Виходячи з того, що фармакологічна дія препарату “Віта” базується на оптимальному співвідношенні антиоксидантів з рослинної сировини та продуктів бджільництва. Автори застосовували його з метою підсилення антиоксидантної та мембраностабілізуючої дії. Так, лікувальна ефективність препарату в тварин дослідних груп у відношенні до телят контрольної групи, яких лікували традиційними засобами, склала 42 %, а терапевтичний ефект – 94,5 % [320].

Підвищений вміст продуктів ПОЛ (ТБК-активні продукти, ДК) спостерігається у клінічно здорових телят на 3–4 добу, а також 15–17 добу після народження. Поряд з цим, знижується вміст ФЛ, так як вони є одним із субстратів окиснення. Стабілізація вмісту продуктів ПОЛ та ФЛ крові спостерігається у телят місячного віку. Заслуговує на увагу те, що фосфоліпідвмісний препарат (комплекс ліпідів, виділених із маслянки) також стимулює активність ферментів АОЗ крові телят, хворих на диспепсію, і знижує вміст продуктів пероксидного окиснення [21]. Автор роботи пов'язує ефективність фосфоліпідвмісного препарату з його репаративною ефективністю стосовно плазмолемі клітин, уражених за ентеропатології органів і тканин.

У роботах [321–323], наведені результати комплексного дослідження стану ПОЛ, неферментативної та ферментативної ланок АОЗ у телят неонатального періоду з симптомокомплексом діареї. Отримані експериментальні дані свідчать, що на п'яту добу життя телят, знижується активність системи АОЗ і підвищується інтенсивність вільнорадикального окиснення ліпідів сироватки крові, хворих на діарею телят. Поряд з цим, значно знижуються показники перекисної резистентності еритроцитів, а

також ефективність неферментативної ланки системи АОЗ. У хворих на діарею телят змінюється активність ферментів антиоксидантного захисту. Так, з віком у здорових телят активність СОД еритроцитів зростає. Така ж закономірність спостерігається у хворих на диспепсію телят через 14–19 діб, а через 25–30 діб активність СОД різко знижується. В ранні періоди життя підвищується також активність ГП та ГР еритроцитів крові хворих тварин. У 30–38-добовому віці активність ГП знижується, а активність ГР залишається на відносно високому рівні, порівняно із здоровими тваринами. Таким чином, у гострий період захворювання на диспепсію підвищується вміст продуктів ПОЛ у сироватці крові, знижується забезпеченість організму тварин антиоксидантами, активуються ферменти антиоксидантного захисту СОД та ГП еритроцитів. Тому автори розглядають процес активації вільнорадикального окиснення ліпідів мембран як один із механізмів розвитку діареї [272].

Таким чином, значне підвищення рівня активних форм Оксигену зумовлює активацію процесів, небезпечних для життєдіяльності клітин. Разом з тим, активні форми Оксигену є невід'ємною частиною метаболізму і діють як вторинні месенджери, що беруть участь у сигнальній трансдукції, впливаючи на ключові ланки метаболічних процесів: фосфорилювання, метаболізм Кальцію, гідроліз ФЛ, транскрипційні процеси тощо [324, 325].

Як зазначалось вище, показником утворення первинних продуктів реакцій вільнорадикального окиснення є вміст ДК. Вторинними продуктами ПОЛ є альдегіди, зокрема малоновий, які утворюються під час розриву подвійних зв'язків у карбоновому ланцюзі.

Як видно з табл. 1.29, інтенсивність ПОЛ у цільній крові еритроцитах, лейкоцитах, гранулоцитах, сироватці і плазмі крові телят, хворих на диспепсію, збільшується, і, навпаки, антиокисна активність (АОА) ліпідів знижується.

У цільній крові вміст ДК збільшується в 2,1 раза. Рівень ТБК-активних продуктів також збільшується у 2,1 раза, тоді як антиокисна активність

Таблиця 1.29

Пероксидне окиснення ліпідів й антиокиснювальна активність крові та її компонентів у піддослідних телят, $M \pm m$, $n = 5$

Показник	Контроль (здорові)	Хворі	Ентеросгель	Полісорб
1	2	3	4	5
<i>Цільна кров</i>				
ДК	0,5±0,05	1,1±0,2*	0,61±0,03**	0,8±0,05
ТБК-активні продукти	0,7±0,03	12,4±1,2*	0,8±0,06**	0,9±0,04**
АОА	3710,0±65,0	2850,0±55,0*	3400±82**	3620±40**
<i>Еритроцити</i>				
ДК	0,65±0,05	1,2±0,2*	0,6±0,05**	0,7±0,08**
ТБК-активні продукти	5,2±0,5	13,4±1,2*	8,4±1,2**	6,0±0,08**
АОА	3610±25,0	2850,0±25,0*	3450±45,0**	3750±35**
<i>Лейкоцити</i>				
ДК	0,8±0,05	1,37±0,25*	0,75±0,05**	0,65±0,06**
ТБК-активні продукти	4,95±0,4	9,2±1,2*	4,95±0,4**	4,6±0,8**
АОА	3610±0,35	3150±25,0*	3450±35,0**	3750±35,0**
<i>Сироватка крові</i>				
ДК	0,8±0,02	1,6±0,2*	0,9±0,03**	0,8±0,08**
ТБК-активні продукти	6,1±0,5	16,5±1,5*	6,8±0,8**	4,9±0,7**
1	2	3	4	5
АОА	3210,0±25,0	2450,0±25,0*	3300±25,0**	3350±25**
<i>Плазма крові</i>				
ДК	0,8±0,04	1,8±0,2*	1,2±0,2**	0,95±1,2**
ТБК-активні продукти	6,4±0,5	17,5±1,5*	6,8±0,8**	6,8±0,8**
<i>Продовж. табл. 1.29</i>				
АОА	3210±25	2650±35*	3550±35**	3550±25**
<i>Гранулоцити</i>				
ДК	0,65±0,05	1,0±0,03*	0,80±0,02	0,7±0,08**
ТБК-активні про-	4,8±0,8	9,4±1,2*	4,9±0,6**	5,0±0,7**

дукти				
АОА	3720,0±35,0	3280,0±25,0*	3450±25,0	3400±35

П р и м і т к а: *р < 0,05 у відношенні до контролю; **р < 0,05 у відношенні до хворих тварин.

Умовні позначення: ДК (дієнові кон'югати), нмоль/мл; ТБК-активні продукти (тіобарбітурової кислоти активні продукти), нмоль/мл; АОА – антиокисна активність, $\frac{ч \cdot мл}{с}$

ліпідів зменшується майже в 1,3 раза. Аналогічні зміни зареєстровані в ліпідах еритроцитів. У ліпідах лейкоцитів зміни також відбуваються, але менш інтенсивно, ніж у цільній крові й еритроцитах. Так, вміст дієнових кислот у лейкоцитах збільшений в 1,9, а ТБК-активних продуктів – у 1,8 раза, тоді як антиокисна активність знижується усього в 1,4 раза. У ліпідах гранулоцитів крові хворих телят вміст ДК збільшується в 1,3 раза, ТБК-активних продуктів – у 1,2 раза, проте антиокисна активність знижується в 1,1 раза. У ліпідах сироватки і плазми крові порушення пероксидного окиснення та антиокисна активність найбільш виражені.

У табл. 1.29 наведені дані щодо вмісту ДК, маланового діальдегіду та антиокисну активність у крові телят, хворих на диспепсію і після лікування сорбентами. Аналіз результатів інтенсивності утворення ДК і ТБК-активних продуктів, а також антиокисної активності свідчить, що після лікування телят досліджуваними ентеросорбентами зазначені процеси в крові телят нормалізуються, а істотних змін порівняно із здоровими телятами не виявлено. Однак, у сироватці та плазмі крові вміст ДК, ТБК-активних продуктів та антиокисна активність крові після застосування досліджуваних препаратів відрізнялись від показників у здорових телят.

Ефективність ентеросорбції в регуляції процесів ПОЛ і АОЗ організму встановлено в роботах багатьох авторів. Так, у хворих на сальмонельоз і харчові токсикоінфекції, яких лікували сорбентом СВГС, відмічено швидке зниження концентрації ТБК-активних продуктів, ДК і рівня

перекисоутворення у плазмі та еритроцитах крові, вміст же SH-груп і активність СОД в еритроцитах були вищими, ніж у групі порівняння, яка отримувала загальноприйняте лікування. Для швидшої нормалізації процесів вільнорадикальної деструкції клітин і антиоксидантної системи організму запропоновано комбіноване використання сорбенту СВГС і антиоксидантів з групи біофлавоноїдів (конвафлавін, силібор) по 0,04 г тричі на добу протягом п'яти діб [2, 13, 95, 105].

Отримані результати свідчать про те, що у телят, хворих на диспепсію, відбувається порушення гомеостазу в крові, що проявляється зміною показників як пероксидного окиснення, так й антиокисної активності. Ця система в організмі не менш важлива для регуляції багатьох метаболічних процесів, ніж імунна, лімфатична та ін. [2, 21, 120].

Установлені порушення ПОЛ і антиокисної активності в крові і її компонентах можуть бути обумовлені утворенням токсичних продуктів у шлунково-кишковому тракті і всмоктуванням їх з наступною зміною загального гомеостазу організму тварин.

Видалити токсини можна застосуванням ентеросорбентів різної природи, що нами і показано. Застосування ентеросорбентів ентеросгелю або полісорбу призводить до клінічного видужування телят на 1–2 добу. Цей спосіб лікування телят характеризується простотою виконання, відносною дешевиною і високою ефективністю.

Таким чином, у крові здорових телят і її компонентів – еритроцитах, лейкоцитах, гранулоцитах, плазмі і сироватці вміст ДК і ТБК-активних продуктів різна. Антиокисна активність ліпідів залежить від компонента крові, з яких екстрагувалися ліпіди.

При диспепсії телят відбувається інтенсифікація ПОЛ і пригнічення антиокисної активності крові і її компонентів. Інтенсивність цих змін залежить від природи компонента крові.

При лікуванні телят, хворих на диспепсію, ентеросорбентами – ентеросгелем і полісорбом відбувається їх видужування на 2- і 3-тю добу після їхнього застосування.

1.4.4. Ферментативна ланка антиоксидантної системи крові у новонароджених телят, хворих на ентеропатологію, та при застосуванні ентеросорбентів. Пероксидне окиснення ліпідів і система АОЗ відіграють в організмі тварин не менш важливу роль, ніж система імунного захисту.

При порушенні систем регуляції нормального співвідношення інтенсивності ПОЛ та антиокиснювальної активності відбувається, в більшості випадків, розвиток патологічних процесів незаразної та інфекційної природи [2, 21, 97, 120, 121]. У регуляції цих порушень в організмі новонароджених телят, хворих на диспепсію, важливу роль відіграють ферменти АОЗ такі як СОД і Кат.

Отримані нами дані свідчать (табл. 1.30), що активність СОД у нативній крові здорових телят становить 1,85 ум. од., а хворих – 0,95, в сироватці – 1,65 і 0,86 відповідно, а у плазмі 1,70 і 0,72 відповідно. В еритроцитах крові здорових телят активність СОД становить 2,35, у хворих – 1,65 ум. од. У гранулоцитах та лейкоцитах здорових телят активність СОД становить 2,17 та 2,40 ум. од., а у хворих – 1,05 та 1,10 відповідно.

Є статистично ймовірні відмінності активності СОД нативної крові, плазми та сироватки в порівнянні з еритроцитами, лейкоцитами та гранулоцитами як у здорових, так і хворих телят. Таким чином, нами показано, що в крові та її компонентах у телят, хворих на диспепсію, зменшується активність СОД, в порівнянні зі здоровими. Досить суттєве зниження активності цього ферменту свідчить про важкий перебіг хвороби і неможливість СОД виступати в ролі компенсатора для супероксидного аніон-радикалу. Відомо, що при патологічних процесах легкого та середнього ступеня СОД виступає як компенсаторна альтернатива активації пероксидного окиснення.

Активність ферменту в таких випадках збільшується і, як наслідок, зменшується тяжкість перебігу хвороби, що показано в багатьох дослідженнях [306, 326].

Таблиця 1.30

Супероксиддисмутазна активність крові та її компонентів у здорових і хворих на ентеропатологію новонароджених телят та після застосування ентеросорбентів, ум.од./мг/Нв (M ± m, n = 5)

Кров та її компоненти	Контроль (здорові)	Хворі	Ентеросгель	Полісорб
Цільна кров	1,85±0,03	0,95±0,05*	1,78±0,04**	1,75±0,05**
Сироватка	1,65±0,05	0,86±0,04*	1,59±0,06**	1,60±0,07**
Плазма	1,70±0,03	0,72±0,02*	1,44±0,05**	1,73±0,03**
Еритроцити	2,35±0,05	1,65±0,05*	2,23±0,07**	2,41±0,04**
Гранулоцити	2,17±0,02	1,05±0,05*	2,20±0,08**	2,12±0,05**
Лейкоцити	2,40±0,02	1,10±0,04*	2,31±0,05**	2,29±0,03**

Примітка: *p < 0,05, у відношенні до контролю; **p < 0,05, у відношенні до хворих тварин.

Крім того, активність СОД залежить від компонента крові і, на нашу думку, пов'язана в певній мірі зі складом, вмістом та природою ліпідів і впливає на всю систему пероксидного окиснення – антиокиснювальну активність [2, 21, 97, 120, 121, 273, 274, 276]. На фоні суттєвого зниження активності СОД активність Кат значно підвищується як в нативній крові хворих телят, так і її компонентах (еритроцитах, лейкоцитах, плазмі та сироватці). Поряд з цим, відбувається зменшення вмісту SH-груп, що підтверджує тяжкість порушення метаболізму під час диспепсії у новонароджених телят. (табл. 1.31). Регуляція активності СОД і Кат здійснюється всією багатокомпонентною редокс-системою клітини. Інтермедіати окисно-відновного метаболізму НАД(Ф)Н-залежні редокс-ланцюги

мітохондрій, ендоплазматичного ретикулуму, які є генераторами O_2 , можуть виконувати триггерну роль; активувати синтез ферменту за умов зростання концентрації донорів електронів або пригнічувати його активність при накопиченні акцепторів [304, 327].

Таблиця 1.31

Активність каталази та вміст сульфгідрильних груп крові та її компонентів у здорових і хворих на ентеропатологію новонароджених телят ($M \pm m, n = 5$), ммоль $H_2O_2 \cdot хв^{-1} \cdot мг^{-1}$ білка

	Активність Кат	Кількість SH-груп (ум. од. оптичної щільності)		
		небілкові	білкові	сума
1	2	3	4	5
<i>Здорові</i>				
Цільна кров	21,2±0,6	0,76±0,60	1,66±0,20	2,55±0,60
Еритроцити	16,4±0,2	0,54±0,02	1,00±0,03	1,54±0,50
Лейкоцити	16,6±0,5	0,62±0,04	1,02±0,02	1,64±0,06
Плазма	22,3±1,2	0,80±0,02	1,70±0,30	2,90±0,50
Сироватка	26,0±1,2	0,86±0,20	1,66±0,20	2,52±0,50
<i>Хворі</i>				
Нативна кров	67,9±6,0*	0,49±0,06*	0,56±0,06*	1,05±0,12*
Еритроцити	92,4±4,0*	0,46±0,04*	0,82±0,06*	1,28±0,11*
Лейкоцити	98,6±9,0*	0,52±0,04*	0,82±0,06*	1,34±0,11*
Плазма	69,4±6,0*	0,51±0,03*	0,59±0,03*	1,10±0,05*
Сироватка	72,6±6,2*	0,46±0,03*	0,58±0,06*	1,04±0,09*

Примітка. * $p < 0,05$, у відношенні до хворих тварин.

Зниження активності СОД може бути обумовлено збільшенням концентрації пероксиду гідрогену, накопиченням сполук, що можуть взаємодіяти з іонами металів в активному центрі або впливати на ступінь їх

відновленості. Активність СОД прямо пов'язана з інтенсивністю ПОЛ і залежить від накопичення інтермедіатів останнього. З одного боку, нагромадження токсичних перекисних продуктів викликає пригнічення активності СОД та інших антиоксидантних ферментів. З іншого боку, як адаптаційно-компенсаторна відповідь на інтенсифікацію пероксидації, АОС повинна активізуватися [326].

Регуляторну дію на активність СОД справляє глутатіон, цистеїн, інші SH-вмісні сполуки, а також опосередковано ферменти АОС. Так, було виявлено збільшення активності Cu, Zn-СОД у печінці щурів *in vitro* при введенні GSH, цистеїну та інших сполук, що містять сульфгідрильні групи. Автори пов'язують такі зміни активності ферменту з відновленням Cu^{2+} SH-сполуками, що викликає прискорення окисно-відновного циклу $\text{Cu}^{2+} \rightarrow \text{Cu}^{+}$, отже збільшення ферментативної дисмутації [328].

Активність СОД знаходиться також під контролем нейрогуморальних механізмів організму. Збільшення нейромедіаторів й викид гормонів, зокрема естрогенів, інсуліну, глюкагону активно впливає на біосинтез і деградацію ферменту [306, 307]. Порушення регуляції синтезу та активності СОД може викликати накопичення O_2^- , інших активних форм Оксигену та пероксидів ліпідів, які, в свою чергу, призводять до порушень структурної та функціональної організації клітинних мембран, їх проникності та іонного дисбалансу, пошкодження ДНК, мутагенезу, порушення біосинтезу білка тощо.

Аналіз даних представлених у табл. 1.30 також свідчить, що ентеросорбенти ентеросгель і полісорб сприяють нормалізації активності СОД у цільній крові та її компонентах.

Аналогічний ефект проявляв препарат “Сорбопроб”, який також застосовується для лікування діареї у новонароджених телят – це комплекс сорбенту і пробіотика з трьох видів мікроорганізмів, що виявляють високу антагоністичну, адгезивну і імуностимулювальну активність і нормалізують мікрофлору шлунково-кишкового тракту. Зазначені препарати проявляють

чіткий антиоксидатний ефект. Показано, що їх застосування знижує вміст продуктів ПОЛ, підвищує резистентність еритроцитів до пероксидного гемолізу, тобто підвищувалася насиченість організму сполуками антиоксидантної дії, нормалізувалися показники ферментативного антиокиснювального захисту. Застосування препаратів на практиці дозволило запобігти розвитку захворювання у 81,6 % обстежених телят і зареєструвати високий лікувальний ефект (майже 87 %) [103].

На основі сорбенту розроблений препарат для профілактики диспепсії у новонароджених телят, перорального застосування, названий умовно «П». Окрім сорбенту препарат містить набір електролітів, енергоносії та ряд лікувальних рослин, які мають антибактеріальні, імуностимулювальні, протизапальні та інші властивості. Автори провели широкий спектр досліджень його дії на загальні адаптаційно-захисні фізіологічні та біохімічні механізми в організмі телят у динаміці з перших днів життя. Препарат «П» впоювали хворим телятам кожного дня протягом семи днів, починаючи з дня народження у дозі 2,5–3 мл на 1 кг маси тіла. Телятам впоювали препарат двічі на добу до годівлі. Тварини, які отримували препарат, перевищували контрольних за середньодобовим приростом. При клінічному огляді у них була нормальна температура тіла, частота пульсу і дихання. Фізіологічному стану тварин відповідали дані гематологічних досліджень. За даними аналізу крові, у телят препарат проявляв стимулювальну дію щодо гемоцитопоезу та еритроцитопоезу, а також виявляв протизапальні властивості. Динаміка змін інтенсивності хемілюмінесценції сироватки крові телят, які отримували препарат «П», майже не відрізнялася від показників контрольної групи. Інтенсивність хемілюмінесценції прямо корелює з процесами інтенсифікації ПОЛ. Поряд з цим, спостерігається більш ефективна динаміка активності СОД еритроцитів у телят, які отримували препарат «П». Автори вважають, що механізм ефективності комплексного препарату «П» пов'язаний з його здатністю підвищувати антиоксидантний статус організму та стимуляцією природних систем адаптації [320].

Регуляція активності Кат вивчена в аеробних мікроорганізмів і здійснюється на рівні транскрипції за позитивним принципом. В якості індуктора різних оперонів (oxi, kat) використовується H_2O_2 та молекулярний Оксиген [329]. Пероксид гідрогену індукує синтез 33 білків, які підвищують резистентність клітини до впливу більш високих концентрацій цього окисника. Усі ці білки входять до складу регулону oхuR. Білок oхuR є чутливим сенсором на підвищення у середовищі рівня пероксиду гідрогену. Він входить до родини активаторів транскрипції Lis R [330]. Цей білок існує у двох формах – окисненій і відновленій, проте лише окиснена форма активує транскрипцію. За нормальних умов у цитозолі oхuR є у відновленому (неактивному) стані. У відповідь на підвищення концентрації пероксиду гідрогену відбувається окиснення цистеїну oхuR у положенні 199, а потім другого залишку цистеїну в положенні 208.

Утворення внутрішньомолекулярного дисульфідного зв'язку між згаданими залишками цистеїну зумовлює конформаційні зміни, які активують транскрипційний фактор oхuR, що зв'язується зі специфічними ділянками ДНК та призводить до експресії ефекторних генів [309]. Передбачено, що у клітинах еукаріот активність Кат регулюється також шляхом впливу субстрату на транскрипцію структурних генів, хоча точний механізм залишається невідомим [308, 309]. Для гуморального контролю характерною є позитивна регуляція стероїдними гормонами [288, 308].

1.4.5 Характеристика мембран еритроцитів крові новонароджених телят, хворих на ентеропатологію, та при застосуванні ентеросорбентів. Стан мембран еритроцитів являється одним із важливих факторів регуляції біохімічних та біофізичних процесів у підтримці загального гомеостазу клітин та всього організму. Розвиток будь-якого патологічного процесу, який пов'язаний з порушенням метаболізму клітин, призводить, в першу чергу, до порушення структурної та бар'єрної функції мембран, зміни їх фізико-хімічних властивостей і проникливості, активації ПОЛ [2, 144, 331].

Сьогодні відомо, що продукти ПОЛ впливають на структурно-функціональний стан мембран. Активні форми Оксигену викликають у ліпідах, в основному в залишках ПНЖК, ланцюгові реакції з нагромадженням ліпідних радикалів, пероксидів та гідрпероксидів. У цілому процеси ПОЛ є нормальними для клітини і відіграють важливу роль для здійснення ряду біохімічних процесів, зокрема захисних реакцій. Однак, інтенсифікація ПОЛ є однією з важливих причин деструкції мембрани клітин і подальшого ушкодження клітин [2, 66, 144].

Ліпіди є основним структурним компонентом усіх біологічних мембран. При змінах у відносному вмісті ліпідів відбувається модифікація мембранних структур, що призводить до порушення мембранної проникності, функціонування трансмембранних насосів та мембранозв'язаних ферментів, передачі міжклітинних сигналів. Зміни вмісту окремих ліпідних та білкових фракцій можуть виступати маркерами численних патологій.

Плазматичні мембрани різних типів клітин різняться своїм ліпідно-білковим складом, який визначається функціональним призначенням відповідних тканин. Так, у клітин слизової оболонки шлунка до 80 % загального вмісту полярних ліпідів мембран становлять ФЛ, що забезпечують їх цілісність і нормальне функціонування [19, 332].

Фосфатидилхолін (ФХ) і ФЕ – головні ФЛ, що визначають захисні властивості клітинної оболонки. Вважається, що визначальну роль серед ліпідів зазначених груп відіграє ФХ, до складу якого входить пальмітинова кислота.

Фосфатидилінозитол (ФІ), на відміну від структурних ФЛ, бере участь у сигнальній трансдукції. Фосфоінозитиди також утворюють мембранозв'язані сайти для розчинних білків, стабілізуючи білкові комплекси на мембранах або активуючи мембранні білки, беруть участь в цитоскелет-мембранних взаємодіях і у везикулярному транспорті.

Встановлено також, що білковий склад плазматичної мембрани ентероцитів тонкого кишечника новонароджених телят (вік 3 доби) має свої особливості не тільки у порівнянні з дорослими тваринами, але й новонародженими телятами (вік 1 год, до першої годівлі). Так, було встановлено, що в апікальній мембрані (28 фракцій) присутні поліпептиди 155, 135, 35 і 15,5 кД, відсутні 14,2 кД; у базолатеральній мембрані (27 фракцій) присутні поліпептиди 155, 135, 31 і 26 кД, відсутні – 145, 80, 72 і 29 кД, вищий рівень фракцій > 300, 215, 95, 43 і 15,5 кД та нижчий – 127, 100, 46, 21, 17 і < 14,2 кД, а на момент народження телят (вік 1 год, до першої годівлі) білковий склад плазматичної мембрани ентероцитів тонкого кишечника відрізняється від телят віком 3 доби: в апікальній мембрані (27 фракцій) присутні поліпептиди 120, 87 та 75 кД, відсутні – 215, 63, 35 і 26 кД, нижчий рівень фракцій > 300, 66, 22,5 і 21 кД; у базолатеральній мембрані (29 фракцій) присутні поліпептиди 120, 87 і 75 кД, вищий рівень фракцій 63 і 22,5 кД та нижчий – > 300 і 17 кД.

В апікальній мембрані ентероцитів новонароджених телят (вік 3 доби), у порівнянні з дорослими тваринами, змінюється активність ензимів: вища питома активність лактази (у 105 разів), лужної фосфатази (у 2,0 рази) та Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФази (у 2,2 раза) і нижча – мальтази (у 8,0 разів), а в базолатеральній мембрані – нижча активність γ -глутамілтранспептидази (у 2,2–2,3 раза) та Mg^{2+} -АТФази (у 2 рази).

Особливістю апікальної мембрани телят на момент народження (вік 1 год, до першої годівлі молозивом), у порівнянні з телятами 3-х добового віку, є вищі рівні активності Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФази (у 2,1–2,2 раза), а в базолатеральній мембрані – вища активність Na^+ , K^+ -АТФази (у 9 разів), Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФази (у 2,5 раза) та Mg^{2+} -АТФази (у 4,4 раза). У цей віковий період встановлено прояв активності глюкоамілази в апікальній мембрані. Автором встановлено також наявність в апікальній мембрані ентероцитів тонкого кишечника телят на момент народження ряду білків, які є аналогами Ферцепторів до імуноглобулінів. Завдяки цим білкам пасивний імунітет

новонароджених телят підтримується антитілами, що надходять із молозивом матері [19].

Тому нами було досліджено стан мембран еритроцитів телят 1–3-добового віку, хворих на диспепсію, до та після лікування ентеросорбентами.

У табл. 1.32 наведені дані щодо проникливості еритроцитарних мембран (ПЕМ), осмотичної резистентності еритроцитів (ОРЕ) та кислотної резистентності еритроцитів (КРЕ). Встановлено, що у групі здорових телят проникливість еритроцитарних мембран становить 32,66 %, у хворих 41,65 %, після лікування ентеросорбентами – полісорбом 33,65 %, ентеросгелем – 34,65 %. Осмотична резистентність еритроцитів становить у здорових телят – 63,53 %, у хворих цей показник зменшується і становить 50,54 %, після лікування полісорбом – 61,66 %, ентеросгелем – 59,95 %. Відновлюється також після лікування ентеросорбентами і КРЕ.

Таблиця 1.32

Проникність еритроцитарних мембран (ПЕМ), осмотична резистентність (ОРЕ) та кислотна резистентність (КРЕ) еритроцитів крові здорових і хворих на ентеропатологію новонароджених телят та після застосування ентеросорбентів, % (M ± m, n = 5)

Показник	Контроль (здорові)	Хворі	Ентеросгель	Полісорб
ПЕМ	32,66±1,75	41,65±1,55*	34,65±1,75**	33,65±2,05**
ОРЕ	63,53±2,5	50,54±2,50*	59,95±1,95**	61,66±2,60**
КРЕ	25,65±1,55	16,85±1,50*	20,55±1,50**	23,55±1,65**

Примітка: *p < 0,05, у відношенні до контролю; **p < 0,05, у відношенні до хворих тварин.

В останній час механізми розвитку діареї пов'язують із процесами вільнорадикального окиснення ліпідів мембран та системою АОЗ. Тому,

стратегія розробки профілактичних засобів направлена на нормалізацію обміну речовин, підвищення загальної резистентності організму, а також стимуляцію природних систем адаптації. Один із таких препаратів «Плантосил», який містить в своєму складі сорбент, набір солей, енергоносій і ряд лікарських рослин був використаний з метою стабілізації процесів вільнорадикального окиснення у хворих на диспепсію телят. Препарат «Плантосил» випоювали двічі на добу до годівлі, починаючи з дня народження у дозі 100–150 мл. На основі проведених біохімічних експериментів автори зробили висновки, що диспепсія телят є патологією мембран і пов'язана з активацією вільнорадикального окиснення мембран, порушенням їх функції і зниженням антиоксидантного захисту організму. Препарат «Плантоксил», який містить сорбент і лікарські рослини підвищує збереженість телят, знижує тяжкість перебігу захворювання [322].

Важливу роль у транспорті ліпідів відіграють ліпопротеїни. Основними ліпідами, які транспортуються в кров'яному руслі у складі ліпопротеїнів є естери ХС, ВХС, ТАГ, ФЛ та незначна кількість НЕЖК. Разом з цим, ліпопротеїни транспортують деяку кількість жиророзчинних вітамінів, гормонів та інших біологічно активних речовин [4, 6, 98, 107, 108].

Ліпопротеїни крові мають сферичну будову. Всередині них знаходиться ліпідний компонент, який містить неполярні ліпіди (ТАГ, естери ХС). Оболонка ліпопротеїдів – частинки білка і полярних ліпідів (ФЛ, ВХС). Така будова макромолекули забезпечує розчинність і транспортування ліпопротеїнів у водному середовищі та захист її гідрофобної складової.

Основну масу ЛП-частинки складає її ядро, від якого залежить розмір та сферична форма. Зміни у кількісному співвідношенні основних ліпідів визначаються щільністю ЛП: зі збільшенням щільності зменшується частка ТАГ і збільшується – ЕХС. Оскільки ЕХС вільно розчиняється в ТАГ, то у багатих на ТАГ ліпід-білкових комплексах (ХМ і ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ) естери ХС рівномірно розташовані в ядрі, тоді як в ЛПНЩ і ЛПВЩ вони утворюють окремі осередки накопичення. Зовнішня

оболонка ЛП-частинки має відносно високу електронну щільність та містить ліпідний моношар, що принципово відрізняє їх від клітинних мембран. У ліпідному моношарі ФЛ та ВХС розташовані таким чином, що їх полярні групи орієнтовані назовні, а гідрофобні жирнокислотні “хвости” – до середини ліпопротеїнової частинки. Поверхневий шар ліпопротеїнів має не гомогенну структуру, а являє собою мозаїчну поверхню з виступаючими ділянками білка. Тільки така структура надає ЛП-частинкам меншої відособленості, на відміну від клітинних мембран. Така обставина дає змогу структурним компонентам переходити з одного класу ЛП в інший. Окремі білки (апопротеїни), які входять до складу ліпопротеїнів, виконують коензимну функцію в таких реакціях, як естерифікація ХС та гідроліз ТАГ, перебіг яких відбувається безпосередньо на ЛП-частинці [319].

Існує декілька класифікацій ЛП, залежно від їх властивостей: гідратованості, швидкості флоатації, електрофоретичної рухливості, а також відмінності в апопротеїновому складі частинок. Найбільше поширення набула класифікація, що оснований на поведінці окремих ліпопротеїнів у гравітаційному полі в процесі ультрацентрифугування за щільності розчину 1,063 г/мл для ХМ ($S_f > 2000$), ЛПДНЩ ($S_f 20-400$) і ЛПНЩ ($S_f 0-20$), а за щільності 1,20 г/мл – для ЛПВЩ. В основу другої класифікації ЛП покладена різниця між їх електрофоретичною рухливістю у відношенні до глобулінів плазми крові, згідно з якою розпізнають ХМ, що залишаються на старті, бета-ліпопротеїни, пребета-ліпопротеїни і альфа-ліпопротеїни, які мають відповідне місце після старту [5, 6, 107, 108, 319].

До ліпопротеїнів, які збагачені ТАГ, відносять ХМ і ЛПДНЩ (пребета-ліпопротеїни), що мають багато спільного в структурній організації, властивостях і процесах катаболізму. Хіломікрони плазми людини являють собою частки сферичної форми низької щільності ($d < 0,95$), найбільші за розміром ЛП-частинки діаметром від 100 до 1000 нм, що містять переважно ТАГ, а також невеликі кількості естерів ХС, ВХС, ФЛ, білка та ін. Основною функцією ХМ є транспортування ТАГ вмісту з кишечника, де відбувається їх

всмоктування і де вони потрапляють до кровоносного русла і далі з кров'ю транспортуються до місць їх утилізації (серцевий та скелетні м'язи, молочна залоза та ін.) та депонування (жирова тканина). Максимальної концентрації ХМ у плазмі крові досягають після вживання жирної їжі. Час їх існування у крові менше однієї години. Плазма крові здорових людей, які не вживали їжі протягом 12–14 год, майже не містить ХМ. Білкова частина ХМ становить 1–2 % і представлена апоВ, апоА, апоС, і забезпечує їх основні функціональні властивості [5, 6, 319].

Ліпопротеїни дуже низької щільності за структурою і складом подібні до ХМ, але менші за розміром (25–100 нм) та містять менше ТАГ, але більше ХС, ФЛ і білка. Білковий компонент представлений апоС, апоВ, апоЕ. Ліпопротеїни дуже низької щільності відрізняються від ХМ за двома основними ознаками: місцем синтезу ХМ і походженням ТАГ, що транспортуються. Вони синтезуються, головним чином, у печінці і слугують переважно для транспортування ендогенних ТАГ. Деяка частина ЛПДНЩ синтезується в тонкому кишечнику, де вони беруть участь у переносі реабсорбованих ендогенних ЖК і ХС печінкового походження. Основний білок ЛПДНЩ – апоВ-100 синтезується на рибосомах ендоплазматичного ретикулуму гепатоцитів. У гладкому ендоплазматичному ретикулумі разом із синтезом ліпідних компонентів відбувається утворення ЛПДНЩ. Ліпідний компонент може надходити в гепатоцити з крові у складі інших класів ліпопротеїнів. Одним із основних стимулів утворення ЛПДНЩ є підвищення концентрації НЕЖК, які надходять до печінки з крові разом з альбуміном або в складі ХМ, а також можуть синтезуватися її клітинами. Для формування ЛПДНЩ можуть бути використані ТАГ, що депоновані в цитоплазмі гепатоцитів. У разі надходження НЕЖК, ТАГ передаються на мембранозв'язані рибосоми ендоплазматичного ретикулуму, що є передумовою до синтезу білка (апоВ-100), який взаємодіє з фосфоліпідним бішаром мембрани шорсткого ретикулуму. Внаслідок такої взаємодії від мембрани відокремлюється ділянка, яка складається з білка і ФЛ, що

становить основу ліпопротеїдів частинки. У подальшому білок – фосфоліпідний комплекс на ендоплазматичному ретикулумі взаємодіє з ТАГ і естерами ХС, внаслідок чого після відповідних структурних перебудов формуються незавершені частинки (н-ЛПДНЩ). Останні надходять через турбулярну сітку апарату Гольджі в секреторні везикули і в їх складі транспортуються до поверхні клітин. В кров н-ЛПДНЩ потрапляють шляхом ендцитозу з простору Діссе. Встановлено, що швидкість утворення ЛПДНЩ збільшується у разі збільшення вмісту ВЖК, які надходять в печінку, а також у разі інтенсифікації синтезу ендогенних ЖК, що утворюються за умов надходження до організму значної кількості вуглеводів. Обмін ЛПДНЩ у людей відбувається повільніше ніж обмін хіломікрон. Час співіснування ЛПДНЩ дорівнює 2–4 год [333].

Внаслідок ліполізу ЛПДНЩ, утворюються частинки ще меншого розміру, що отримали назву ремнантних частинок ЛПДНЩ, або ЛПДНЩ – проміжних продуктів, що з'являються в процесі перетворення ЛПДНЩ у ЛПНЩ [319]. Ліпопротеїни дуже низької щільності відрізняються значною гетерогенністю, як за розмірами частинок, так і за їх складом та фізико-хімічними властивостями. Вміст ТАГ прямо пропорційний їх діаметру і швидкості флоатації, але зворотно пропорційний вмісту ФЛ та білка.

Внутрішнє ядро частинки ЛПДНЩ має в собі ТАГ і розчинені в них естери ХС, із яких 70 % припадає на олеат, лінолеат і арахідонат ХС. Співвідношення естерів ХС до ТАГ в ядрі складає 1:4. За умови холестеролової дієти співвідношення може складати 1:1. Експоновані в поверхневому шарі гідрофобні ділянки білка можуть діяти як ліганди рецепторів (апоВ, апоЕ) або слугувати кофакторами ферментів (апоС-II для ліпопротеїнліпази) [319, 333].

Щодо катаболізму ХМ і ЛПДНЩ, то у разі надходження до кровотоку, водночас відбувається їх обмін з поверхневими ліпідними компонентами мембран формених елементів крові, ендотеліальних та інших клітин та деградація під впливом ліполітичних ферментів, основними з яких

є ЛПЛ і печінкова тригліцеридліпаза. Внаслідок гідролізу ТАГ, відбуваються суттєві зміни в структурі поверхневого шару частинки, що призводить до переміщення ТАГ із ядра до її поверхні. За таких обставин відбувається зменшення основної маси ТАГ. Кількість естерів ХС, при цьому, зберігається повністю і може навіть збільшуватися за рахунок надходження з інших ліпопротеїнів. За таких умов у частинках ХМ і ЛПДНЩ спостерігається акумуляція естерів ХС не тільки в ядрі, але й у поверхневій оболонці, що призводить до зменшення розчинності ТАГ у фосфоліпідному моношарі з 3–4 до 15 % [107, 108, 319, 333–335].

Внаслідок впливу ЛПЛ на ХМ і ЛПДНЩі відбувається не тільки їх деліпідизація, але й процес часткової депротейнізації, і, в першу чергу, перехід апоС в ЛПВЩ. Захват ХМ і їх ремнант завдяки участі макрофагів полегшується тим, що ці клітини синтезують та секретують ЛПЛ. Процес деградації багатих ТАГ ліпопротеїнових часток є складним і його швидкість та ефективність залежить від сумісної дії ряду чинників, а саме від активності ліполітичних ферментів, активності специфічних рецепторів на плазматичних мембранах гепатоцитів та периферійних клітин, а також від вмісту і виду апопротеїнів В, Е, С в самих ЛП-частинках. Головним представником ліпопротеїнів, збагачених ХМ є ЛПНЩ, в яких розрізняють два підкласи: перші (ЛПНЩ 1) – виділяються за щільністю розчину 1,006–1,019 г/мл, другі (ЛПНЩ 2) – за щільності 1,019–1,063 г/мл. Ліпопротеїни низької щільності 1 за щільністю займають проміжне положення між ЛПДНЩ і ЛПНЩ 2, звідси їх друга назва – ЛППЩ. Відсотковий вміст білка і ХС у ЛППЩ вищий, а ТАГ нижчий, ніж у частинці ЛПДНЩ. Абсолютна маса цих компонентів у окремій частинці ЛППЩ менша, ніж у частинок ЛПДНЩ.

У здорових людей та тварин концентрація ЛППЩ в плазмі незначна і збільшується за декілька годин після вживання їжі. Катаболізм ЛППЩ являє собою заключну стадію формування ЛПНЩ 2. Показано, що ЛППЩ є переважно субстратом для П-ТГЛ. За нестачі цього ферменту відбувається

збільшення вмісту цих ліпопротеїнів у крові та зменшення концентрації ЛПНЩ 2.

Ліпопротеїни низької щільності 2 ототожнюються з ЛПНЩ і являють собою клас ЛПНЩ. Вони містять найбільшу кількість ХС і є основними його переносниками у крові. Ліпопротеїни низької щільності 2 більш гомогенний клас ліпопротеїнів у порівнянні з ЛПДНЩ. Разом з цим, проведені дослідження свідчать про гетерогенність цієї фракції ліпопротеїнів. Показано, що молекулярна і імунохімічна гетерогенність ЛПНЩ певним чином зв'язана з атерогенезом і може слугувати одним із критеріїв атерогенності цього класу ліпопротеїнів [5, 6, 98, 319].

Білковий компонент ЛПНЩ складається з апоВ (95–98 %) та мінорних білків – апопротеїнів С I, С II, С III і Е. Присутність навіть незначної кількості апоЕ – може підсилювати взаємодію ЛПНЩ із апо В, Е – рецепторами; у цьому разі спорідненість апоЕ до рецепторів приблизно в 20 разів більша, ніж до апоВ.

Ліпопротеїни низької щільності мають сферичну структуру з нерівною поверхнею, діаметром 19–23 А. У середині частинки знаходиться гідрофобне ядро, що складається з ЕХС, ТАГ і незначної кількості ВХС. У крові частина естерів ХС ЛПНЩ знаходиться у вигляді рідких кристалів. Присутність ТАГ знижує температуру фазових переходів. Збагачені триацилгліцерилами ЛПНЩ спостерігаються у людей з ГТГ, що безперечно впливає на фізико-хімічні властивості частинок.

Утворюються ЛПНЩ головним чином у течії крові в процесі гідролізу ТАГ ядра ЛПНЩ, видалення з поверхні лецитину і апоС, Е. Особливістю цього гідролізу є те, що з одної частинки ЛПДНЩ утворюється одна частинка ЛПНЩ. При цьому, на всіх етапах деградації ЛПДНЩ зберігається постійна кількість апоВ у кожній ліпопротеїновій частинці.

Частинки ЛПДНЩ більшого діаметру містять значну кількість апоЕ, тому видаляються із кровотоку через апоЕ – рецептори, або апоВ, Е – рецептори, до яких вони мають більшу спорідненість, ніж до ЛПНЩ. Менші

за розміром ЛПДНЩ містять значно менше апоЕ і тому рецепторний шлях елімінації повільний, що призводить до тривалого перебування їх у кров'яному руслі де відбувається перетворення ЛПДНЩ у ЛПНЩ за участю ЛПЛ і П – Т ліпопротеїнів [319, 333].

Дослідженнями останніх років доведено, що ЛПНЩ можуть синтезуватися безпосередньо печінкою, що підтверджується результатами дослідів проведених на культурі гепатоцитів. Було встановлено, що характер частинок залежить від вмісту в середовищі ЖК: за достатньої їх кількості продукуються ЛПДНЩ, при зменшенні – утворюються ЛПНЩ. Прямий синтез ЛПРЩ збільшується за II-го типу ГЛП [196, 334].

Таким чином, у кінцевому рахунку, плазменний пул ЛПНЩ утворюється за ліполітичної деградації ЛПДНЩ шляхом прямої секреції ЛПНЩ клітинами печінки, за нестачі апоВ, Е – рецепторів. Головна функція ЛПНЩ полягає в транспорті ХС до периферійних органів і тканин, якщо останні не забезпечують себе ендogenous ХС. Період напіврозпаду ЛПНЩ у крові становить 2,5 доби. Встановлено, що в печінці деградується від 47 до 50 % плазмових ЛПНЩ, інша частина припадає на клітини периферійних тканин. При розрахунку на одиницю маси за кількістю деградованих ліпопротеїнів перше місце обіймають надниркові залози, далі печінка, селезінка та статеві залози.

До ЛПВЩ зараховують плазменні ліпід-білкові комплекси, що містять найбільшу кількість ФЛ і білка. Білкова частина представлена апопротеїнами групи А, частка якого становить 90 % від загальної маси білка. Близько 5 % припадає на апопротеїни групи С. Частинки ЛПВЩ мають високу щільність (1,063–1,210 г/мл). Цей клас ліпопротеїнів характеризується відносно високим вмістом ХС і дуже низьким вмістом ТАГ. Клас ЛПВЩ не однорідний і розподіляється на такі підкласи: ЛПВЩ 2, ЛПВЩ 3 і ЛПДВЩ. Найбільш вивчені основні класи (ЛПВЩ 2 і ЛПВЩ 3), на які припадає понад 90 % всіх ЛПВЩ.

Утворення попередників ЛПВЩ плазми відбувається в клітинах печінки. Ці клітини секретують пластинчаті структури у вигляді фосфоліпідних подвійних шарів. Гідрофобні краї такої дисководної пластинки “склеєні” апопротеїнами А-І і С. Ліпідний подвійний шар у таких структурах містить ХС, який естерифікується під впливом ферменту ЛХАТ, що знаходиться в плазмі крові. Молекула естерифікованого ХС повністю гідрофобна і переміщується з поверхні частинки ЛПВЩ в глибину подвійного шару. Поступово прошарок естерів збільшується і дископодібний ЛПНЩ набуває сферичної форми, серцевина якої складається з естерів ХС [319, 333, 334].

У науковій літературі є відомості на користь того, що слизова оболонка кишечника людини та тварин здатна синтезувати ЛПВЩ. Інший шлях утворення цих ліпопротеїнів – синтез із багатих на ТАГ ліпопротеїнів у процесі катаболізму останніх. Точка зору щодо плазменного походження ЛПВЩ одержала певне підтвердження в клінічних дослідженнях. Показано, що чинники, які підвищують активність ЛПЛ і прискорюють катаболізм ХМ і ЛПДНЩ (інсулін, естроген, фізична активність, лікарські препарати тощо), збільшують вміст ЛПВЩ у плазмі крові [5, 333–335].

За зниженої активності ЛПЛ відмічається не тільки сповільнений катаболізм багатих на ТАГ ліпопротеїнів, але й відчутне зниження ЛПВЩ у крові. Роль ЛПВЩ в організмі насамперед відзначається їх участю в зворотному транспорті ХС, що забезпечує гомеостаз ХС плазми крові і тканин. Встановлено, що на відміну від апоВ-вмісних ліпопротеїнів, які транспортують ХС до клітин периферійних тканин, ЛПВЩ зданті забирати його з плазматичних мембран цих клітин, а також з поверхні ТАГ ліпопротеїнів, де він у разі впливу на ці частинки ЛПЛ є у надлишку. Ліпопротеїни високої щільності частину ХС транспортують до печінки для окиснення в жовчі кислоти, а друга частина транспортується на ЛПНЩ, ЛППЩ, ЛПДНЩ або ремнанти ХМ. Ефективність акцепції ХС залежить від особливостей складу ЛПВЩ, перш за все, від вмісту ФЛ, молярного

співвідношення ФЛ/ВХС та вмісту білків. У дослідженнях була виявлена кореляція між рівнем ХС ЛПВЩ і вмістом в ній ДК. У разі інкубації ЛПНЩ з ендотеліальними клітинами, додавання ЛПВЩ затримувало розвиток модифікованих ЛПНЩ. Все це свідчить про те, що ЛПВЩ поряд з іншими антиоксидантами виявляють захисний ефект щодо ПОЛ, насамперед ліпідів ЛПНЩ, і в цілісному організмі. Напевно, в організмі людини і тварин визначальне значення має співвідношення ЛПНЩ/ЛПВЩ. Якщо це співвідношення підвищене, то утворення модифікованих ЛПНЩ збільшується, а якщо знижене – навпаки, зменшується [319, 333–335].

Johnson W. та співавт. [333] узагальнили уявлення щодо процесів, які забезпечують за допомогою такого шляху транспорт ХС в клітину і з неї за участю ЛПВЩ. Процеси, що прискорюють відтік ХС із клітини: зменшення вмісту ВХС у ЛПВЩ, яке пов'язане з активністю ЛХАТ; підвищення вмісту ХС всередині клітин внаслідок підсилення його синтезу або посиленого захвату ліпопротеїнів та їх деградації; активація внутрішньоклітинного гідролізу депонованих в клітині естерів ХС.

Процеси, що прискорюють транспорт ХС в клітину: зменшення вмісту ФЛ у ЛПВЩ під впливом П-ТГЛ; зниження вмісту в клітині ХС за рахунок активації синтезу жовчних кислот і стероїдних гормонів; підвищення в клітині активності ЛХАТ; синтезу ФЛ і обумовлене цим збільшення площі поверхні клітинних мембран [336].

Збалансування вищевказаних процесів відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу в організмі.

У табл. 1.33 наведені дані щодо вмісту ЗХЛ в крові здорових, а також рівень ХС у ліпопротеїнах різної щільності. Слід зазначити, що у крові здорових телят загальний вміст ХС становить 4,03 %, а у хворих 3,10 %. Після лікування тварин полісорбом цей показник становить 3,90 %, а після застосування ентеросгелю – 3,60 %. Така ж закономірність встановлена і для ХС ліпопротеїнів з різною щільністю. Одержані результати свідчать, що у телят хворих на диспепсію відбувається збільшення проникності мембран

еритроцитів, та зменшення їх осмотичної кислотної резистентності. Після лікування ентеросорбентами ці показники стабілізуються.

Таблиця 1.33

Вміст загального холестеролу та холестеролу в ліпопротеїнах різної щільності у крові здорових і хворих на ентеропатологію новонароджених телят та після застосування ентеросорбентів, ммоль/л ($M \pm m, n = 5$)

Показник	Здорові (контроль)	Хворі	Ентеросгель	Полісорб
ЗХС	4,03±0,30	3,10±0,25*	3,90±0,30**	3,60±0,40**
ХС-ЛПДНЩ	1,90±0,25	1,62±0,22*	1,81±0,21**	1,75±0,30**
ХС-ЛПНЩ	1,11±0,02	0,80±0,15*	1,10±0,02**	0,97±0,03**
ХС-ЛПВЩ	1,02±0,01	0,68±0,03*	0,99±0,04**	0,88±0,04**

Примітка: * $p < 0,05$ у відношенні до контролю; ** $p < 0,05$ у відношенні до хворих тварин.

Аналіз вмісту загального ХС показав, що у крові хворих телят він зменшується, що характерно і для ліпопротеїнів різної щільності, а після лікування як полісорбом, так і ентеросгелем його вміст відновлюється до рівня у здорових телят. Диспепсія новонароджених телят аліментарної природи має багатофакторну етіологію. Захворювання може обумовлюватися впливом різних факторів – складом молозива, які вони одержують від корів-матерів, що в значній мірі залежить від якості кормів, умов утримання і т. д. Більша ефективність полісорбу в порівнянні з ентеросгелем може бути обумовлена різною хімічною будовою та фізико-хімічними властивостями досліджуваних ентеросорбентів. Напевно, що їх лікувальний ефект залежить від здатності компонентів препаратів взаємодіяти з епітеліальними клітинами.

Таким чином, досліджено проникність еритроцитарних мембран, осмотичну та кислотну стійкість еритроцитів у хворих на диспепсію телят, в

порівнянні з такими у здорових. Показано, що збільшення проникності мембран, зниження осмотичності та кислотності відновлюється після лікування телят ентеросорбентами – полісорбом та ентеросгелем. Рівень ЗХС у крові та ХС в ліпопротеїнах різної щільності при захворюванні телят на диспепсію зменшується. Використання ентеросорбентів у терапії телят при ентеропатології призводить до нормалізації вказаних показників. Полісорб виявився дещо ефективнішим за ентеросгель. Вивчені параметри змін в еритроцитах можна рекомендувати як критерій оцінки якості лікування, а ентеросорбенти – для застосування у практиці ветеринарної медицини.

1.5. Азотний обмін в організмі новонароджених телят, хворих на ентеропатологію, та при застосуванні ентеросорбентів

Відомо, що в перші два тижні життя у новонароджених телят часто виникає ентеропатологія. При цих розладах у системі травлення відзначається зростання рівня неамінного Нітрогену, в т. ч. аміаку, у вмісті товстої кишки [35], яке може бути наслідком порушення проміжного обміну амінокислот білків.

Тому, на наступному етапі нашої роботи було досліджено деякі ланки проміжного азотного обміну в організмі хворих на ентеропатологію новонароджених телят.

Визначення рівня загального білка в жовчі, печінці та у вмісті товстої кишки телят за допомогою двох методів показало, що пряма спектрофотометрія білка в досліджуваних біоматеріалах дає більш високі показники, ніж у випадку застосування біуретового реактиву (табл. 1.34). Так, найвища концентрацію білка виявлена у печінці телят контрольної групи методом прямої спектрофотометрії, яка становила $19,65 \pm 0,94$ %. Концентрація білка, яку визначили за допомогою біуретового реактиву в печінці, становила лише $14,0 \pm 1,1$ %. Ці величини узгоджуються з опублікованими даними інших науковців щодо рівня білка в печінці тварин різних видів та людини [27, 47, 57].

Вміст білка у жовчі тварин контрольної групи при визначенні цими методами становила $699,5 \pm 49,2$ мг% при застосуванні методу прямої спектрофотометрії і $463,3 \pm 32,1$ мг% при використанні біуретового реактиву.

Відзначено суттєву різницю середніх величин при визначенні рівня білків та пептидів у вмісті товстої кишки здорових телят і хворих на диспепсію. Так, концентрація білка у вмісті товстої кишки телят контрольної групи за розрахунками за допомогою спектрофотометричного методу становила $2,49 \pm 0,21$ %, а при визначенні за допомогою біуретового реактиву – $1075,5 \pm 131,4$ мг% чи $1,08 \pm 0,13$ % від сирої маси біоматеріалу. Останнє

може свідчити, що при прямому спектрофотометричному визначенні білка у витяжці, рівень показників може змінюватись за рахунок активних в ультрафіолетовому діапазоні речовин, не виключаючи з їх числа і деякі ароматичні амінокислоти.

Таблиця 1.34

Рівень розчинного білка в біоматеріалах взятих від здорових і хворих на ентеропатологію новонароджених телят та після застосування ентеросорбентів, мг%, $M \pm m$, n = 5

Метод	Контроль (здорові)	Хворі	Ентеросгель	Полісорб
<i>Печінка</i>				
Спект.%	19,65±0,94	14,88±0,89*	19,50±0,92**	16,5±0,93
Біурет.%	14,0±1,1	12,53±0,61	13,95±0,86	11,3±0,67
<i>Жовч</i>				
Спект.%	699,5±49,2	509,5±35,7*	783,9±55,3**	584,5±48,4**
Біурет.%	463,3±32,1	311,4±23,4*	551,1±24,2**	350,7±30,8**
<i>Вміст товстої кишки</i>				
Спект.%	2,49±0,21	4,33±0,42*	3,12±0,33**	3,44±0,35
Біурет.%	1075,5±131,4	2243,8±216,5*	1175,4±149,9	1476,8±86,8**

П р и м і т к а: *p < 0,05, у відношенні до контролю; **p < 0,05, у відношенні до хворих тварин.

Аналіз біоматеріалів, отриманих від телят хворих на диспепсію, показав значні зміни рівня загального білка. Так, його концентрація у печінці хворих телят зменшувалася до 14,88±0,89 і 12,53±0,61 %, а у жовчі – відповідно до 509,5±35,7 і 311,4±23,4 мг % при визначенні вищеназваними методами.

В той час, як у витяжці із вмісту товстої кишки хворих телят значно зросло поглинання в ультрафіолетовому діапазоні, рівень білка також вірогідно зростав і при спектрофотометричному визначенні становив $4,33 \pm 0,42$ %, а при дослідженні за допомогою біуретового реактиву – $2243,8 \pm 216,5$ мг% .

Отримані результати досліджень вказують на значні порушення проміжного азотного обміну в організмі хворих телят, які напевно обумовлені зниженням розщеплення та всмоктування азотовмісних сполук у травному тракті з паралельним блокування білоксинтезувальної функції печінки.

Поряд з цим, при диспепсії телят рівень загального білка крові підвищувався в 1,4 раза порівняно з показниками здорових новонароджених телят. Зазначені зміни пояснюються згущенням крові, про що свідчить і підвищення у 1,2 раза величини гематокриту в хворих тварин.

Достовірні зміни спостерігаються в динаміці білкових фракцій. Під час хвороби в плазмі крові знижується концентрація альбумінів – в 1,1 раза (19,3 г/л в нормі і 18,4 г/л при хворобі), вміст глобулінів за рахунок β -глобулінів в 1,1 раза (9,7 г/л в нормі і 8,4 г/л при хворобі) і, відповідно, γ -глобулінової фракції – в 1,5 раза (14,3 г/л – в нормі і 9,1 г/л – при хворобі). Такі зміни, можуть бути спрямовані на підтримку водно-електролітного обміну в зв'язку зі значною дегідратацією організму. З іншого боку, це вказує на приєднання до патологічного процесу печінки.

Рівень сечовини у крові хворих на диспепсію телят в 1,9 раза вищий за норму. Як відомо, значне підвищення рівня сечовини в крові (уремія) відзначається при недостатності нирок, внаслідок чого порушується фільтрація в клубочках [27, 35].

Дегідратація, як показують результати досліджень, викликає порушення функції нирок: у крові накопичується Нітроген сечовини ($7,9 \pm 0,33$ проти $5,8 \pm 0,38$ ммоль/л у нормі), що також є одним із факторів, який викликає розвиток дистрофічних процесів у гепатоцитах.

До деякої міри це підтверджується даними рівня вільних амінокислот в досліджуваних біоматеріалах від у хворих телят (табл. 1.35).

Таблиця 1.35

Вміст окремих фракцій вільних амінокислот у досліджуваних біоматеріалах взятих від здорових і хворих на ентеропатологію новонароджених телят та після застосування ентеросорбентів, мг% (M ± m, n = 5)

Група тварин	Фракції амінокислот							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Печінка</i>								
Контроль (здорові)	2,92± 0,24	3,22± 07	10,37± 0,43	32,8± 2,2	7,04± 0,43	2,32± 0,14	6,74± 0,31	0,64± 0,05
Хворі	4,12± 0,35*	2,43± 0,22*	7,32± 0,25*	43,53± 3,13*	9,57± 0,43*	4,56± 0,25*	10,15± 0,43*	0,93± 0,07*
Полісорб	3,58± 0,23	2,07± 0,26	11,05± 0,52**	23,17± 1,53**	9,32± 1,14	4,37± 0,4	10,27± 0,47	0,73± 0,05**
Ентеросгель	1,97± 0,18**	1,53± 0,14**	6,58± 0,34**	30,27± 1,8**	6,74± 0,39**	2,58± 0,17**	6,17± 0,28**	0,81± 0,06
<i>Міхурова жовч</i>								
Контроль (здорові)	1,81± 0,16	2,28± 0,13	3,14± 0,19	2,18± 0,15	3,14± 0,22	1,87± 0,11	3,14± 0,09	0,94± 0,04
Хворі	0,74± 0,04*	0,79± 0,05*	0,75± 0,04*	0,43± 0,02*	1,54± 0,11*	2,96± 0,27*	6,51± 0,34*	0,51± 0,04*
Полісорб	1,27± 0,11**	1,1± 0,09	1,90± 0,05**	1,30± 0,15**	2,74± 0,09**	3,27± 0,37	5,05± 0,29	1,24± 0,15**
Ентеросгель	1,79± 0,23**	2,45± 0,17**	3,94± 0,21**	2,83± 0,16**	4,89± 0,27**	3,09± 0,12	4,52± 0,23**	1,07± 0,14**

<i>Вміст товстої кишки</i>								
Контроль (здорові)	10,82± 0,93	3,93± 0,84	1,87± 0,12	8,47± 1,73	6,84± 0,42	3,78± 0,16	15,92± 1,24	1,97± 0,09
Хворі	17,1± 1,5*	11,3± 0,71*	5,17± 0,31*	14,5± 0,56*	11,4± 0,62*	11,7± 0,64*	20,62± 0,83*	4,28± 0,22*
Полісорб	10,9± 0,67	5,90± 0,54**	2,97± 0,22**	5,75± 0,46**	10,0± 0,54	7,2± 0,37**	17,95± 1,9**	3,40± 0,29
Ентеросгель	8,23± 0,27	7,10± 0,21**	1,70± 0,11**	14,12± 1,1	6,68± 0,37**	3,28± 0,12**	10,23± 0,64**	1,72± 0,09**

П р и м і т к а: * $p < 0,05$, у відношенні до контролю; ** $p < 0,05$, у відношенні до хворих тварин.

Загальна концентрація вільних амінокислот у вмісті товстої кишки хворих телят становила до $96,07 \pm 8,39$ мг% при $59,6 \pm 5,53$ мг% у контролі. Слід особливо підкреслити, що найбільш значні зміни спостерігаються у фракціях амінокислот, котрі мають пряме відношення до обміну, зв'язування та нейтралізації аміаку в організмі тварин, тобто глютамінової та аспарагінової амінокислот, аргініну та орнітину. Подібні, але менш виражені зміни рівня цих фракцій та загальної суми амінокислот спостерігаємо в печінці хворих телят, що вказує на зниження їх утилізації білоксинтезувальною системою гепатоцитів. У жовчі хворих телят відмічено достовірне зниження більшості фракцій амінокислот, крім фракції, яка включає аргінін та орнітин.

Негативний вплив підвищеного рівня аміаку у вмісті кишечника хворих телят [127] встановлено не тільки у відношенні деяких ланок обміну амінокислот та білків, але й вніс корективи і у рівень компонентів аденілової системи. Так, сумарний рівень аденіннуклеотидів у печінці хворих телят знизився до $37,44 \pm 2,41$ мг% при $47,5 \pm 1,9$ мг% у контролі.

У жовчі телят ця різниця була менш значною і становила $12,9 \pm 1,47$ мг% у контролі при $8,6 \pm 1,08$ мг% у досліді. Зниження активності роботи ферментів дихального ланцюгу та трикарбонового циклу під впливом кінцевих продуктів азотного обміну, особливо аміаку відмічено у ряді експериментальних робіт [35].

У табл. 1.36 також наведено дані загального вмісту компонентів аденілової системи у печінці та жовчі хворих новонароджених телят при лікуванні ентеросорбентами.

Таблиця 1.36

Компоненти аденілової системи (АТФ, АДФ, АМФ) у здорових і хворих на ентеропатологію новонароджених телят та після застосування ентеросорбентів, мг%

Група тварин	Печінка		Жовч	
	М	$\pm m$	М	$\pm m$
Контроль (здорові)	47,5	1,9	12,9	1,47
Хворі	37,44*	2,41	8,60*	1,08
Полісорб	43,6	2,2	10,6	0,47
Ентеросгель	52,9	2,8	14,8	0,9

Так, вміст компонентів аденілової системи за лікування ентеросгелем в печінці сягав $52,9 \pm 2,8$ мг%, а в жовчі не відрізнявся від контрольних величин. Застосування хворим телятам полісорбу забезпечувало повне відновлення загального вмісту компонентів аденілової системи як у печінці так і у жовчі.

Порівнюючи зміни досліджуваних показників проміжного азотного обміну в організмі хворих телят при застосуванні препаратів полісорб та ентеросгель слід відзначити більш високу ефективність останнього. Про це свідчить швидше одужання та коригувальний вплив на важливі показники метаболізму організму телят. Так, під дією ентеросгелю рівень загального

білка в печінці телят після лікування став близьким до показника у тварин контрольної групи і становив $19,5 \pm 0,92$ і $13,95 \pm 0,86$ %.

Певні особливості проявились у дії цих лікарських препаратів на співвідношення різних фракцій вільних амінокислот у печінці, жовчі та вмісті товстої кишки в телят після лікування. Як видно з даних табл. 1.35, застосування полісорбу сприяло зниженню рівня амінокислот четвертої фракції, яка містить треонін, глютамінову кислоту та метіонін у всіх досліджуваних біоматеріалах. Водночас, ентеросгель більш активно впливав на рівень компонентів восьмої фракції (аргінін, лізин, орнітин), що проявилось у зниженні рівня цих амінокислот, особливо зміни вмісту товстої кишки телят в значній мірі обумовлені різною спорідненістю вільних амінокислот з хімічною структурою використаних ентеросорбентів.

Аналізуючи співвідношення вільних амінокислот у досліджуваних біологічних матеріалах телят після лікування препаратом ентеросгель, можна припустити, що він активно адсорбує кінцеві продукти азотного обміну (в т. ч. аміак), на що вказує співвідношення між амінокислотами, які беруть безпосередню участь в обміні, зв'язуванні та нейтралізації цього негативного чинника. Для з'ясування останнього припущення необхідно провести окреме дослідження властивостей ентеросгелю в чітко заданих умовах чи штучно створених певних фізико-хімічних характеристиках середовища інкубації.

1.6. Оцінка ефективності лікування новонароджених телят при ентеропатології.

Як нами відмічалось раніше, при диспепсії відбуваються значні порушення гомеостазу крові телят, складу нейтральних ліпідів нативної крові та її компонентів – еритроцитів, лейкоцитів, гранулоцитів, сироватки та плазми. Показано порушення співвідношення насичених, ненасичених та поліненасичених ЖК. При лікуванні ентеросорбентами вказані процеси стабілізуються. Ентеропатологія – досить поширене захворювання і наносить значні збитки тваринництву. Розробка нових методів лікування має велике значення у ветеринарній медицині; не менш важливе значення має розробка нових ефективних методів контролю якості лікування. Одним із таких методів може служити хемілюмінесценція.

У табл. 1.37 наведено дані про інтенсивність хемілюмінесценції цільної крові телят, хворих на диспепсію та після лікування ентеросорбентами – «Полісорбом» та «Ентеросгелем». Можна відмітити, що інтенсивність хемілюмінесценції (I макс.) хворих збільшується майже на 30 %, а після лікування як полісорбом, так і ентеросгелем цей показник стабілізується і не відрізняється від крові здорових телят. I макс. сироватки здорових становить 160 ум. од., хворих – 240, а після лікування полісорбом – 163, а ентеросгелем – 140 ум. од. Майже аналогічна закономірність показана і для плазми. I макс. плазми здорових становить 190 ум. од., хворих – 240, після лікування полісорбом – 185, ентеросгелем – 160 ум. од. Гомогенати еритроцитів крові телят хворих на диспепсію є менш активними щодо утворення вільно-радикальних процесів, про це свідчать I макс. хемілюмінесценції – 130 ум. од., у хворих – 200, після лікування полісорбом – 128, ентеросгелем – 118 ум. од. Гомогенати лейкоцитів характеризуються такими показниками: I макс. крові здорових становить 129 ум. од., хворих – 165, після лікування полісорбом – 126, а ентеросгелем – 120 ум. од.

**Хемілюмінесценція крові та її компонентів здорових і хворих на
ентеропатологію новонароджених телят та після застосування
ентеросорбентів, ($M \pm m$, $n = 5$)**

Група тварин	Латентний період між швидким і повільним спалахом (ЛП)	Світло- сума (S)	Максимальна амплітуда повіль- ного спалаху (I макс.)
1	2	3	4
<i>Цільна кров</i>			
Здорові	14,0±2,0	16,0±1,5	140,0±14,0
Хворі до лікування	6,0±0,6*	8,0±0,6*	195,0±15,0*
Після лікування полісорбом	11,05±0,9**	18,0±1,5**	140,0±15,0**
Після лікування ентеросгелем	12,0±2,0**	16,0±0,6**	130,0±15,0**
<i>Сироватка крові</i>			
Здорові	18,0±2,2	20,0±2,2	160,0±14,0
Хворі до лікування	9,0±0,9*	30,0±4,0*	240,0±14,0*
Після лікування полісорбом	14,0±2,0**	20,0±2,0**	163,0±14,0**
Після лікування ентеросгелем	11,0±2,0	18,0±0,9**	140,0±14,0**
<i>Плазма крові</i>			
Здорові	20,0±2,5	31,0±3,0	190,0±15,0
Хворі до лікування	8,0±0,5*	14,0±1,2*	240,0±14,0*
Після лікування полісорбом	18,0±2,0**	29,0±3,0**	185,0±15,0**
Після лікування ентеросгелем	16,0±2,5	26,0±3,0**	160,0±5,0**
<i>Еритроцити</i>			
Здорові	12,0±0,5	12,0±1,2	130,0±12,0
Хворі до лікування	8,0±0,6*	21,0±0,6*	200,0±12,0*
Після лікування полісорбом	12,0±0,5**	14,0±2,0**	128,0±12,0**

<i>Продовж. табл. 1.37</i>			
Після лікування ентеросгелем	10,0±0,5	12,0±2,0**	118,0±12,0**
<i>Лейкоцити</i>			
Здорові	11,0±0,5	13,0±0,9	129,0±11,0
Хворі до лікування	6,0±0,6*	24,0±0,6*	165,0±10,0*
Після лікування полісорбом	10,0±1,2**	12,0±0,9**	126,0±11,0**
Після лікування ентеросгелем	7,0±0,6	8,0±0,8**	120±10,0**

П р и м і т к а: *р < 0,05, у відношенні до контролю; **р < 0,05, у відношенні до хворих тварин.

Одержані результати свідчать, що захворювання телят на диспепсію призводить до інтенсифікації вільнорадикальних процесів як в крові, так і в її компонентах, що було зареєстровано методом хемілюмінесценції. А це в свою чергу свідчить про інтенсифікацію пероксидного окиснення, і в першу чергу, ліпідів, які є найчутливішими до дії пошкоджуючих факторів при появі патологічних процесів.

Найбільші зміни при диспепсії виявлено методом хемілюмінесценції в цільній крові, сироватці та плазмі, а в гомогенатах еритроцитів та лейкоцитів дещо менші. Інтенсивність хемілюмінесценції стабілізується після лікування полісорбом та ентеросгелем – речовинами, що належать до ефективних ентеросорбентів при лікуванні хворих на диспепсію. Ці дані свідчать про можливість використання методу хемілюмінесценції для контролю якості лікування, а також для вивчення патогенезу диспепсії, нових сторін цього процесу. Чутливість методу та необхідність малих кількостей досліджуваного матеріалу, на нашу думку, має перевагу над іншими методами.

Таким чином показано, що інтенсивність хемілюмінесценції крові сироватки, плазми, гомогенатів еритроцитів та лейкоцитів збільшується у телят хворих на диспепсію порівняно з такими у крові здорових телят.

1.7. Метод головних компонент у визначенні ефективності терапії з використанням ентеросорбентів при ентеропатології новонароджених телят

Дослідження впливу ентеросгелю та полісорбу на організм хворих на ентеропатологію новонароджених телят супроводжується накопиченням великої кількості експериментальних даних, що пов'язані між собою складними статистичними залежностями. З метою доказової інтерпретації результатів експерименту доцільно застосувати метод факторного аналізу, який дозволяє визначати приховані, неявні закономірності в даних, що об'єктивно існують, але не виявляються безпосереднім чином [338–343].

Факторний аналіз – це сукупність методів багатовимірного статистичного аналізу, що використовується для вивчення взаємозв'язків між значеннями змінних. За допомогою факторного аналізу можливе виявлення прихованих (латентних) змінних (факторів), які відповідають за наявність лінійних статистичних зв'язків (кореляцій) між досліджуваними змінними.

Головною метою факторного аналізу є: *скорочення* кількості змінних (редукція даних) та *визначення структури* взаємозв'язків між змінними, тобто *класифікація змінних*. Тому факторний аналіз використовується або як метод скорочення даних, або як метод класифікації. Нижче описуються принципи факторного аналізу і способи його застосування для досягнення цих двох цілей.

1.7.1. Метод головних компонент. В основі факторного аналізу лежить метод головних компонент, який дає можливість зменшити розмірність даних, втративши найменшу кількість інформації, що обробляється. Він застосовується в багатьох областях, таких як розпізнавання образів, комп'ютерний зір, стиснення даних тощо. В останні роки він з успіхом застосовується і в біологічних дослідженнях [341].

Метод головних компонент дозволяє вирішувати наступні задачі [342, 343]:

а) відшукати приховані закономірності впливу, які визначаються дією зовнішніх і внутрішніх причин, на механізми, що регулюють протікання процесу в системах;

б) визначити найсуттєвіші фактори, в умовах проведення досліджень серед первинно обраних параметрів.

Обчислення головних компонент зводиться до визначення власних векторів і власних значень коваріаційної матриці початкових даних. Іноді метод головних компонент називають перетворенням Карунена-Лоева [338].

Перш ніж детально розглянути метод головних компонент, нагадаємо декілька спеціальних означень із галузі математичної статистики, що використовують при його застосуванні.

Матриця даних $\mathbf{X} = \{\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_m\}^T$; кожен рядок – вектор попередньо оброблених даних (центрованих і правильно нормованих), число рядків – m (кількість векторів даних, співпадає з величиною експериментальної вибірки), число стовпців – n (вимірність простору даних, співпадає із числом параметрів, що вимірюються для кожного члена вибірки);

Матриця навантажень $\mathbf{P} = \{\mathbf{a}_1, \mathbf{a}_2, \dots, \mathbf{a}_k\}$; кожен стовпець – вектор головних компонент, число рядків – n (вимірність простору даних), число стовпців – k (кількість векторів головних компонент, вибраних для проектування);

Матриця проєкцій $\mathbf{T} = [t_{ij}]$; $t_{ij} = (\mathbf{x}_i, \mathbf{a}_j)$ кожен рядок – проєкція вектора даних на k головних компонент; число рядків – m (кількість векторів даних), число стовпців – k (кількість векторів головних компонент, вибраних для проектування);

Задача аналізу головних компонент, має, як мінімум, три базові версії:

- апроксимувати дані лінійними багатовидами меншої розмірності;

- знайти підпростори меншої розмірності, такі, що ортогональні проєкції даних в ці підпростори мають максимальну дисперсію;

- для даної багатовимірної випадкової величини побудувати таке ортогональне перетворення координат, що в результаті кореляції між окремими координатами перетворюються в нуль. Перші дві версії оперують скінченною множиною даних. Вони еквівалентні і не використовують жодної гіпотези щодо статистичного походження даних. Третя версія оперує випадковими величинами.

Скінченні множини з'являються тут як вибірки з даного розподілу, а розв'язки двох перших задач – як наближення до «дійсного» перетворення Карунена-Лоева.

Метод головних компонент починався із задачі найкращої апроксимації кінцевої множини точок прямими і площинами (рис. 1.1).

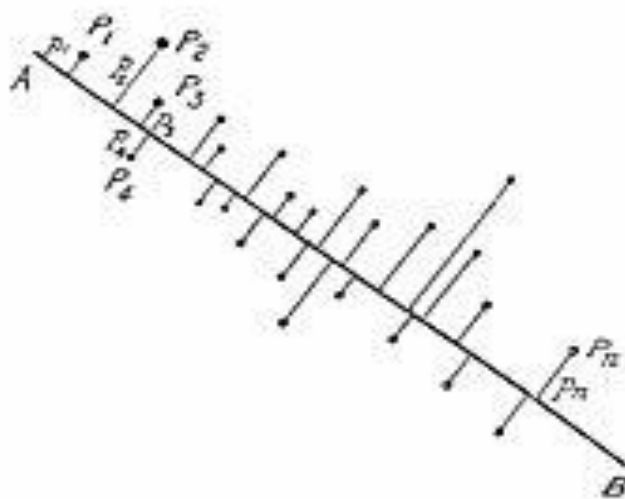


Рис. 1.1. Ілюстрація до знаменитої роботи К. Пірсона: дані точки P_i на площині, p_i – відстань від P_i до прямої АВ. Шукається пряма АВ, що мінімізує суму $\sum_i p_i^2$

У більш загальному вигляді задача ставиться наступним чином. Припустимо, що у нас є скінченна множина векторів $\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_m \in \mathbf{R}^n$ (набір

вимірних і спеціальним чином оброблених параметрів). Тоді необхідно для кожного $k = 0, 1, \dots, (n-1)$, серед всіх k -вимірних лінійних багатovidів у \mathbf{R}^n , знайти такий $\mathbf{L}_k \subset \mathbf{R}^n$, щоб сума квадратів відхилень \mathbf{x}_i від \mathbf{L}_k була мінімальна:

$$\sum_{i=1}^m \text{dist}^2(\mathbf{x}_i, \mathbf{L}_k) \rightarrow \min$$

де $\text{dist}(\mathbf{x}_i, \mathbf{L}_k)$ - евклідова відстань від точки до лінійного багатovidу.

Будь-який k -вимірний лінійний багатovid \mathbf{R}^n може бути задано як множину лінійних комбінацій

$$\mathbf{L}_k = \{\mathbf{a}_0 + \beta_1 \mathbf{a}_1 + \dots + \beta_k \mathbf{a}_k \mid \beta_i \in \mathbf{R}\},$$

де параметри β_i пробігають дійсну пряму \mathbf{R} , $\mathbf{a}_0 \in \mathbf{R}^n$, а $\{\mathbf{a}_1, \dots, \mathbf{a}_k\} \subset \mathbf{R}^n$ – ортонормований набір векторів.

$$\text{dist}^2(\mathbf{x}_i, \mathbf{L}_k) = \left\| \mathbf{x}_i - \mathbf{a}_0 - \sum_{j=1}^k \mathbf{a}_j (\mathbf{a}_j, \mathbf{x}_i - \mathbf{a}_0) \right\|^2,$$

де $\|-\|$ евклідова норма, $(\mathbf{a}_j, \mathbf{x}_i)$ – евклідов скалярний добуток, або в координатній формі:

$$\text{dist}^2(x_i, L_k) = \sum_{l=1}^n \left(x_{il} - a_{0l} - \sum_{j=1}^k a_{jl} \sum_{q=1}^n a_{jq} (x_{iq} - a_{0q}) \right)^2.$$

Розв'язок задачі апроксимації для $k = 0, 1, \dots, (n-1)$ визначається набором вкладених лінійних багатovidів $\mathbf{L}_0 \subset \mathbf{L}_1 \subset \dots \subset \mathbf{L}_{n-1}$, \mathbf{L}_k – див. (1.2). Ці лінійні багатovidи визначаються ортонормованим набором векторів $\{\mathbf{a}_1, \dots, \mathbf{a}_{n-1}\}$ (векторами головних компонент) та вектором \mathbf{a}_0 . Вектор \mathbf{a}_0 знаходиться, як розв'язок задачі мінімізації для \mathbf{L}_0 :

$$\mathbf{a}_0 = \underset{\mathbf{a}_0 \in \mathbf{R}^n}{\text{argmin}} \left(\sum_{i=1}^m \text{dist}^2(\mathbf{x}_i, \mathbf{L}_0) \right)$$

тобто

$$\mathbf{a}_0 = \underset{\mathbf{a}_0 \in \mathbf{R}^n}{\text{argmin}} \left(\sum_{i=1}^m \|\mathbf{x}_i - \mathbf{a}_0\|^2 \right)$$

Цей розв'язок є не чим іншим як вибірковим середнім:

$$\mathbf{a}_0 = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \mathbf{x}_i = \bar{\mathbf{X}}.$$

Вектори головних компонент можуть бути знайдені як розв'язки однотипних задач оптимізації:

1) централізуємо дані (віднімаємо середнє): $\mathbf{x}_i := \mathbf{x}_i - \bar{\mathbf{X}}$.

$$\text{Тепер } \sum_{i=1}^m \mathbf{x}_i = 0;$$

2) знаходимо першу головну компоненту як розв'язок задачі;

$$\mathbf{a}_1 = \operatorname{argmin}_{\|\mathbf{a}_1\|=1} \left(\sum_{i=1}^m \|\mathbf{x}_i - \mathbf{a}_1(\mathbf{a}_1, \mathbf{x}_i)\|^2 \right).$$

Якщо розв'язок не єдиний, то вибираємо один із них:

3) віднімаємо з даних проекцію на першу головну компоненту:

$$\mathbf{x}_i := \mathbf{x}_i - \mathbf{a}_1(\mathbf{a}_1, \mathbf{x}_i);$$

4) знаходимо другу головну компоненту як розв'язок задачі

$$\mathbf{a}_2 = \operatorname{argmin}_{\|\mathbf{a}_2\|=1} \left(\sum_{i=1}^m \|\mathbf{x}_i - \mathbf{a}_2(\mathbf{a}_2, \mathbf{x}_i)\|^2 \right).$$

Якщо розв'язок не єдиний, то вибираємо один із них.

2k-1) Віднімаємо проекцію на $(k-1)$ -у головну компоненту (нагадаємо, що проекції на попередні $(k-2)$ головні компоненти вже відняли):

$$\mathbf{x}_i := \mathbf{x}_i - \mathbf{a}_{k-1}(\mathbf{a}_{k-1}, \mathbf{x}_i);$$

2k) знаходимо k -у головну компоненту як розв'язок задачі:

$$\mathbf{a}_k = \operatorname{argmin}_{\|\mathbf{a}_k\|=1} \left(\sum_{i=1}^m \|\mathbf{x}_i - \mathbf{a}_k(\mathbf{a}_k, \mathbf{x}_i)\|^2 \right).$$

Якщо розв'язок не єдиний, то вибираємо один із них.

На кожному підготовчому кроці $(2k-1)$ віднімаємо проекцію на попередню головну компоненту. Знайдені вектори $\{\mathbf{a}_1, \dots, \mathbf{a}_{n-1}\}$ є ортонормованими просто в результаті розв'язку описаної задачі оптимізації, проте, щоб не дати помилкам обчислення порушити взаємну ортогональність векторів

головних компонент, можна включати $\mathbf{a}_k \perp \{\mathbf{a}_1, \dots, \mathbf{a}_{n-1}\}$ до умови задачі оптимізації.

Неоднозначність у визначенні \mathbf{a}_k крім тривіального вибору знаку (\mathbf{a}_k та $-\mathbf{a}_k$ вирішують ту ж саму задачу) може бути більш суттєвою і виходити, наприклад, з умов симетрії даних.

Розглянемо тепер задачу знаходження ортогональних проєкцій векторів з найбільшою дисперсією.

Нехай ми маємо центрований набір векторів даних $\mathbf{x}_i \in \mathbf{R}^n$ ($i = 1, \dots, m$) (середнє арифметичне значення \mathbf{x}_i рівне нулю). Задача – знайти таке ортогональне перетворення в нову систему координат, для якого справджувалися б наступні умови:

- вибіркова дисперсія даних уздовж першої координати максимальна (цю координату називають першою головною компонентою);
- вибіркова дисперсія даних уздовж другої координати максимальна за умови ортогональності першій координаті (друга головна компонента);
- вибіркова дисперсія даних уздовж значень k -ої координати максимальна за умови ортогональності першим $k-1$ координатам;

Вибіркова дисперсія даних уздовж напрямку, заданого нормованим вектором \mathbf{a}_k , це

$$S_m^2[(\mathbf{X}, \mathbf{a}_k)] = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \left(\sum_{j=1}^n x_{ij} a_{kj} \right)^2$$

(оскільки дані центровані, вибіркова дисперсія тут співпадає з середнім квадратом відхилення від нуля).

Формально, система координат, що задовольняє вказаним вище умовам, визначається ортонормованим базисом $\{\mathbf{a}_1, \dots, \mathbf{a}_n\}$, $\mathbf{a}_k \in \mathbf{R}^n$, компоненти якого знаходять послідовно у такій процедурі.

Знайдемо вектор \mathbf{a}_1 – першу головну компоненту, що є розв'язком задачі:

- $\mathbf{a}_1 = \operatorname{argmax}_{\|\mathbf{a}_1\|=1} S_m^2[(\mathbf{X}, \mathbf{a}_1)];$

Якщо розв'язок не єдиний, то вибираємо один з них.

- Віднімаємо з даних проекцію на першу головну компоненту:

$$\mathbf{x}_i := \mathbf{x}_i - \mathbf{a}_1(\mathbf{a}_1, \mathbf{x}_i); \text{ в результаті } \mathbf{x}_i \perp \mathbf{a}_1;$$

- знаходимо другу головну компоненту як розв'язок задачі

$$\mathbf{a}_2 = \operatorname{argmax}_{\|\mathbf{a}_2\|=1} S_m^2[(\mathbf{X}, \mathbf{a}_2)].$$

Якщо розв'язок не єдиний, то вибираємо один з них.

- Віднімаємо проекцію на $(k-1)$ -у головну компоненту (нагадаємо, що проекції на попередні $k-2$ головні компоненти вже відняли):

$$\mathbf{x}_i := \mathbf{x}_i - \mathbf{a}_{k-1}(\mathbf{a}_{k-1}, \mathbf{x}_i); \text{ в результаті } \mathbf{x}_i \perp \mathbf{a}_l, (l = 1, \dots, k-1);$$

- знаходимо k -у головну компоненту як розв'язок задачі

$$\mathbf{a}_k = \operatorname{argmax}_{\|\mathbf{a}_k\|=1} S_m^2[(\mathbf{X}, \mathbf{a}_k)].$$

Якщо розв'язок не єдиний, то вибираємо один з них.

Фактично, як і для задачі апроксимації, на кожному кроці вирішується задача про першу головну компоненту для даних, із яких відняли проекції на всі раніше знайдені головні компоненти. При великій кількості ітерацій (велика вимірність, багато головних компонент) відхилення від ортогональності накопичуються, і може знадобитись спеціальна корекція алгоритму.

Розв'язок задачі про найкращу апроксимацію дає ту ж множину розв'язків рішень $\{\mathbf{a}_i\}$, що і пошук ортогональних проекцій з найбільшою дисперсією, з дуже простої причини: $\|\mathbf{x}_i - \mathbf{a}_k(\mathbf{a}_k, \mathbf{x}_i)\|^2 = \|\mathbf{x}_i\|^2 - (\mathbf{a}_k, \mathbf{x}_i)^2$, і перший доданок не залежить від \mathbf{a}_k . Єдине доповнення до задачі про апроксимацію полягає у тому, що з'являється остання головна компонента \mathbf{a}_n .

Далі розглянемо задачу про декорелююче перетворення координат. Для заданої n -вимірної випадкової змінної \mathbf{X} необхідно знайти такий ортонормований базис $\{\mathbf{a}_1, \dots, \mathbf{a}_n\}$, в якому коефіцієнт кореляції між різними координатами дорівнює нулю. Після переходу до такого базису будемо мати:

$$\text{cov}(X_i, X_j) = 0 \text{ для } i \neq j.$$

Тут $\text{cov}(X_i, X_j) = E[(X_i - \bar{X}_i)(X_j - \bar{X}_j)]$ - коваріація.

Задача вирішується діагоналізацією коваріаційної матриці або вибіркової коваріаційної матриці. Емпірична або вибіркова коваріаційна матриця, це

$$\mathbf{C} = [c_{ij}], \quad c_{ij} = \frac{1}{m} \sum_{l=1}^m (x_{li} - \bar{X}_i)(x_{lj} - \bar{X}_j)$$

Коваріаційна матриця багатовимірної випадкової змінної \mathbf{X} , це

$$\mathbf{\Sigma} = [\sigma_{ij}], \quad \sigma_{ij} = \text{cov}(X_i, X_j) = E[(X_i - \bar{X}_i)(X_j - \bar{X}_j)].$$

Вектори головних компонент для задач про найкращу апроксимацію і про пошук ортогональних проєкцій з найбільшою дисперсією – це ортонормований набір $\{\mathbf{a}_1, \dots, \mathbf{a}_n\}$ власних векторів емпіричної коваріаційної матриці \mathbf{C} , розташованих у порядку зменшення власних значень λ : $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \dots \geq \lambda_n \geq 0$. Ці вектори служать оцінкою для власних векторів коваріаційної матриці $\text{cov}(X_i, X_j)$. У базисі з власних векторів коваріаційної матриці вона, звичайно, діагональна, і в цьому базисі коефіцієнт кореляції між різними координатами дорівнює нулю.

Якщо спектр коваріаційної матриці вироджений, то обирають довільний ортонормований базис власних векторів. Він існує завжди, а власні числа коваріаційної матриці завжди дійсні і невід'ємні.

Математичний зміст методу головних компонент – це *спектральне розвинення* коваріаційної матриці \mathbf{C} , тобто представлення простору даних у вигляді суми взаємно ортогональних власних підпросторів \mathbf{C} , а самої матриці \mathbf{C} – у вигляді лінійної комбінації ортогональних проєкцій на ці підпростори з коефіцієнтами λ_i . Якщо $\mathbf{X} = \{\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_m\}^T$ – матриця, складена з векторів-рядків

центрованих даних, то $\mathbf{C} = \mathbf{X}^T \mathbf{X}$, власні числа і власні вектори \mathbf{C} співпадають з сингулярними числами і векторами матриці даних \mathbf{X} (за визначенням), і задача про спектральне розв'язання коваріаційної матриці \mathbf{C} перетворюється на задачу про сингулярне розв'язання матриці даних \mathbf{X} .

1.7.2. Критерії значимості факторів. Матриця \mathbf{A} перетворення даних до головних компонент будується з векторів головних компонент: $\mathbf{A} = \{\mathbf{a}_1, \dots, \mathbf{a}_m\}^T$. Тут \mathbf{a}_i – ортонормовані вектори-стовпці головних компонент, розташовані в порядку зменшення власних значень, верхній індекс T означає транспонування. Матриця \mathbf{A} є ортогональною: $\mathbf{A}\mathbf{A}^T = \mathbf{1}$.

Після перетворення велика частина варіації даних буде зосереджена в перших координатах, що дає можливість відкинути ті, що лишилися, і розглянути простір зменшеної вимірності.

Якщо дані центровані: $\bar{\mathbf{X}} = 0$, то при заміні векторів даних \mathbf{x}_i їхньою проекцією на перші k головних компонент $\mathbf{x}_i \mapsto \sum_{j=1}^k \mathbf{a}_j(\mathbf{a}_j, \mathbf{x}_i)$. вноситься середній квадрат похибки з розрахунку на один вектор даних:

$$\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \left\| \mathbf{x}_i - \sum_{j=1}^k \mathbf{a}_j(\mathbf{a}_j, \mathbf{x}_i) \right\|^2 = \sum_{l=k+1}^n \lambda_l$$

де $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \dots \geq \lambda_n \geq 0$ – власні значення емпіричної коваріаційної матриці \mathbf{C} , розташовані в порядку зменшення, із врахуванням кратності.

Ця величина називається залишковою дисперсією.

Величина:

$$\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \left\| \sum_{j=1}^k \mathbf{a}_j(\mathbf{a}_j, \mathbf{x}_i) \right\|^2 = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^k (\mathbf{a}_j, \mathbf{x}_i)^2 = \sum_{l=1}^k \lambda_l$$

називається поясненою дисперсією. Їх сума дорівнює вибірковій дисперсії. Квадрат відносної похибки – це відношення залишкової дисперсії до вибіркової дисперсії (тобто частка непоясненої дисперсії):

$$\delta_k^2 = \frac{\lambda_{k+1} + \lambda_{k+2} + \dots + \lambda_n}{\lambda_1 + \lambda_2 + \dots + \lambda_n}.$$

За відносною похибкою δ_k оцінюється застосовність методу головних компонент з проектуванням на перші k компонент.

У більшості обчислювальних алгоритмів власні числа λ_i із відповідними власними векторами – головними компонентами \mathbf{a}_i обчислюються у порядку «від великих λ_i до менших». Для обчислення δ_k досить обчислити перші k власних чисел і слід емпіричної коваріаційної матриці \mathbf{C} , $\text{tr}\mathbf{C}$ (суму діагональних елементів \mathbf{C} , тобто дисперсій по осях). Тоді

$$\delta_k^2 = \frac{1}{\text{tr}\mathbf{C}} \left(\text{tr}\mathbf{C} - \sum_{i=1}^k \lambda_i \right).$$

Як тільки отримана інформація про те, скільки дисперсії виділив кожний фактор, можемо повернутися до питання про те, скільки факторів слід залишити. Як було сказано вище, за своєю природою це рішення не є однозначним. Проте є деякі загальнозживані рекомендації, і на практиці дотримання їх дає найкращі результати.

Критерій Кайзера. При застосуванні цього методу відбираються тільки фактори із власними значеннями більшими за 1 (всі змінні нормовано на одиничну дисперсію). По суті, це означає, що якщо фактор не виділяє дисперсію, еквівалентну, принаймні, дисперсії однієї змінної, то він не враховується. Цей критерій запропонований Кайзером, і є, ймовірно, на теперішній момент найбільш поширеним.

Критерій кам'янистого осипу. *Критерій кам'янистого осипу* є графічним методом, вперше запропонованим Кеттелем. Тут власні значення представляються у вигляді простого графіка (рис. 1.2).

Кеттель запропонував знайти таке місце на графіку, де зменшення власних значень зліва направо максимально сповільнюється. Передбачається, що праворуч від цієї точки знаходиться тільки "факторіальний осип". "Осип" є геологічним терміном, що позначає уламки гірських порід, що скупчуються

в нижній частині скелястого схилу. Відповідно до цього критерію в прикладі, що зображено на рис. 1.2, можна залишити 2 або 3 фактори.



Рис. 1.2. Графік власних значень

Обидва критерії детально вивчалися. Теоретично, можна обчислити їх характеристики шляхом генерації випадкових даних для конкретного числа факторів. Тоді можна побачити, чи виявлено за допомогою даного критерію достатньо точно число суттєвих факторів, чи ні. З використанням цього загального методу перший критерій (*критерій Кайзера*) іноді залишає занадто багато факторів, тоді як другий критерій (*критерій кам'янистого осипу*) іноді залишає занадто мало факторів; проте обидва критерії цілком придатні за нормальних умов, коли є відносно невелике число факторів і багато змінних. Тому звичайно досліджується декілька рішень з більшим або меншим числом факторів, і потім вибирається одне найбільш прийнятне.

1.7.3. Аналіз даних у просторі головних компонент. Факторний аналіз даних допускає зручну геометричну інтерпретацію. Нехай обрано k значимих факторів. Тоді ці фактори визначають k -вимірний підпростір у просторі даних \mathbf{R}^n . Кожний i -тий об'єкт дослідження може бути представлений в цьому підпросторі точкою, сукупність яких утворює множину, в якій можуть бути виділені компактні області об'єктів, близьких за сукупністю характеристик, що спостерігаються (рис. 1.3). При такому способі інтерпретації, виявлення закономірностей серед даних складного лінійного характеру зводиться до визначення правила класифікації об'єктів у підпросторі головних компонент. Це правило полягає в тому, що підпростір головних компонент розбивають на області, кожна з яких відповідає окремому класу об'єктів. Побудований таким чином простір називається простором ознак, а межі між областями належності до кожного із класів — вирішальним правилом класифікації. Добра кластеризація об'єктів у просторі ознак підтверджує, що експериментальна вибірка складається із об'єктів, що належать класам, якісно відмінним по сукупності вимірних параметрів, при тому, що відмінність у значеннях окремих параметрів в різних класах не є очевидною.

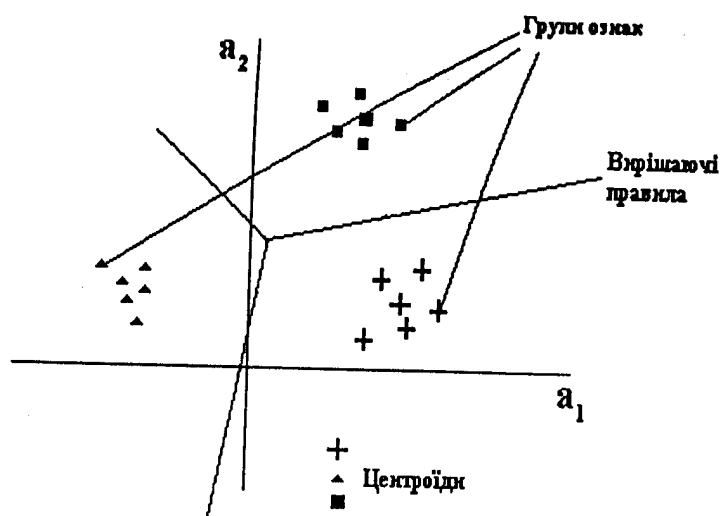


Рис. 1.3. Простір ознак для перших двох головних компонент.

1.7.4. Попереднє нормування даних. Попереднє нормування потрібне для обґрунтованого вибору метрики, в якій обчислюватиметься найкраща апроксимація даних, або шукатимуться напрями найбільшого розкиду (що є еквівалентним). Наприклад, якщо дані являють собою тривимірні вектори з «метрів, літрів і кілограмів», то при використанні стандартної евклідової відстані різниця в 1 м по першій координаті вноситиме той же внесок, що різниця в 1 л по другій, або в 1 кг по третій. Зазвичай системи одиниць, в яких представлені початкові дані, недостатньо точно відображають наші уявлення про природні масштаби по осях, і проводиться «обезвимірювання»: кожна координата ділиться на деякий масштаб, який визначається даними, метою їх обробки та процесами вимірювання і збору даних.

Існують три істотно різних стандартних підходи до такого нормування: на *одиничну дисперсію* по осях (масштаби по осях рівні середнім квадратичним відхиленням – після цього перетворення коваріаційна матриця співпадає з матрицею коефіцієнтів кореляції), на *рівну точність вимірювання* (масштаб по осі пропорційний точності вимірювання даної величини) та на *рівні вимоги* у задачі (масштаб по осі визначається необхідною точністю прогнозу даної величини або допустимим її спотворенням – рівнем толерантності). На вибір попередньої обробки впливають змістовна постановка задачі, а також умови збору даних (наприклад, якщо колекція даних принципово не завершена і дані ще надходять, то нераціонально вибирати нормування строго на одиничну дисперсію, навіть якщо це відповідає змісту задачі, оскільки це припускає перенормування всіх даних після отримання нової порції; доцільніше обрати деякий масштаб, що грубо оцінює стандартне відхилення, і надалі його не міняти).

Метод головних компонент можна застосовувати завжди. Поширене твердження про те, що він застосовний лише до нормально розподілених даних (або для розподілів, близьких до нормальних), невірне. У початковому формулюванні К. Пірсона ставиться задача про апроксимацію кінцевої

множини даних і відсутня навіть гіпотеза про їх статистичне походження, не кажучи вже про розподіл.

Проте метод не завжди ефективно знижує вимірність при заданих обмеженнях на точність d_k . Прямі і площини не завжди забезпечують гарну апроксимацію. Наприклад, дані можуть досить точно відповідати деякій кривій, а ця крива може бути складно розташована в просторі даних. В цьому випадку метод головних компонент для прийнятної точності вимагатиме декілька компонент (замість однієї), або взагалі не дасть зниження вимірності при прийнятній точності. Для роботи з такими «кривими» головними компонентами винайдений метод головних багатовидів і різні версії нелінійного методу головних компонент. Більше неприємностей можуть доставити дані складної топології. Для їх апроксимації також винайдені різні методи, наприклад, *нейронний газ* або *топологічні граматики*. Якщо дані статистично породжені з розподілом, що сильно відрізняється від нормального, то для апроксимації розподілу корисно перейти від головних компонент до незалежних компонент, які вже не ортогональні в початковому скалярному добутку. Нарешті, для ізотропного розподілу (навіть нормального) замість еліпсоїда розсіяння отримуємо кулю, і зменшити вимірність методами апроксимації неможливо.

1.7.5. Метод головних компонент в аналізі ефективності терапії з використанням ентеросорбентів при ентеропатології новонароджених телят. Як зазначалося вище, при вивченні взаємовпливів різноманітних процесів, при їх одночасному протіканні, в медицині, біології та інших галузях широко використовують методи багатомірного імовірнісного аналізу, які дозволяють визначати приховані, неявні закономірності, що об'єктивно існують, але не піддаються безпосередньому спостереженню.

Можна сподіватися, що для багатьох цих задач ефективними є ознаки у вузькому розумінні, тобто такі, що можуть бути представлені як координати у скінченновимірному евклідовому просторі. Але сам вибір таких ознак не є

однозначним: існує ланцюг процедур їх формування, придатність яких в тій чи іншій ситуації суттєво залежить від специфічних особливостей проблеми. Розглянемо утворення вторинних ознак для аналізу впливу ентеросгелю та полісорбу на новонароджених телят, хворих на ентеропатологію, що базуються на розвиненні Карунена-Лоева (КЛ), та його модифікаціях.

Вхідними даними для аналізу методом головних компонент є всі 9900 біохімічних показників, представлених у попередніх підрозділах. З математичної точки зору вони представлені 20 векторами (чотири класи: здорові, хворі, ліковані ентеросгелем і ліковані полісорбом; по 5 дослідних тварин – екземплярів у кожному класі). Кожний вектор має 495 компонент – біохімічних показників.

Класичні ознаки Карунена-Лоева. Цей підхід безпосередньо використовує результати теореми КЛ. Ознаки отримуються проектуванням сигналу на власні вектори φ_k^0 кореляційної матриці G вибіркової множини $\{U\}$ векторів первинних даних, знайдені у відповідності з рівнянням:

$$G\varphi_k^0 = \lambda_k \varphi_k^0,$$

де λ_k – власні значення G . Кореляційна матриця в представленні КЛ є діагональною, тому координати $\{a_n^k\}$ вектора U_n у просторі ознак L , натягнутому на базисні вектори $\{\varphi_k^0\}_0^K$, є некорельованими випадковими величинами, а середньоквадратична похибка для K -вимірної проекції випадкового процесу є мінімальною для довільного заданого K .

Спочатку проводимо попереднє нормування, тобто робимо кожний показник безрозмірним. Для цього нормуємо кожний показник на його середнє значення по класам і екземплярам.

При проведенні аналізу вхідних даних методом Карунена-Лоева (позначимо його умовно K -Л 1) отримуємо наступні власні значення кореляційної матриці (табл. 1.38). Матричні елементи знаходимо за формулою:

$$G_{kl} = \left\langle \left({}^k A_i^j - \overline{{}^k A} \right) \left({}^k A_i^j - \overline{{}^l A} \right) \right\rangle$$

потім кожний нормуємо на їх суму цих власних значень.

Таблиця 1.38.

Власні значення кореляційної матриці, нормовані на їх суму

A	A2	A3	A4	A5
1				
0,43	0,17	0,10	0,08	0,06

З табл. 1.38 видно, що доцільно розглядати лише перші дві головні компоненти : A1 та A2, так як вони містять у собі 60 % дисперсії вхідних даних, а наступна компонента A3 – лише 10 %.

З рис. 1.4. видно, що класи дуже добре розділилися, найбільшою відстанню від класу здорових тварин та лікованих є відстань до класу хворих. А якщо розглядати тільки компоненту A1, що містить майже 50 % сумарної дисперсії , то відстані між класами здорових, та лікованих різними препаратами тварин є малими порівняно з відстанню від цих класів до класу хворих тварин.

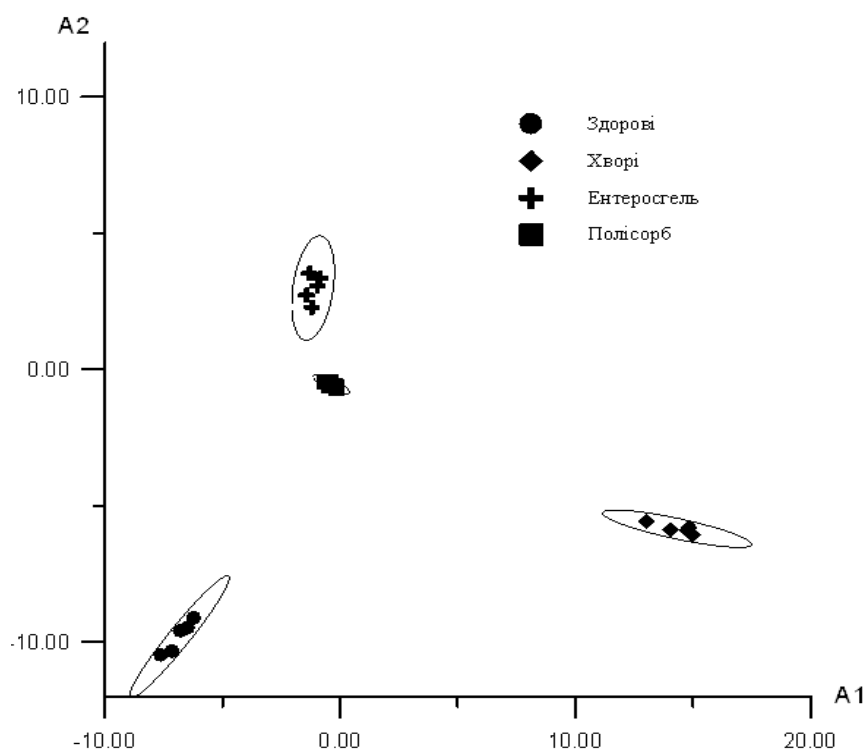


Рис. 1.4. Групування досліджуваних даних у просторі головних компонент, отриманих за допомогою метода К-Л 1.

Проведемо тепер аналіз вхідних даних, але попередньо нормованих на показники з класу здорових тварин, тим же методом Карунена-Лоева (умовно позначимо його К-Л 2). Знаходимо матричні елементи кореляційної матриці за формулою:

$$G_{kl} = \frac{\langle (k A_i^j - \overline{k A}) (l A_i^j - \overline{l A}) \rangle}{\sqrt{\delta_k \delta_l}}$$

Власні значення кореляційної матриці, також нормовані на їх суму, приведені в табл. 1.39.

З табл. 1.39 видно, що доцільно розглядати теж лише перші дві головні компоненти: А1 та А2, так як вони містять у собі 50 % дисперсії вхідних даних, а компонента А3 – лише 13 %.

Таблиця 1.39.

Власні значення кореляційної матриці, нормовані на їх суму

A1	A2	A3	A4	A5
0,33	0,17	0,13	0,06	0,06

З рис. 1.5 видно, що найбільшою відстанню від класу здорових тварин та лікованих є відстань до класу хворих. А відстані між класами здорових та лікованими різними препаратами тварин є малими порівняно з відстанню від цих класів до класу хворих тварин.

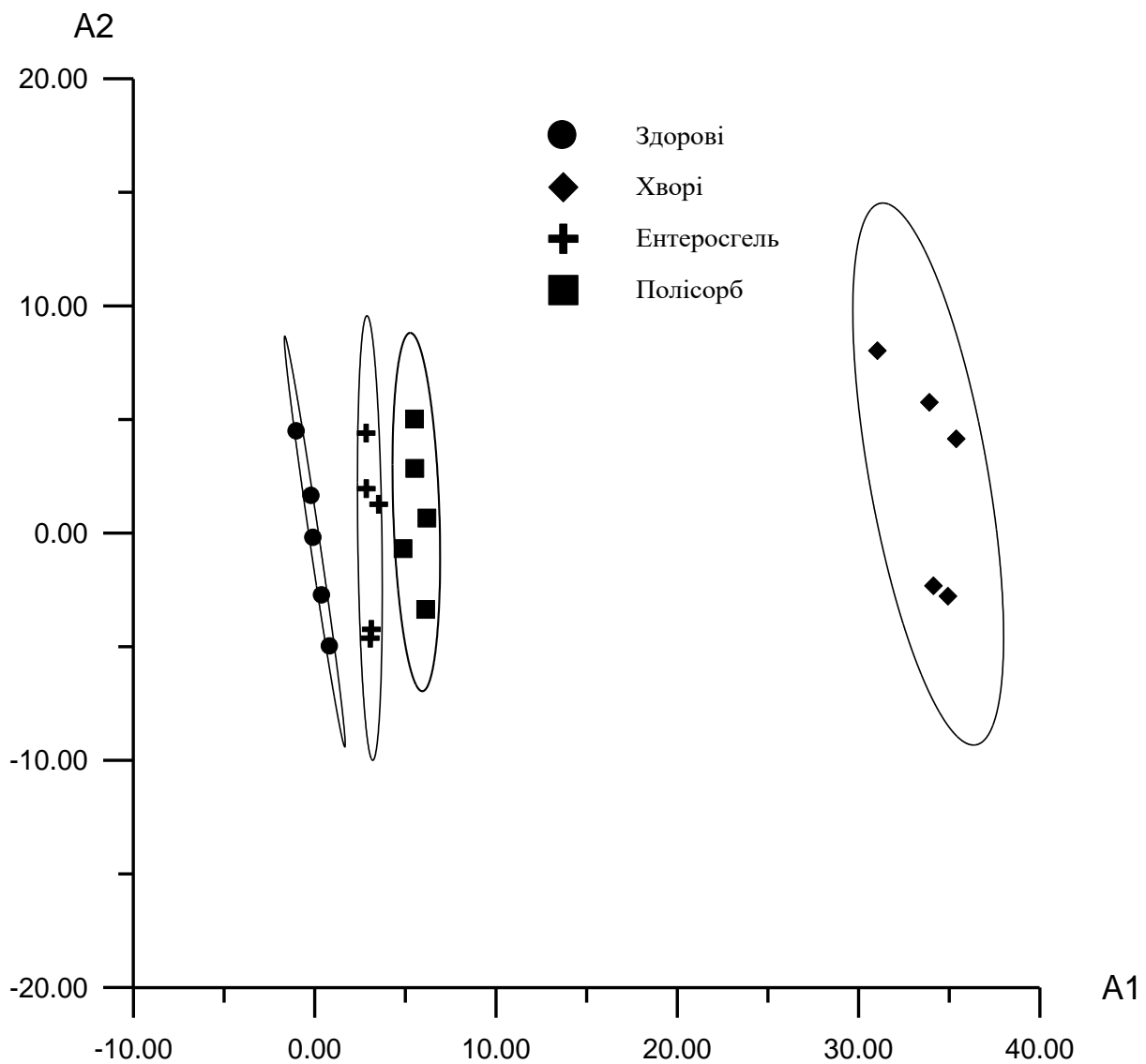


Рис. 1.5. Групування досліджуваних даних у просторі головних компонент, отриманих за допомогою метода К-Л. 2

Розрахунки за допомогою першого К-Л.1 і другого методів К-Л.2 дають хороший розподіл на класи здорових, хворих та лікованих тварин. Але в другому випадку, ліковані тварини знаходяться дуже близько до класу здорових тварин як за компонентами А1, так і А2, порівняно з відстанню до класу хворих тварин. Це свідчить про ефективність застосування ентеросгелю і полісорбу МП при лікуванні телят, хворих на ентеропатологію.

Методом головних компонент також було виявлено найбільш інформативні біохімічні показники, за допомогою яких можна проводити аналіз ступеня одужання хворих телят. За допомогою факторного аналізу на

великому обсязі статистичного матеріалу (9900 біохімічних показників) було показано, що аналіз можна проводити по 20–30 біохімічних показниках, замість 495.

ЗАКЛЮЧЕННЯ ДО ГЛАВИ I

Ентеропатологія новонароджених телят – поширене захворювання, що наносить значні економічні збитки тваринництву України. Причина виникнення цього захворювання – поліетіологічна: гіпоавітамінози тільних корів, недостатня і неповноцінна годівля, порушення умов утримання тощо. Це призводить до утворення неповноцінного молозива, годівля новонароджених телят викликає розлади травлення і наступну загибель. У деяких господарствах гине від аліментарної диспепсії до 50 % новонароджених телят.

Профілактика ентеропатології та лікування хворих телят залишаються актуальними, незважаючи на вивченість молекулярних механізмів патогенезу захворювання та ряд досягнень у засобах їх корекції [344].

Згідно із сучасними уявленнями провідну роль у патогенезі багатьох хвороб людини та тварин відіграє інтенсифікація процесів ПОЛ і порушення функціонування системи АОЗ. Багатьма дослідниками відмічається універсальність вільнорадикальних патологій [2, 145, 272, 273].

Початковим етапом патологічних процесів є дисбаланс окиснювально-антиоксидантної системи. Існує думка, що захворювання шлунково-кишкового тракту новонародженого молодняку, що супроводжується діареєю, також пов'язане з порушенням цих процесів. Встановлено, що в організмі хворих тварин за зазначених умов розвивається стан гострого метаболічного ацидозу, змінюється співвідношення та рівень електролітів у крові, відмічається порушення основних ланок обміну білків, ліпідів та вуглеводів, порушується проникність клітинних мембран та регуляція обмінних процесів [2, 3, 10, 19, 35, 272].

Пошкодження мембран за умов активації ПОЛ пов'язане з вільним надходженням іонів Калію, Гідрогену, Кальцію у клітину через полярні

канали, що виникли внаслідок групування гідропероксидів ФЛ та їх латеральної дифузії. Поряд із цим, за умов активації ПОЛ спостерігається зміна фізико-хімічних властивостей ліпідної складової мембран, що обумовлено новим кількісним і якісним складом мембранних ліпідів. Так, індукція фермент-залежного ПОЛ у мікросомальних мембранах печінки супроводжується зменшенням частки ПНЖК, ФЕ, ФХ і загального вмісту ФЛ. Це призводить до зменшення рідинності мембран, що також змінює заряд мембранної поверхні, полярні та гідрофобні взаємодії, її спроможність з'язувати іони Кальцію [2, 19, 20, 272, 314].

Активація ПОЛ також впливає на білковий компонент мембран, що відбувається через окиснення сульфгідрильних груп білків, зміну фізико-хімічних характеристик ліпідного компонента мембран, що викликає порушення ліпід-білкових взаємодій. Окрім цього активація ПОЛ викликає також утворення поперечних зшивок у білках, що відбувається за участю карбонільних продуктів посиленого окиснення ліпідів та призводить до утворення кінцевих продуктів, а саме шифових основ [10, 21, 97, 112, 120, 121].

Продукти пероксидного окиснення також пошкоджують молекули ДНК, що відбувається, головним чином, шляхом утворення гідроксильованих основ – 8-гідрооксигуаніну, 8-гідрооксиаденіну та їх відщеплення від ДНК. Існують докази того, що ліпіди поряд з білками беруть участь в утворенні комплексу ДНК з мембранами і відіграють важливу роль в реплікації ДНК, впливають на її структуру, активність ДНК-полімераз та імунні процеси [160, 161, 163, 164].

За результатами проведених досліджень показано, що інтенсивність процесів ПОЛ у нативній крові та її компонентах у хворих на диспепсію телят істотно підвищується, а антиокисна активність ліпідів знижується. Збільшення вмісту продуктів ПОЛ (ДК і ТБК-активних продуктів) у крові та

її компонентах у хворих тварин може бути обумовлене утворенням токсичних продуктів (у першу чергу ліпідного походження), і включенням їх у кровоносну систему з наступною зміною загального гомеостазу організму.

Дослідження проникності еритроцитарних мембран, осмотичної резистентності еритроцитів та кислотної резистентності еритроцитів крові новонароджених здорових і хворих на диспепсію телят показали, що ці показники суттєво відрізняються. Так, проникність еритроцитарних мембран хворих на ентеропатологію новонароджених телят значно підвищується, а осмотична та кислотна резистентність еритроцитів крові знижується. Це свідчить про структурні зміни в еритроцитарних мембранах хворих тварин, які можуть бути пов'язані з вільнорадикальними процесами.

Відомо, що для нормальної життєдіяльності організму необхідне певне оптимальне співвідношення між споживанням Оксигену, інтенсивністю вільнорадикальних процесів та потужністю антиоксидантної системи. Дисбаланс цих процесів призводить до розвитку патології. У клітинах наявна система захисту від вільних радикалів – комплекс антиоксидантів, які знешкоджують вільні радикали, перетворюючи їх у стабільні молекули та блокують ланцюгово-циклічні реакції перекисного окиснення. До антиоксидантів належать каратиноїди, вітамін Е, відновлений глутатіон, трансферин, коензим Q. Про- та антиоксидантні властивості мають комплекси металів з хелативними лігандами [2, 120, 272, 274].

У живих організмах існують також спеціалізовані ферментні антиоксидантні системи представлені СОД, Кат і глутатіонзалежні пероксидази і трансферази [145, 255, 273, 274]. При вивченні активності СОД у крові та її компонентах новонароджених телят, хворих на диспепсію, спостерігаємо, що її активність, в порівнянні із здоровими, знижується більше ніж у 2 рази. Це свідчить про досить високу тяжкість хвороби і неможливість СОД виступати в ролі компенсатора для супероксидного

аніон-радикалу. На фоні суттєвого зниження активності СОД активність Кат значно підвищується і поряд з цим відбувається зниження вмісту SH-груп, що також свідчить про високу тяжкість порушення метаболізму під час диспепсії у новонароджених телят.

Таким чином, аналіз стану окиснювально-антиоксидантної системи у хворих на диспепсію новонароджених телят свідчить, що поряд із активацією процесів окиснення ліпідів, накопиченням продуктів пероксидації і пошкодженням клітинних мембран пригнічуються системи АОЗ. У результаті в організмі проявляється цитотоксичний ефект. Хронізація хвороби, тяжкий її перебіг стимулюють ланцюгово-циклічні процеси ліпідорадикального токсикозу з утворенням гідропероксидів ліпідів, яким характерна особливо сильна пошкоджуюча дія. Накопичення токсикантів, порушення структурно-функціонального стану клітинних мембран під час диспепсії новонароджених телят супроводжується закономірними змінами обміну речовин і запальними процесами, передусім у тканинах кишечника та печінки. Зокрема, в печінці тварин розвиваються дистрофічні процеси, які ще отримали назву гепатогастроентерального синдрому, за якого спостерігається функціональна недостатність гепатоцитів, явища цитолізу та холестазу [27, 47, 57, 150–153, 155, 157, 196, 233, 337, 345].

Аналіз співвідношення основних класів ліпідів у крові телят показав, що при захворюваннях на диспепсію у плазмі, сироватці та клітинах крові зменшується вміст ФЛ. Такі зміни можна пояснити лише зменшенням кількості формених елементів та ліпопротеїнів крові, оскільки вміст ФЛ у мембранних структурах достатньо стабільний. Загалом, рівень ФЛ у цільній крові хворих телят зменшився в 1,13 раза порівняно із цільною кров'ю здорових телят. Ентеросорбенти вирівнювали вміст ФЛ крові хворих телят до рівня тварин контрольної групи. За дії різних чинників пошкодження мембран пов'язане із змінами вмісту одного з її основних структурних

компонентів – ФЛ. Відомо, що участь ФХ у підтриманні мембранної цілісності клітин і репарації є життєво важливою для ряду біологічних процесів. До них належать передача інформаційного потоку в межах клітин від ДНК до РНК і білків в трансдукції сигналів від рецепторів. Вміст ФХ суттєво впливає на плинність мембран, а підвищення його вмісту призводить до розрідження клітинних мембран. Зменшення плинності і порушення цілісності мембран, так само як порушення механізмів їх репарації, пов'язане з розвитком численних патологій, включаючи хвороби печінки, неврологічні хвороби, онкологічні захворювання, а також розлади травлення [158–161, 163, 164].

Згідно отриманих нами даних зменшення частки ФЛ у сироватці та формених елементах крові хворих телят відбувається за рахунок збільшення частки ТАГ та ВЖК.

У цільній крові хворих телят виявлено у 1,47 раза більший вміст ТАГ, причому зростання цього показника відбувалося за рахунок ТАГ еритроцитів і лейкоцитів, тоді як у плазмі крові їх вміст зменшився. Таким чином, у хворих телят посилюється накопичення резервних ліпідів у формених елементах крові, а надходження ТАГ у кров у складі ліпопротеїнів зменшується, що узгоджується з більшим вмістом ТАГ у печінці хворих телят. Таким чином, одним з аспектів порушення функції печінки при диспепсії телят є зменшення синтезу ЛПДНЩ, тобто трансформації ліпідів для задоволення потреб усього організму. Про порушення обміну ліпопротеїнів свідчить й менший вміст у плазмі та сироватці крові хворих телят ФЛ, які є структурними елементами мембран ліпопротеїнів. Вміст ФЛ в усіх типах мембран, у т. ч. й в ліпопротеїнових, значно стабільніший, ніж вміст ТАГ. Тому, за вмістом ФЛ можна зробити висновок про кількісні зміни ліпопротеїнів у крові.

Триацилгліцероли сироватки крові мають декілька джерел походження. Це ТАГ ресинтезовані у кишечнику і транспортовані ХМ і ТАГ ЛПДНЩ, які синтезуються печінкою з ВЖК крові. Крім того, частина ЖК утворюється безпосередньо у печінці. Таким чином, для синтезу ТАГ печінка використовує, значним чином, ВЖК плазми крові. Згідно наших досліджень, у плазмі крові хворих на диспепсію телят зростає вміст ВЖК, що свідчить про недостатньо ефективне функціонування печінки. Вільні жирні кислоти плазми крові походять із ТАГ жирової тканини. Зростання їх концентрації свідчить про негативний енергетичний баланс у хворих телят, що може бути наслідком гіршого засвоєння ліпідів молозива у травному каналі. Отже, організм хворих телят незадовільно забезпечений енергією внаслідок чого у кров виводяться ВЖК, але печінка не здатна засвоїти ці ЖК і вони накопичуються у крові не виконуючи у повному обсязі своєї енергетичної функції.

Згідно отриманих нами результатів, при захворюванні новонароджених телят на диспепсію у формених елементах крові, на відміну від плазми, відмічається тенденція до збільшення вмісту ВЖК, кількість яких зростала в еритроцитах удвічі, а у лейкоцитах — у три рази. Оскільки формені елементи крові незначно використовують ЖК в енергетичних процесах, збільшення їх вмісту в цих клітинах можна пояснити деструкцією складних ліпідів та вивільненням для енергетичних процесів гліцеролу, про що свідчить менший вміст в еритроцитах і лейкоцитах хворих телят ТАГ. Як відомо, ВЖК у клітинах не накопичуються у великих кількостях. Ці сполуки у вільному стані можуть викликати деструкцію клітини, тому вони вивільнюються з складних ліпідів для негайного подальшого метаболізму. Збільшення вмісту ВЖК у клітинах, у т. ч. в еритроцитах та лейкоцитах, свідчить про порушення обміну речовин у них.

Після лікування новонароджених телят, хворих на диспепсію, з використанням ентеросгелю чи полісорбу відбувається стабілізація ліпідного складу крові та її компонентів. Таким чином, досліджувані ентеросорбенти не лише сорбують у кишечнику токсичні речовини, а й стимулюють травлення у цілому й покращують засвоєння ліпідів корму.

Ми акцентували увагу на універсальній ролі вільних радикалів і ПОЛ у перебігу патологічних процесів. За патологічних станів організму вільні радикали (супероксид-іон-радикал, пергідроксид радикал, синглетний кисень, пероксид гідрогену, гідроксид-радикал, монооксидазоту-радикал, пероксинітрит) в першу чергу реагують з НЕЖК (лінолевою, олеїною, арахідоною тощо) і ФЛ клітинних мембран. Внаслідок такої взаємодії утворюються токсичні речовини (альдегіди, кетони, епоксиди, гідропероксили ліпідів), а також ліпідні радикали: алкоксил-радикал, пероксид-радикал та інші продукти ПОЛ.

Отримані нами експериментальні дані також свідчать, що поряд з активацією ПОЛ у хворих на диспепсію телят спостерігається перерозподіл ВЖК за ступенем насиченості. Встановлено збільшення вмісту НЖК (пальмітинової, стеаринової, ізопальмітинової тощо) та зниження рівня МНЖК і ПНЖК (арахідонової, ейкозатрієнової, докозапентаєнової). Таким чином, збільшується коефіцієнт насиченості. Ці процеси можуть викликати зміни в біологічних мембранах: збільшення проникності для молекул та іонів, зростання в'язкості ліпідного бішару і появу на поверхні мембран негативно заряджених хімічних груп, що спричиняє розлади у функціонуванні багатьох мембранних ферментів [144, 163].

У складі ліпідів еритроцитів хворих телят виявлено більше пальмітинової та стеаринової кислот, тоді як кількість лінолевої, ліноленої, докозапентаєнової та докозагексаєнової кислот зменшувалася. Разом з тим, в еритроцитах хворих телят зростав вміст арахідонової, ейкозатриєнової та

докозатриєнової кислот, що, очевидно, викликано необхідністю компенсації зниження вмісту інших ПНЖК. У ліпідах еритроцитів здорових телят коефіцієнт насиченості ЖК в ліпідах еритроцитів крові здорових телят становив 0,67, а у хворих – 1,38.

Зміни жирнокислотного складу ліпідів лейкоцитів хворих телят мали свої особливості. Хоча у них, як і в еритроцитах, зростала вміст пальмітинової кислоти, а стеаринової кислоти в лейкоцитах хворих телят – зменшувався. Разом із тим, у них в 1,6 раза зменшився вміст олеїнової кислоти, а вміст лінолевої кислоти не змінився. Ще однією особливістю жирнокислотного складу лейкоцитів хворих телят було зменшення у них арахідонової, ейкозатриєнової, докозатриєнової, докозапентаєнової та докозагексаєнової кислот. Загальний вміст НЖК у ліпідах, екстрагованих із лейкоцитів крові, здорових телят становив 38,43 %, а у крові хворих – 48,98. Особливо значні відмінності виявлено у жирнокислотному складі ліпідів сироватки крові здорових та хворих на диспепсію телят. Так, у сироватці крові хворих телят вміст насичених пальмітинової та стеаринової кислот був більшим ніж у здорових телят, а вміст ненасичених: олеїнової, лінолевої, ліноленої, арахідонової, ейкозатриєнової, докозатриєнової, докозапентаєнової, докозагексаєнової суттєво зменшився. Загальний вміст НЖК у ліпідах сироватки крові здорових тварин становив 31,5 %, а в ліпідах хворих – 45,50 %.

Отже, встановлено важливу закономірність – зниження вмісту ненасичених та підвищення вмісту НЖК в еритроцитах, лейкоцитах та сироватці крові новонароджених телят, хворих на диспепсію. Особливо значних змін зазнають ПНЖК: ліноленова, ліноленова арахідонова, ейкозапентаєнова, докозапентаєнова та докозагексаєнова. На нашу думку, встановлена закономірність пояснюється тим, що вказані ЖК досить легко окиснюються.

Застосування комплексної схеми лікування з використанням ентеросорбентів ентеросгель чи полісорб стабілізує вміст ЖК. Так, якщо захворювання телят на диспепсію супроводжується збільшенням вмісту НЖК у ліпідах цільної крові та її компонентах і, як правило, наростанням коефіцієнту насиченості, то при лікуванні ентеросорбентами коефіцієнт насиченості майже не відрізняється від контрольних величин. Одним із механізмів дії ентеросорбентів може бути те, що вони проявляють антиокиснювальну дію і, таким чином, стабілізують вміст НЕЖК.

У зв'язку з тим, що особливості структури жирнокислотних ланцюгів ФЛ визначають спосіб розміщення їх у мембранах, білок-ліпідні та ліпід-ліпідні взаємодії, мікров'язкість мембран та інше, ми поставили за мету вивчити склад ЖК ФЛ, очищених від нейтральних ліпідів, екстрагованих з цільної крові та її компонентів у телят, хворих на диспепсію.

У ФЛ цільної крові хворих телят загальна сума насичених жирних кислот становила 41,22 %, а ненасичених – 58,78 %, проти 33,29 % насичених та 66,71 % ненасичених у здорових телят. У здорових та хворих телят домінує насичена пальмітинова кислота. Привертає увагу зменшення ейкозатриєнової, арахідонової, докозатриєнової, докозапентаєнової кислот.

У ФЛ еритроцитів відбувається зменшення вмісту ПНЖК: арахідонової, докозапентаєнової та докозагексаєнової. Загальний вміст НЖК у крові збільшується із 35,04 % у здорових телят, до 43,2 % у хворих. Сумарний вміст НЕЖК у ФЛ еритроцитів пропорційно зменшується. Це призводить до збільшення коефіцієнту насиченості із 0,54 до 0,74.

У ФЛ сироватки крові хворих на диспепсію телят збільшується вміст насичених і зменшується – ненасичених ЖК, коефіцієнт насиченості загальної фракції ФЛ сироватки крові хворих телят становив 0,76 проти 0,46 у здорових.

У ФЛ лейкоцитів вміст лауринової, міристинової, ізопальмітинової, олеїнової, лінолевої, ліноленової, гондової та докозапентаєнової кислот зменшується в 1,5–2,0 рази. Водночас вміст міристоолеїнової, пальмітолеїнової, маргаринової помітно підвищується. Сума насичених кислот становив 63,23, а сума ненасичених – 33,81 %, коефіцієнт насиченості зростає з 1,43 до 1,90.

Наведені дані свідчать про зміну вмісту окремих ЖК у ФЛ цільної крові, сироватки крові, еритроцитах та лейкоцитах телят хворих на диспепсію, що передусім виражається у підвищенні загального рівня насичених та зменшенні загальної вмісту МНЖК і ПНЖК. Особливо значні зміни у ФЛ сироватки крові та лейкоцитах встановлено для ліноленової, арахідонової, докозатриєнової, докозапентаєнової кислот. Одержані результати мають важливе значення у вивченні молекулярних механізмів не лише ентеропатології, але й інших захворювань. Відомо, що ЖК регулюють активність фосфоліпаз, іонних каналів, протеїнкіназ, фосфоінозитний і сфінгомеліновий цикли, перенесення інформації, транскрипцію генів. Отже, зміни ЖК-складу ЗЛП і ФЛ крові вказують на суттєве порушення гомеостазу в організмі хворих телят, хворих на диспепсію.

Застосовані нами ентеросорбенти у більшості випадків сприяють стабілізації вмісту довголанцюгових ЖК ЗЛП і ФЛ крові та її компонентів. Покращується співвідношення суми насичених і ненасичених ЖК, нормалізується коефіцієнт насиченості. Механізм такої дії невідомий. Ймовірно, що ентеросорбенти стабілізують вміст ЖК, які виконують не лише структурну, але й регуляторну функції, виступаючи як біоефектори.

За умов порушення ліпідного метаболізму спостерігається збільшення циркуляції окиснених та неокиснених ВЖК, вторинних та кінцевих продуктів ПОЛ, що призводить до патологічних змін в організмі. Так, ліпіди відіграють

певну роль в патогенезі інфекційних хвороб, розвитку соматичних процесів, при дії радіації, при розвитку пухлин [21, 97, 120, 121].

Враховуючи вищезазначене, ми дослідили кількісний і якісний склад основних фракцій ліпідів у печінці, жовчі та вмісті товстої кишки телят, хворих на диспепсію, в порівнянні з клінічно здоровими. Аналізуючи отримані експериментальні дані видно, що існує п'ять головних фракцій ліпідів у печінці як здорових, так і хворих на диспепсією новонароджених телят. Аналогічні дані були отримані в міхуровій жовчі та вмісті з товстої кишки.

Особливої уваги заслуговують показники вмісту ЗЛП у травній системі хворих на диспепсію телят. Так, у вмісті з товстої кишки хворих телят підвищується вміст ТАГ та естерів ХС майже вдвічі, а вміст ФЛ, ВХС і ВЖК були більші за контрольні величини. Значне зростання вмісту ЗЛП у вмісті з товстої кишки хворих тварин свідчить про порушення процесів травлення та всмоктування цих сполук у шлунково-кишковому тракті. Втрата значної кількості ліпідів із фекаліями у хворих тварин, можливо, пов'язана із зниженням певних фракцій цих сполук в печінці, особливо ХС та його естерів. Рівень естерифікації ХС є одним із провідних тестів при оцінці функції печінки людини та тварин [205] і таке значне зниження при диспепсії у телят може в певній мірі свідчити про дію деяких токсичних чинників не виключаючи відмічену нами високу концентрацію ЛХК [271]. Поряд з цим рівень окремих фракцій ліпідів в міхуровій жовчі хворих телят помітно знижується.

Таким чином, вперше показано, що в жовчі, печінці та вмісті товстої кишки телят, хворих на диспепсію, відбуваються порушення в кількісному співвідношенні основних фракцій загальних ліпідів. Ці зміни для більшості фракцій ліпідів протилежно направлені у жовчі і печінці, порівняно зі змінами їх співвідношень у вмісті товстої кишки телят.

Враховуючи виключно важливу роль жовчних кислот у процесах травлення та засвоєння компонентів корму ліпідної природи, ми також дослідили проміжний обмін жовчних кислот в організмі новонароджених телят, хворих на диспепсію. Аналіз отриманих даних свідчить, що у жовчі хворих телят існують відмінності, як у співвідношенні окремих жовчних кислот, так і в значному зниженню їх загального вмісту. Однак на фоні зниження концентрації жовчних кислот кон'югованих з таурином та гліцином, рівень вільних жовчних кислот значно зростає, що в цілому свідчить про зниження біосинтезувальної та кон'югуючої функції печінки у хворих на диспепсію телят. У печінці хворих телят вміст усіх фракцій кон'югованих жовчних кислот був значно нижчий за контрольні величини. Звертає увагу факт, що рівень вільних жовчних кислот знижується, а поряд із цим зростає концентрація токсичної ЛХК майже в 4 рази. Аналіз екстрактів із вмісту товстої кишки хворих телят показав, що загальний вміст жовчних кислот значно підвищується. Це свідчить про те, що організм хворих тварин втрачає велику кількість досліджуваних сполук і на значні відхилення в їх ентерогепатичній циркуляції.

Типовим і специфічним показником патології печінки є також збільшення вмісту білірубіну в жовчі та вмісті товстої кишки хворих телят. Ці дані можуть свідчити, що в організмі хворих телят посилені процеси розщеплення гемоглобіну з паралельним скороченням термінів функціонування еритроцитів.

Таким чином, у хворих на диспепсію телят спостерігаються суттєві і різнонаправлені зміни у жовчোকислотному обміні, які проявляються як зміною співвідношення між кон'югованими та вільними жовчними кислотами у жовчі, в печінці та вмісті товстої кишки, так і в зниженні чи зростанні їх загального рівня в досліджуваних біоматеріалах. Ці порушення у

проміжному обміні жовчних кислот в організмі телят можуть бути причиною функціональних розладів в роботі шлунково-кишкового тракту.

Резюмуючи викладене, слід підкреслити, що участь нейрогуморальних чинників у регуляції секреції органічних складових жовчі тварин та людини може реалізуватись як при прямій взаємодії з певними рецепторами на плазматичній мембрані та у самих клітинах печінки, так і опосередковано зміною функціонального стану окремих відділів чи структур центральної і периферичної нервової та гормональної систем. Останнє з незначною затримкою в часі чи паралельно може зумовити залучення нового підсилюючого чи гальмуючого регуляторного сигналу, котрий, взаємодіючи з іншими рецепторами гепатоцита, може змінити його функціональний стан.

Зміна функціонального стану клітини, тканини, органу чи системи завжди забезпечується активацією чи гальмуванням роботи певних поліферментних комплексів, а, отже, зміною динаміки метаболічних процесів. І характер цих змін буде залежати від співвідношення вторинних посередників, котрі з'являються у клітині внаслідок взаємодії регулюючих сигнальних молекул з певним типом рецепторів.

Критерії оцінки функціонального стану системи, органу чи клітини можуть бути досить різнопланові, починаючи від визначеності ступеня збудження та гальмування певних нервових центрів, зміни електричних характеристик плазматичної мембрани та скорочення м'язових волокон, інтенсивності дихання та зміни динаміки обміну речовин, включаючи процеси ендо- та екзоцитозу і закінчуючи інтенсивністю біосинтезу чи розщеплення важливих полімерних сполук (нуклеїнові кислоти, білки, ліпіди тощо) і оцінкою зміни активності окремих поліферментних комплексів безпосередньо в клітині. На жаль, ми реально не можемо охопити всі ланки обміну речовин та інших характеристик діяльності клітини при переході її з одного функціонального стану в інший. І тому, в наших дослідженнях було

обрано ті ланки обміну речовин, котрі можуть потенційно мати найтісніші взаємостосунки і дати найадекватнішу та об'єктивну характеристику особливостей досліджуваного нами певного інтегративного процесу.

Зосереджуючи увагу на зовнішньосекреторній функції печінки, котра в своїй основі базується на інтегративному процесі жовчоутворення і одночасно виступає як одна із важливих загальних характеристик функціонального стану цього органу, ще раз підкреслимо, що в організації цієї функції задіяна ціла гама внутрішньоклітинних, мембранних та позаклітинних процесів. Динаміка змін концентрацій та співвідношень окремих органічних сполук в тій же жовчі може певною мірою виступати конкретною характеристикою перебігу метаболічних процесів в клітинах печінки. Отже, зміни спектрів жовчних кислот, загальних ліпідів, пігментів та інших складових жовчі при перебігу процесів холерезу як в контролі, так і під дією окремого нейрогуморального чинника будуть певною мірою відображати стан активності поліферментних комплексів, відповідальних за рівень обміну речовин в гепатоцитах. Останнє може дати детальнішу характеристику особливостей фізіолого-біохімічних процесів при переході клітини з одного функціонального стану в інший.

У цьому плані становить особливий інтерес дослідження регуляторної дії окремих нейрогуморальних чинників, котрі реалізують її через взаємодію з відомими рецепторами і обумовлюють підвищення активності певних функціональних блоків клітини. Отже, активуючи аденілатциклазний комплекс, фосфоінозитольний шлях перетворень або стимулюючи тирозинспецифічні протеїнкінази певними чинниками, можна оцінити динаміку змін концентрацій та спектрів органічних речовин у жовчі піддослідних тварин. І тим самим, оцінюючи зміни співвідношень органічних компонентів, визначити завдяки активації яких поліферментних комплексів та на яких ланках жовчоутворення найбільш суттєво виявляється регулююча

дія досліджуваних чинників. Такий підхід дозволить з'ясувати ряд клітинно-молекулярних аспектів жовчоутворення та поглибить наші знання про особливості механізму нейрогуморальної регуляції зовнішньосекреторної функції печінки людей та тварин.

При розвитку ентеропатології відмічається зростання рівня вмісту неамінного Нітрогену в органах і тканинах тварин [35], яке може бути наслідком порушення проміжного обміну амінокислот білків. Тому, було досліджено деякі ланки проміжного азотного обміну в організмі хворих на диспепсію новонароджених телят, у порівнянні з клінічно здоровими.

Аналіз отриманих даних свідчить, що в печінці та жовчі загальний вміст білка значно знижується, а у вмісті товстої кишки він підвищується більш ніж у 2 рази, порівняно з контрольними величинами. Загальна концентрація вільних амінокислот у печінці та жовчі достовірно знижується, крім фракції, яка включає аргінін та орнітин. Слід особливо підкреслити, що найбільш високі зміни спостерігаються у фракціях амінокислот, котрі мають пряме відношення до обміну, зв'язування та нейтралізації аміаку в організмі тварин, тобто глютамінової та аспарагінової кислот, аргініну та орнітину. Значні порушення проміжного азотного обміну в організмі хворих телят, напевно, обумовлені зниженням розчеплення та всмоктування азотовмісних сполук у травному тракті з паралельним блокуванням роботи білоксинтезувальних систем у печінці.

Так, в останні роки велика увага приділяється синтезу і формуванню складних протеїнових комплексів (аполіпопротеїнів) і ліпідних компонентів (гідрофільних ФЛ і ВХС та гідрофобних ТАГ і ХС-естерів). Ці ліпопротеїни дуже низької густини (або ЛПДНЩ), які мають у своєму складі аполіпротеїн В, або апоВ), і ТАГ, які синтезуються гепатоцитами. Важливо те, що будь-які відхилення у ліпотропній функції печінки можуть призвести до багатьох захворювань, у т. ч. надпродукція ЛПДНЩ стимулює розвиток хвороб

коронарної артерії, а дефіцит ЛПДНЩ викликає розвиток стеатозу – кетоацидозу печінки.

Особливості метаболізму аполіпопротеїну В у клітинах печінки телят при діареї вивчали Калачнюк Л. Г. і співавт. [7]. Встановлено, що вміст аполіпопротеїну В у клітинах печінки в разі діареї знижується у 4 рази. Поряд з цим, рівні інших біополімерів (сумарної РНК, у т. ч. мРНК, вміст загального протеїну, альбумінів) не відрізняються від контрольних величин. На основі цих даних автори приходять до висновку, що внутрішньоклітинна трансляція мРНК аполіпопротеїну В та деградація цього білка у ссавців може бути одним із регуляторних механізмів контролю точної регуляції продукування апоВ печінкою, а виявлені зміни у показниках структурно-функціонального стану клітин печінки телят, хворих на диспепсію, пов'язані з порушенням синтезу і секреції ЛПДНЩ.

Обговорюючи одержані результати участі ліпідів і їх похідних в патогенезі диспепсії телят в постнатальний період та шляхи корекції виявлених порушень за допомогою ентеросорбентів, слід відмітити наступне. Високий ефект використання для лікування ентеросорбентів, виходячи з одержаних нами даних, може бути обумовлений відновленням і стабілізацією ФЛ, як компонентів біологічних мембран, пошкоджених у зв'язку з активацією ПОЛ.

Як відомо, у будь-якій мембрані ФЛ необхідні для: 1) створення і стабілізації активної конформації білків; 2) агрегації окремих компонентів в ензимні комплекси. При цьому можна допустити, що одна з можливих функцій великої молекули КЛ заключається в тому, щоб з'єднувати в структури, подібні гантелям, білкові молекули, що знаходяться на різних сторонах будови мембрани і беруть участь в трансмембранному переносі електронів; 3) утворення безперервної замкнутої структури з усіма характерними для мембран властивостями (селективна проникність, великий

електричний опір); 4) утворення гідрофобного середовища для протікання локалізованих у мембрані хімічних реакцій.

Така важлива функція ФЛ порушується і, незважаючи на невідомі сторони поліетиологічної природи диспепсії у новонароджених телят, нормально відновлюється функція ФЛ при використанні запропонованого нами методу лікування з використанням ентеросгелю та полісорбу.

Не виключена і дія ентеросорбентів на нормалізацію співвідношення окремих ФЛ через регуляцію водного балансу в шлунково-кишковому тракті хворих телят. Вода в біологічних структурах має багатогранне значення, а зміна її структури може опосередковано впливати на зміну біосинтезу окремих класів ФЛ і розвитку патологічного процесу при диспепсії, що потім стабілізується після лікування. Враховуючи ту особливість ліпідів, що вони можуть виступати як переносники інформації, не виключено, що при диспепсії цей процес може порушуватися через зміну кількісного співвідношення ФЛ різних класів, а ентеросорбент стабілізує цей процес і тварина видужує досить швидко. При диспепсії в клітинах епітелію і інших шлунково-кишкового тракту можуть порушуватися ДНК-мембранні контакти і змінюється інформація ДНК, що веде до зміни синтезу ФЛ окремих класів і зміни структури мембран, зміни активного і пасивного транспорту іонів, що потім також стабілізується після використання для лікування ентеросгелю. Не виключено, що при диспепсії у телят в крові порушується біофакторна роль ліпідів, що пов'язана зі зміною співвідношення ФЛ окремих класів, що також стабілізується після лікування. Слід додати, що ФЛ, і особливо такий ФЛ як СМ, відіграє важливу роль у зв'язках з ядерним матриксом ДНК. Показано, що руйнування ФЛ, що відбувається в препаратах ядерного матриксу, призводить до відщеплення ДНК і порушення реплікації. Дослідження ліпідного складу ядерного матриксу показали, що половина ФЛ, що зберігається в складі ядерного матриксу являє собою сфінгомелін

[161, 163, 164]. Зміни в кількісному співвідношенні цього фосфоліпиду може призвести до зміни реплікації ДНК, розвитку патологічного процесу, що стабілізується після лікування. В біомембранах існує вільний броунівський рух молекул ліпідів, а порушення співвідношення молекул може призвести до суттєвих змін в клітинах, їх патології, що також потрібно стабілізувати новими методами лікування.

Участь ліпідів та їх похідних в патогенезі диспепсії підтверджують оригінальні дослідження проведені В.А. Грищенко [1, 21, 157, 337]. Базуючись на тому, що в патогенезі запальних процесів активну роль відіграє інтенсифікація вільнорадикального окиснення ліпідів і відповідно наступають деструктивні зміни клітинних мембран, автор для лікування диспепсії телят застосував фосфоліпидовмісний препарат («FLP-MD») на основі комплексу різних фракцій ФЛ, виділених з молока. Біологічно активні компоненти цього препарату приймають безпосередню участь у репарації пошкоджених мембран, стабілізації процесів ПОЛ і активації системи АОЗ.

Природні сорбенти уже багато років використовуються в клінічній та лабораторній ветеринарії і медичній практиці при лікуванні тварин за ряду інфекційних та незаразних хвороб. Однак, механізм взаємовідношень даної групи препаратів з організмом на клітинному та молекулярному рівні вивчений недостатньо. Існує думка, що ці взаємодії реалізуються шляхом механічних, фізико-хімічних процесів, які супроводжуються змінами як самих ентеросорбентів так і навколишнього (контактуючого) біологічного середовища. В біологічних рідинах сорбенти можуть піддаватись частковому розчиненню, виділяючи в організм цілий ряд біоелементів, які беруть участь у реакціях обміну іонів, вбудовуються в структуру багатьох ферментів, адсорбують і виводять з організму токсичні речовини.

Відомо, за ентеропатології домінують ознаки загальної інтоксикації організму, тому в комплексі профілактично-лікувальних заходів особливо

важливі дезінтоксикаційні методи, які засновані на ентеросорбції. В останні роки з цією метою використовуються ентеросорбенти, які не тільки виводять токсичні речовини, але й нормалізують обмінні процеси в організмі. Окрім цього природні ентеросорбенти регулюють склад і концентрацію речовин у травних соках, мінеральний обмін і кислотно-лужну рівновагу в організмі тварин. Вони можуть використовуватись в якості носіїв ензимів, вітамінів, біологічно-активних речовин і виступати в якості пролонгаторів їх дії [96, 102–104, 106, 346–348].

Ентеросорбція широко використовується в комплексному лікуванні хворих та харчові токсикоінфекції, викликані умовно-патогенними мікроорганізмами, гастроінтестинальну форму сальмонельозу, гостру дизентерію, ешерихіози, вірусні діареї. Застосовують переважно мікросферичні карбонові сорбенти марок СКН.

Клінічні спостереження показують, що при харчових токсикоінфекціях, викликаних умовно-патогенними бактеріями, в перші години захворювання, після промивання шлунка можна обмежитись одноразовим прийомом великої дози сорбенту. Необхідно якомога раніше ввести ентеросорбент, що може попередити розвиток хвороби чи її несприятливий перебіг і розвиток ускладнень [102].

Покращання стану хворих, які вживають ентеросорбент, супроводжується швидшим зниженням таких об'єктивних показників інтоксикації організму, як рівень середньомолекулярних пептидів у сироватці крові, лейкоцитарний індекс інтоксикації, гематологічний показник інтоксикації, здатність сироваткового альбуміну зв'язувати конго червоний.

Застосування ентеросорбенту в комплексному лікуванні хворих позитивно впливає на неспецифічну та імунологічну резистентність їх організму. Так, прийом сорбенту СВГС хворими на сальмонельоз і харчові токсикоінфекції обумовив нормалізацію вже в ранній реконвалесценції рівня

лізоциму в сироватці крові, а у хворих на сальмонельоз – і циркулюючих імунних комплексів. В той же час, у групі порівняння динаміка їх була менш виражена: концентрація лізоциму залишилась низькою, а циркулюючих імунних комплексів – високою. Введення в організм хворих ентеросорбенту сприяло значному зниженню концентрації сироваткового Ig M, яка при цих захворюваннях значно підвищується. При традиційному лікуванні концентрація Ig M знижувалася незначно, тоді як вміст Ig A і Ig G зростав. У ранній реконвалесценції у хворих, які отримали сорбент, в копрофільтратах визначався вищий рівень секреторного Ig A. До того ж відмічено швидше зникнення 0-антигену сальмонел у сироватці крові та копрофільтратах [95, 105].

Застосування в комплексному лікуванні хворих на харчові токсикоінфекції сорбенту СКН-2К не тільки знижувало вміст сироваткових імуноглобулінів класів А і М, але й сприяло збільшенню кількості Т-лімфоцитів у крові, підвищенню дебіт-години лізоциму в шлунковому соці.

Відмічено позитивний вплив ентеросорбції на регіональний кровообіг і функції шлунка у хворих на сальмонельоз і харчові токсикоінфекції. Так, при застосуванні ентеросорбентів СКНoП-ІК і СКНoП-2а в комплексному лікуванні відбувалася нормалізація регіонального кровообігу слизової оболонки шлунка, кислотоутворюючої, кислотонейтралізуючої і скорочувальної функцій органа. У реконвалесцентів, які в гострому періоді хвороби отримували загальноприйняте лікування, кровообіг нормалізувався лише в кардіальному відділі шлунка, в середній третині тіла і в пілоровентральному відділі він залишався значно нижчим розрахункової норми. Порушення кислотонейтралізуючої функції пілороантрального відділу спостерігалось у 72,5 % обстежених. Тип гастрограм був аритмічним, підвищено чи помірно збудливим, і лише поодинокі гастрограми були ритмічного типу, помірно збудливі.

Отримано результати, які показують ефективність ентеросорбції в регуляції процесів ПОЛ і АОЗ організму. У хворих на сальмонельоз і харчові токсикоінфекції, яких лікували сорбентом СВГС, відмічено швидке зниження концентрації ТБК-активних продуктів, ДК і рівня перекисоутворення у плазмі та еритроцитах крові, вміст же SH-груп і активність СОД в еритроцитах були вищими, ніж у групі порівняння, яка отримувала загальноприйняте лікування. Для швидшої нормалізації процесів вільнорадикальної деструкції клітин і антиоксидантної системи організму запропоновано комбіноване використання сорбенту СВГС і антиоксидантів із групи біофлавоноїдів (конвафлавін, силібор) по 0,04 г тричі на добу протягом п'яти діб [2, 13, 95, 105].

У хворих на дизентерію, після проведеного комплексного лікування з використанням сорбенту СВГС, ректороманоскопічно виявлено значне зменшення набряку і гіперемії слизової оболонки сигмовидної та прямої кишок, зникнення нашарувань слизу і крові. Це підтверджують також дані копрограм. Позитивна динаміка цих змін у групі порівняння, як правило, виражена менше.

Клінічний досвід свідчить про те, що при гострих кишкових інфекціях з ознаками зневоднення організму ентеросорбцію доцільно поєднувати з пероральною регідратацією. Комбінована терапія дає виражений ефект, який полягає в швидкій регресії синдрому інтоксикації, нормалізації кислотно-лужної і водно-електролітної рівноваги.

Використання стандартних полііонних розчинів разом із мікросферичними ентеросорбентами ще на догоспітальному етапі дозволяєвилікувати 90–95 % хворих, виключити необхідність їх госпіталізації за клінічними показаннями, запобігти внутрішньовенному введенню медикаментів, скоротити тимчасову непрацездатність пацієнтів.

Оральні регідратаційні суміші (ОРС), що використовуються, повинні бути ізотонічними чи трохи гіпотонічними у відношенні до плазми, легко всмоктуватися, містити у собі іони Натрію, Калію, Хлору; гідрокарбонату чи цитрату і глюкозу, яка сприяє всмоктуванню електролітів. Найбільш уживаними є: глюкосолан (натрію хлорид – 3,5 г, натрію гідрокарбонат – 2,5 г, калію хлорид – 1,5 г, глюкоза – 20,0 г), цитроглюкосолан (натрію хлорид – 3,5 г, натрію цитрат – 4,0 г, калію хлорид – 2,5г, глюкоза – 17,9 г), регідрон (натрію хлорид – 3,5 г, калію хлорид – 2,5 г, глюкоза – 10,0 г), ОРС (ВООЗ) (натрію хлорид – 3,5 г, натрію цитрат – 2,9 г, калію хлорид – 1,5 г, глюкоза – 20,0 г), ОРС Мерсона (США) (натрію хлорид – 5,0 г, натрію гідрокарбонат – 4,0 г, калію хлорид – 1,0 г., глюкоза – 50,0 г). Приведені наважки інгредієнтів ОРС розраховано на 1000 мл перекип'яченої води. Суміші, що містять замість гідрокарбонату натрію цитрат, є ефективнішими, оскільки він краще нормалізує кислотно-лужну рівновагу, має антисептичні властивості, посилює метаболізм вуглеводів, білків і жирів, стабільний в розчинах і може зберігатись триваліший час.

Оральна регідrataція у хворих на гострі кишкові інфекції будь-якої етіології показана при дегідrataції I–II ст., в поєднанні з інфузійною терапією при зневодненні III–IV ст., на завершальному етапі регідrataції в осіб із зневодненням III–IV ст. Об'єм перорально введеної рідини при I ст. зневоднення повинен становити 30–50 мл/кг маси тіла хворого, при II ст. – 40–80 мл/кг. Пероральна регідrataція проводиться з швидкістю 1000–1500 мл/год. Критеріями ефективності оральної регідrataції є: зникнення відчуття сухості в роті, нормалізація кольору і тургору шкіри, пульсу, артеріального тиску, коефіцієнту Аллговера, діурезу, гематокриту, відносної щільності плазми, в'язкості крові, вмісту в ній Натрію, Калію, Хлору, відновлення кислотно-лужної рівноваги.

Тільки у 3–5 % хворих на гострі кишкові інфекції необхідно проводити внутрішньовенну регідратацію кристалоїдами. Показаннями до неї є: зневоднення III–IV ст.; інфекційно-токсичний шок; поєднання дегідратаційного і інфекційно-токсичного шоку: органа і поліорганна патологія, зокрема гостра ниркова недостатність, гостра печінково-кишкова недостатність; виражений тромбогеморагічний синдром; неспинне блювання; неефективність бральної регідратації протягом доби; важкий і середньоважкий перебіг цукрового діабету; порушення всмоктування.

Ентеросорбцію можна розглядати як альтернативу антибактеріальній терапії. Після детоксикації ентеросорбентами і оральної регідратації повторне висівання з калу шигел, сальмонел, ешерихій, умовно-патогенних бактерій спостерігається в 1,5–2 рази рідше, ніж в контролі.

Для корекції обміну циклічних нуклеотидів і пригнічення синтезу біологічно активних речовин в комплексі з ентеросорбентами призначають великі дози кальцію глюконату – по 1,5 г 3–4 рази на добу, індометацин по 0,05–0,1 г 3 рази на добу, а також хлотазол, ібупрофен.

При харчових токсикоінфекціях рекомендується призначати підвищені дози ентеросорбенту «ВЕСТА» (до 12 г на добу) за 4–5 прийомів протягом 2-х діб потім ще 2–3 доби – звичайні дози препарату. Застосування ентеросорбенту сприяє не тільки швидшому зникненню інтоксикації, але й припиненню проносу. При гострій дизентерії добова доза препарату «ВЕСТА» становить 9–12 таблеток на добу, в 2–3 прийоми, кожний з яких – через 3 год після перорального застосування антибактеріальних препаратів. Таке лікування скорочує період клініко-лабораторних проявів хвороби на 3–4 доби.

Полісорб при гострих кишкових інфекціях призначається протягом 2–3-х діб. Хворі з більшим задоволенням вживають полісорб, що за кольором і консистенцією нагадує сметану, ніж чорне активоване вугілля.

У хворих на дизентерію, які вживали полісорб всередину, діарея тривала в середньому на 12 год менше порівняно з хворими, які приймали сорбент СКН-4М. Те ж відзначено при інших інфекційних гастроентероколітах.

Ентеросгель, призначений протягом 2–3-х діб хворим на харчові токсикоінфекції, також сприяє зникненню інтоксикації, скороченню тривалості диспепсичного синдрому, гемодинамічних і електролітних порушень. Загальний стан хворих значно поліпшується вже протягом найближчих 6–9 год, навіть при пізно розпочатому лікуванні (з 2-ї доби від початку хвороби), швидше настає період клінічної реконвалесценції.

При гострих кишкових інфекціях лікування поліфепаном здійснюють до припинення діареї (протягом 2–4-х діб). У хворих на дизентерію і сальмонельоз застосування препарату зумовлює скорочення тривалості дисфункції кишечника і температурного періоду майже в 2 рази, зниження частоти повторного виділення шигел – в 2,5 рази, сальмонел – в 3,2 рази, в тому числі і тривалого (понад 3 міс.) бактеріовиділення, особливо при сальмонельозі. Значно швидше і повніше відновлюється резорбтивна функція тонкої кишки. Поліфепан рекомендується застосовувати і у хворих на неспецифічний виразковий коліт. Він зменшує частоту стільця (денного і нічного), сприяє формуванню калових мас без підвищення внутрішньокишкового тиску, покращує загальний стан.

Ентеродез (ентеросорб) у хворих на харчові токсикоінфекції проявляє лікувальну дію вже через 15–30 хв. Через 6–12 год у переважної більшості хворих нормалізується температура тіла, а на кінець 2-ї доби – стілець. Швидко зменшуються лейкоцитоз і лейкоцитарний індекс інтоксикації, нормалізуються біохімічні показники гомеостазу. При гострій дизентерії ентеродез менш ефективний.

Лікування ентеросорбентами показано не тільки при гастроінтестинальних формах гострих кишкових інфекцій, але й при генералізованому перебігу хвороби, особливо у літніх людей [95, 96, 102–105].

Клінічні спостереження підтверджують ефективність ентеросорбційної терапії при хронічних ентероколітах в період загострення, що сформувався після гострих кишкових інфекцій.

В даний час широке застосування у ветеринарній медицині знаходять різні форми препаратів ентеросорбентів на основі природних мінералів, які відрізняються способом отримання, структурою та фізико-хімічними властивостями.

Так, ефективність препарату «Ентеросгель» в експерименті на тваринах в умовах промислового розведення вивчали при лікуванні продуктивних поросят з діагнозом гастроентерит. Двічі на добу, перед годівлею, тваринам випоювали препарат «Ентеросгель – паста-супер – 70» на дистильованій воді, у дозі 7 г на тварину. На курс лікування – 140 г. В іншому варіанті поросят з кормом давали препарат «Ентеросгель» двічі на добу, у дозі 14 г на тварину. На курс лікування – 140 г. Згідно отриманих даних в обох випадках відмічається висока ефективність препарату «Ентеросгель» при лікуванні гастроентеритів поросят, значно підвищується приріст ваги, а виживання з 76 % збільшується до 97 %. Поряд з цим вивчалась ефективність застосування ентеросорбенту «Ентеросгель» для оздоровлення хутрових звірів, а саме норок, в умовах кліткового утримання. Профілактику хвороб та лікування тварин здійснювали шляхом додавання препарату «Ентеросгель» до корму у дозі 3 г на добу. Частота застосування 2 рази на добу, тривалість прийому – 63 доби з трьома інтервалами у 21 добу. Доза препарату на курс лікування однієї тварини складала 189 г.

Використання препарату "Ентеросгель" підвищує виживання тварин на 7–14 %, збільшує приріст тварин, а також якість і розміри шкурки [347].

Голік М. П. і співавт. застосовували ентеросгель – пасту з метою лікування тварин з явищами діареї. Порівнюючи ефективність різних препаратів було встановлено, що імпортований препарат байтрил в умовах лікування за рекомендованою схемою протягом двох днів проявляв ефективність 76,6 %. Введення препарату орипрім за офіційною схемою протягом 2–6 діб, ефективність – 84,0 %. Застосування ентеросгель-пасти 2 рази на добу у дозі 0,8 мл на 1 кг її маси тіла протягом 1–6 діб підвищувало ефективність лікування до 88,8 %. Високу ефективність лікування хворих тварин за допомогою ентеросгель-пасти автори пов'язують з нормалізацією обміну ліпідів, дезінтоксикацією організму і створенням умов для нормального становлення природної резистентності [348].

При колібактеріозі телят високу лікувальну ефективність проявив «Бовісгель». Механізм його дії пов'язують із властивостями адсорбувати з кишечника та крові (через мембрани капілярів ворсинок слизової оболонки кишечника) токсичні речовини і продукти незавершеного метаболізму. Він попереджує їх всмоктування і відповідно знижує негативний вплив токсинів на організм хворих [349].

З метою профілактики діареї новонароджених телят застосовують комплексні препарати багатосторонньої дії. Такий комплекс розроблений на базі сорбенту і містить набір електролітів, енергоносіїв, ряду біологічно-активних компонентів лікарських рослин і отримав назву – плантосил. Особливістю дії цього препарату є те, що він проявляє антимікробну активність і стимулює розвиток та відновлення нормальної (природної) мікрофлори шлунково-кишкового тракту. Так, результати бактеріологічних досліджень вмісту прямої кишки показали, що плантосил проявляє нормалізуючу дію на біоценотичне співвідношення різних мікробіологічних

груп і знижує вміст БГКП, лактобактерій, біфідобактерій. Поряд із цим, вміст ентерококів залишався на одному рівні [92].

На основі ентеросорбентів шляхом іммобілізації антагоністичних біфідобактерій у суміші з аскорбіною кислотою синтезовано препарат біфідім. Із профілактичною метою він застосовується шляхом випоювання з другою порцією молозива по 1 дозі 3 рази на добу протягом 3–5 діб. З лікувальною метою хворі тварини отримували біфідім з молоком по 5 доз 2 рази на добу до зникнення клінічних ознак діареї. Проведені експерименти з метою встановлення механізмів його ефективної дії показали, що біфідім стимулює інтерфероутворення і тим самим підвищує імунний статус організму [350].

На основі сорбенту розроблений препарат для профілактики діареї у новонароджених телят, перорального застосування, названий умовно «П». Окрім сорбенту препарат містить набір електролітів, енергоносії та ряд лікарських рослин, які мають антибактеріальні, імуностимулюючі, протизапальні та інші властивості. Автори провели широкий спектр досліджень його дії на загальні адаптаційно-захисні фізіологічні та біохімічні механізми в організмі телят з перших днів їх життя. Препарат «П» випоювали хворим телятам щодня протягом семи діб, починаючи з дня народження у дозі 2,5–3 мл на 1 кг маси тіла. Телятам випоювали препарат двічі на добу до годівлі. Середньодобові прирости тварини, які отримували препарат – перевищували показники телят контрольної групи. При клінічному дослідженні температура тіла, частота пульсу і дихання були у межах фізіологічних коливань. Фізіологічному стану тварин відповідали результати гематологічних досліджень, як показника загальної резистентності організму. За даними аналізу крові телят, препарат проявляв стимулюючу дію на гемопоез та еритроципоез, а також мав протизапальні властивості. Динаміка змін інтенсивності хемілюмінесценції сироватки крові

телят, які отримували препарат «П» майже не відрізнялась від показників тварин контрольної групи. Інтенсивність хемілюмінесценції прямо корелює з процесами інтенсифікації ПОЛ. Поряд із цим, спостерігається зростання активності СОД еритроцитів телят, які отримували препарат «П». Автори вважають що механізм ефективності комплексного препарату «П» пов'язаний зі здатністю підвищувати антиоксидантний статус організму та стимулювати природні системи адаптації [320].

Високий лікувально-реабілітаційний ефект виявляють препарати «Профжектел-1» та «Профжектел-2» при гострих розладах травлення у телят. До складу цих фармакологічних препаратів входять природні мінерали, органічні та неорганічні сполуки біогенних елементів, енерговідновлюючі й антиоксидантні засоби із стимулятором росту на основі природної сировини. Комплексне їх введення хворим і перехворілим тваринам нормалізує показники кислотно-лужної рівноваги, водно-електролітний, мінеральний, білковий, вуглеводний, енергетичний та азотний обміни, скорочує тривалість шлунково-кишкової патології, запобігає розвитку рецидиву й ускладнень, відновлює структурно-функціональний стан травної та інших систем організму, збільшується приріст маси тіла тварин [16].

Гайдук Б.С. і співавтори в схему лікування диспепсії телят перед випоюванням молозива вводили сорбент силірад в дозі 12,0–15,0 г на 0,5 л теплої води, а потім повторювали даванку суспензії ентеросорбенту ще на 2-гу та 3-тю добу. Нормалізація клінічних показників і крові наставала на 4–5-ту добу. Проти умовно-патогенної мікрофлори застосовували ін'єкційний антибіотик пролонгованої дії 5 %-й енроксил по 0,1 мл на 1 кг маси тіла один раз на добу підшкірно [332].

Ентеросорбент «Полісорб» успішно використовується в технології отримання сухого пробіотику. Він активно іммобілізує різні речовини і, зокрема, лікарські препарати, регулює їх концентрацію в крові та має

протективну і пролонгуючу дію. Сорбент є хорошим терапевтичним засобом при захворюваннях як інфекційної так і неінфекційної природи, запальних і інших процесах, які супроводжуються токсикозом. Він сорбує мікроорганізми і їх токсини [2, 321–323].

При ентеропатології у новонароджених телят часто застосовують природні цеоліти [352]. Їх випоюють разом із молозивом із розрахунку 1 г/кг маси тіла. Природні цеоліти не тільки покращують загальний стан тварин, але й стабілізують досліджувані морфологічно та біохімічні показники крові. На думку авторів, цеоліти проявляють адсорбційні, іонообмінні, каталітичні, детоксикаційні та дезодоруючі властивості.

Дослідження останніх років переконливо довели ефективність лікувально-профілактичних засобів, розроблених на основі природних мінералів і оптимального поєднання їх з діючими речовинами рослинного і тваринного походження [353, 354]. Найбільш важливими перевагами таких препаратів, виготовленими із натуральної сировини, є: екологічна безпека, нешкідливість, широкий спектр дії, відсутність звикання мікрофлори, економічна доцільність та ефективність. Шляхом спектрального аналізу було встановлено, що препарат містить – Al_2O_3 , SiO_2 , Fe_2O_3 , MgO , CaO , K_2O , P_2O_5 , а також біля 14 мікроелементів. Препарат, виготовлений на основі природного мінералу, виявив високу лікувальну ефективність при таких захворюваннях молодняку, як диспепсія і неспецифічні гастроентерити [353].

З лікувально-профілактичною метою при діарейних захворюваннях застосовується препарат «Фіто Агат». Він виготовлений на основі сорбенту з фітокомпонентів з протизапальною, в'яжучою, загальнотонізуючою і антимікробною діями. При лікуванні препаратом хворих телят тривалість захворювання зменшувалась, а середньодобові прирости значно підвищувались [354].

З метою профілактики шлунково-кишкових захворювань новонароджених телят застосовують сорбент «Авікан» (аморфний діоксид кремнію), пробіотик «Лактобіф» (ліофільно-висушена форма біфідобактерій, стрептококів і аеробних спороутворюючих бактерій) та вітамінно-мінеральний препарат «Бетацинал». Комплексне використання цих препаратів сприяло нормалізації морфологічного та біохімічного складу крові хворих тварин, підвищенню їх продуктивності [355].

Відновлюють порушені функції травного каналу, застосовуючи: антитоксичні препарати – сорбенти (ентеросорбент по 0,1 г/кг маси за 0,5–1 год до прийому молозива; фітосорбент – аналогічно; ентеросгель – 45 г на 1 л води, а потім по 250–500 мл два–три рази на добу; сорбекс – 3 г на тварину з водою, два–чотири рази з інтервалом 12 год; ентеросан; ентеросил; плантосил). Як антитоксичну терапію, крім застосування ентеросорбентів, рекомендують промивання сичуга і передшлунків розчинами етакридину лактат (1:1000) або калію марганцевокислого (1:3000), інфузію гемодезу, поліглюкіну [28, 54, 61].

Сорбенти також використовуються в технологіях отримання сухих пробіотиків. Розроблений комплексний пробіотик «Сорбопроб» використовувався для лікування діареї телят 5–10-добового віку, три рази на добу в дозі 40 г. Період захворювання скорочувався на 4–5 діб, підвищувався приріст, зменшувалась смертність [103].

Таким чином, широке застосування в останні роки ентеросорбентів в біології, медицині, ветеринарії спонукає до детального вивчення молекулярних механізмів їх профілактичної та лікувальної дії.

Базуючись на аналізі узагальнених даних про природу взаємодії ентеросорбентів із функціональними елементами клітин тканин організму і продуктами його метаболізму, із популяціями симбіотної і паразитарної мікрофлори, а також із біологічно-активними речовинами, імунізуючими

препаратами, лікарськими засобами, можливо сформувати єдину систему уявлень про біологію ентеросорбентів, що в значній мірі розширить сферу застосування препаратів цієї групи в науковій і практичній ветеринарній медицині і фармакології.

Таким чином, проведені нами експериментальні дослідження показали, що застосування ентеросорбентів «Ентеросгель» і «Полісорб» з метою лікування новонароджених телят, хворих на ентеропатологію, сприяє стабілізації обміну ліпідів та їх компонентів, зниженню інтенсивності процесів перекисного окиснення та підвищенню антиокиснювальної активності ліпідів, покращанню жовчосинтетичної та жовчовидільної функції печінки, активації синтезу білка в печінці, нормалізації процесів травлення та покращанню клінічного стану організму телят.

**Рекомендації виробництву по застосуванню ентеросорбентів
«Полісорб» і «Ентеросгель» для лікування ентеропатології
новонароджених телят**

Розвиток ентеропатології телят, як правило, відмічають на другу добу їх життя. Перебіг захворювання у новонароджених тварин характеризується діареєю, зневодненням, слабкістю, загальним пригніченням, відсутністю чи зменшенням апетиту, виснаженням, часто кахексією.

У телят, хворих на ентеропатологію та яким застосовували традиційну схему лікування, тривалість захворювання в середньому становить 6–8 діб (до 10 діб). При цьому можлива висока летальність серед хворих на гострі розлади травлення.

Застосування комплексної схеми лікування з використанням ентеросорбентів важко хворим телятам усуває діарею через 1–2 доби після їх першого введення. При цьому, калові маси мають однорідну консистенцію,

природний колір, відсутній гнильний запах. Реакція цих тварин на зовнішні подразники, рухова активність і апетит краще виражені, рідко відмічається виснаження. Випадків загибелі та рецидивів захворювання цих телят не відмічається. Це свідчить про ефективний вплив ентеросорбентів на клінічний статус організму телят під час розвитку ознак ентеропатології.

Дослідження біохімічних показників крові, печінки та жовчі здорових та хворих на ентеропатологію новонароджених телят виявило певні особливості обмінних процесів у таких тварин. Стан метаболізму ліпідів у тварин визначався шляхом дослідження таких біохімічних показників як фракційний склад нейтральних ліпідів, ФЛ та їх ЖК у плазмі, сироватці та формених елементах (лейкоцитах, еритроцитах, гранулоцитах) крові. Водночас у печінці, пробах жовчі та вмісті товстої кишки визначали рівень загального білка, вільних амінокислот, сумарної фракції аденілової системи, вміст ДК і ТБК-активних продуктів, антиокиснювальну активність та хемілюмінесценцію крові й активність антиокиснювальних ферментів: СОД і Кат. Метаболізм білків вивчався шляхом дослідження вмісту в крові загального білка, вільних амінокислот і небілкового Нітрогену.

Результати біохімічних досліджень, що характеризують різні аспекти ліпідного та білкового обмінів і структурно-функціональний стан уражених органів та тканин за розвитку ентеропатології, значно доповнюють описану клінічну картину. Так, вперше показана участь ліпідів і їх похідних у патогенезі ентеропатології в новонароджених телят. У крові телят та її компонентах відбуваються зміни в співвідношенні індивідуальних ФЛ. Вміст ЛФХ, ФХ, ЛФК і ФК збільшується, а ЛФЕ та ФЕ зменшується. В організмі хворих на ентеропатологію новонароджених телят встановлена суттєва інтенсифікація ПОЛ, яка характеризується підвищенням вмісту в крові та її компонентах ДК і ТБК-активних продуктів. Антиокиснювальна активність крові та її компонентів помітно знижується при ентеропатології у

новонароджених телят. Так, відбувається зниження активності СОД та підвищення у декілька разів активності Кат, а вміст небілкових і білкових SH-груп значно зменшується. В ліпідах крові хворих телят змінюється кількісне співвідношення ЖК. Значно знижується рівень НЕЖК і підвищується вміст НЖК, що призводить до збільшення коефіцієнта насиченості.

Нами доведено, що при ентеропатології в крові та її компонентах у новонароджених телят у загальній фракції нейтральних ліпідів зменшується вміст фракцій 1,2- та 1,3-ДАГ і підвищується рівень фракцій ВЖК. У хворих на ентеропатології тварин у ФЛ крові відбувається кількісний перерозподіл окремих ВЖК. Підвищується вміст НЖК і знижується вміст МНЖК й ПНЖК, а звідси коефіцієнт насиченості збільшується. При ентеропатології у новонароджених телят знижується розщеплення та всмоктування нітрогеновмісних сполук у травному каналі з одночасним гальмуванням роботи білоксинтезувальної функції печінки. Найбільші відхилення спостерігаються в обміні амінокислот: глутамінової, аспарагінової, аргініну та орнітину, які беруть активну участь в обміні, зв'язуванні та нейтралізації аміаку. Ентеропатологія у телят призводить до значних змін в обміні жовчних кислот, про що свідчать вірогідні зміни рівня більшості ідентифікованих жовчних кислот у печінці та міхуровій жовчі. При діарейному синдромі телят у всіх досліджуваних біоматеріалах зростає вміст ЛХК.

Досліджено, що інтенсивність хемілюмінесценції крові та її похідних, збільшується у новонароджених телят, хворих на ентеропатологію, порівняно з такими у крові здорових новонароджених тварин. Після лікування ентеросорбентами хворих на ентеропатологію телят відбувається стабілізація інтенсивності хемілюмінесценції. Таким чином, доведена можливість

використання методу хемілюмінесценції для контролю патогенезу ентеропатології та якості терапії у практичній ветеринарній медицині.

СПИСОК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ

АДФ	– аденозиндифосфорна кислота;
АлАТ	– аланінамінотрансфераза (КФ 2.6.1.2);
АМ	– апікальна мембрана;
АНС	– 1-анілінонафталін-8-сульфонат;
АО	– антиоксидант;
АОЗ	– антиоксидантний захист;
АсАТ	– аспартатамінотрансфераза (КФ 2.6.1.1);
АТФ	– аденозинтрифосфорна кислота;
АФО	– активні форми Оксигену;
ВЖК	– вільні жирні кислоти;
ВРО	– вільнорадикальне окиснення;
ВХС	– відновлений холестеролу;
ГЛ	– гліколіпіди;
ГП	– глутатіонпероксидаза (ЕС 1.11.1.9);
ГР	– глутатіонредуктаза (ЕС 1.6.4.2);
ГТ	– глутатіонтрансфераза (ЕС 2.5.1.18);
ДК	– дієнові кон'югати;
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота;
ЕХС	– естерифікований холестерол;
ЖК	– жирн(а)і кислот(а)и;
ЗЛП	– загальні ліпіди;
ЗФЛ	– загальні фосфоліпіди;
ЗХС	– загальний холестерол;
Кат	– каталаза (ЕС 1.11.1.6);
КЛ	– кардіоліпін;
КЛС	– кислотно-лужний стан;
КФ	– креатинфосфат;
ЛП	– ліпопротеїн(и);

ЛПВЩ	– ліпопротеїни високої щільності;
ЛПДНЩ	– ліпопротеїни дуже низької щільності;
ЛПНЩ	– ліпопротеїни низької щільності;
ЛФЕ	– лізофосфатидилетаноламін;
ЛФІ	– лізофосфатидилінозитол;
ЛФК	– лізофосфатидна кислота;
ЛФЛ	– лізофосфоліпіди;
ЛФХ	– лізофосфатидилхолін;
ЛХК	– літохолева кислота;
МНЖК	– мононенасичені жирні кислоти;
НАД ⁺	– нікотинамідаденіндинуклеотид окиснений;
НАДН+Н ⁺	– нікотинамідаденіндинуклеотид відновлений;
НЖК	– насичені жирні кислоти;
НЕЖК	– ненасичені жирні кислоти;
НЛ	– нейтральні ліпіди;
НУБіП України	- Національний університет біоресурсів і природокористування України;
ОС	– окисний стрес;
ОФ	– окисне фосфорилювання;
ПНЖК	– поліненасичені жирні кислоти;
ПОЛ	– пероксидне окиснення ліпідів;
РНК	– рибонуклеїнова кислота;
СМ	– сфінгомієлін;
СОД	– супероксиддисмутаза (ЕС 1.15.1.1);
ТАГ	– триацилгліцерол(и);
ТБК-активні продукти	– тіобарбітурової кислоти активні продукти;
ФАД	– флавінаденіндинуклеотид, окиснена форма;
ФАДН ₂	– флавінаденіндинуклеотид, відновлена форма;
ФГЛ	– фосфатидилгліцерол;

ФЕ	– фосфатидилетаноламін;
ФІ	– фосфатидилінозитол;
ФК	– фосфатидна кислота;
ФЛ	– фосфоліпід(и);
ФС	– фосфатидилсерин;
ФХ	– фосфатидилхолін;
ХЛ	– хемілюмінесценція;
ХС	– холестерол;
цАМФ	– циклічний аденозинмонофосфат;
ЦОГ	– циклооксигеназа;
ЦТК	– цикл три карбонових кислот;
ШКЗ	– шлунково-кишкові захворювання;
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт;
F	– інтенсивність флуоресценції АНС.

ГЛАВА II

МЕТАБОЛІЗМ ЛІПІДІВ ТА ЙОГО КОРИГУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ФОСФОЛІПІДІВ МОЛОКА ПРИ ЕНТЕРОПАТОЛОГІЇ ТЕЛЯТ У ПЕРІОД РЕАБІЛІТАЦІЇ

Провідна функція системи травлення в організмі ссавців полягає в його забезпеченні енергетичним і пластичним матеріалом, що утворюється при перетравленні корму [1].

Першим етапом в обміні вуглеводів, протеїнів і ліпідів є їх перетравлення у травному каналі тварин. Суть цього процесу полягає у ферментативному гідролізі складних молекул до простих – моноцукрів, амінокислот, гліцеролу, жирних кислот (ЖК) тощо. Останні всмоктуються в кров і лімфу й транспортуються до тканин, де окиснюються або використовуються для синтетичних потреб клітин. Тому достатнє забезпечення організму поживними речовинами та повноцінний перебіг метаболічних процесів у тканинах залежать від функціонального стану органів травлення тварин [2].

Серед гострих розладів травлення диспепсія займає особливе місце, оскільки супроводжується порушенням функцій внутрішніх органів, що призводить до розладів функціонального стану всіх систем організму. Це виражається в порушенні метаболізму протеїнів, вуглеводів, ліпідів та водно-електролітного балансу [3, 4].

У новонароджених тварин досить часто діагностується диспепсія неінфекційної (молозивний токсикоз, козеїно-безоарна хвороба), інфекційної (рота- і корона вірусні ентерити, колібактеріоз) та інвазійної (гельмінтози) етіології, що й вирішує складність процесу перебігу, який є особливо тяжким при асоційованих інфекціях [2, 4].

Диспепсія (Dyspepsia) – патологія, яка характеризується функціональними розладами органів травлення, що виникають внаслідок невідповідності між потребами організму (об'єм, якість і склад корму) та

перетравлювальною здатністю різних відділів системи травлення. Це один з найпоширеніших гострих патологічних розладів організму новонароджених, що характеризується порушеннями моторної, секреторної, всмоктувальної та евакуаторної функцій шлунка й кишок і призводить до суттєвих змін обміну речовин та інтоксикації організму.

2.1. Морфо-функціональні зміни в органах травлення при ентеро-патології телят

В організмі тварини всі органи і системи тісно взаємопов'язані між собою, що слід ураховувати при аналізі будь-якої клінічної ситуації. Тому при виникненні у тварин патології, клініцист розглядає її не як хворобу окремого органа чи системи, а як захворювання цілісного організму [3].

Епітеліальний шар слизової оболонки шлунково-кишкового тракту в період новонародженості зазнає значних структурних змін, що є генетично детермінованим процесом, пов'язаним зі зміною типу годівлі [4]. Це дає підставу розглядати період новонародженості як критичний.

Виникнення шлунково-кишкової патології у новонароджених тварин порушує функціонування адаптаційно-приспосувальних механізмів з боку травного тракту. Зазначене провокує розвиток ускладнень і кількарізних рецидивів гострих розладів травлення у тварин, які перехворіли [5].

Нами досліджено, що у таких телят відновлення структурно-функціонального стану травного тракту не завершується, навіть, у 30-добовому віці [5, 6]. Повільна нормалізація порушених функцій ентероцитів і, насамперед, системи активного транспорту поживних речовин корму крізь апікальну і базолатеральну мембрани гальмує відновлення метаболічних процесів у тканинах телят, які перехворіли на диспепсію.

Диспепсія частіше спостерігається у новонароджених тварин, які народилися від корів, яких утримували із порушенням зоогігієнічних умов. Гісто-морфологічні дослідження свідчать, що у таких тварин є ознаки недорозвинення тканин. У першу чергу це позначається на травних і захисних функціях шлунка і кишечника. Тому навіть при незначних змінах хімічного складу та фізичних властивостей кормів раціону, а також на тлі дії умовно-патогенної мікрофлори органів травлення розвивається диспепсія [4, 5, 8].

Відомо, що для новонароджених тварин є характерним пристінкове травлення і переважна більшість поживних речовин молозива (молока) перетравлюється за участю мембранозв'язаних ензимів облямієвкових ентероцитів слизової оболонки тонкої кишки. При порушенні внутрішньоутробного розвитку телят активність зазначених ензимів зменшується у 8–10 разів [9]. Морфологічна й функціональна незрілість органів травлення зумовлюють недостатнє перетравлювання поживних речовин молозива й молока. В результаті цього змінюються фізичні властивості та склад хімусу. Рештки неперетравленого казеїну збуджують механорецептори кишечника, а змінена величина рН хімусу, продукти неповного розщеплення молозива (молока) та гниття, а також мікробні токсини подразнюють хеморецептори. У цих умовах підвищене антигенне навантаження призводить до "зриву толерантності" з формуванням аутоімунних та алергічних реакцій, що запускає місцеву запальну реакцію слизово-підслизового шару і спричинює локальне ушкодження. У поєднанні з погіршенням трофіки стінки кишечника це призводить до формування дефектів слизової оболонки. У хворих настає лізис мікрворсинок ентероцитів, які є структурною основою мембранного травлення, зменшується синтез ензимів, що завершують гідроліз протеїнів, вуглеводів, ліпідів, а також порушується їхнє просування на поверхню мембран клітин епітелію кишечника. Подразнення слизової оболонки шлунка й кишечника сприяє виділенню гістаміну, який у свою чергу посилює їхню перистальтику [10].

Під час розвитку диспепсії в новонароджених тварин спостерігається порушення структурно-функціонального стану клітинних мембран, унаслідок зміни прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, що супроводжується закономірними розладами метаболізму і запальними процесами, передусім у тканинах кишечника, печінки та нирок [11, 12].

Визначним фактором у патогенезі метаболічних порушень у хворих на диспепсію новонароджених тварин, крім запалення, є розвиток тканинної

гіпоксії. Механізм негативної дії гіпоксії на організм новонароджених зумовлений порушенням у функціонуванні електронно-транспортних ланцюгів мембранних комплексів клітин, що зумовлює утворення активних форм Оксигену. Це призводить до гіпоксичного некробіозу клітин в уражених органах і тканинах [5, 13, 14].

Тому розвиток патологічних процесів при диспепсії має досить складний характер, а в патогенезі хвороби виділяють чотири групи основних взаємопов'язаних патогенетичних механізмів [15]:

1. Порушення моторної та секреторно-абсорбційної функції органів травного каналу;

2. Порушення водно-електролітного обміну, що спричинює дегідратацію, токсикоз, декомпенсований ацидоз, згущення крові, ускладнення в роботі серця і його блокаду через надлишок іонів натрію;

3. Порушення, викликані дефіцитом поживних речовин в організмі та значним рівнем катаболічних процесів;

4. Дисбактеріоз і можливість ендогенної інтоксикації при наявності асоціацій високо вірулентних мікроорганізмів.

При недотриманні умов годівлі (режиму, кількості і якості корму, технології) у новонароджених тварин змінюються процеси перетравлення й засвоєння молозива. При порушенні умов утримання новонароджених тварин (переохолодження чи перегрів організму) виникають зміни в перистальтиці кишечника. Це спричинює пересування непатогенних мікроорганізмів, властивих для новонароджених тварин, з товстого відділу кишечника в тонкий, де створюються умови, під дією яких вони набувають патогенності (споротвірні палички, анаероби, кокові мікроорганізми та ін.). Таким чином, у мікрофлорі кишечника змінюються співвідношення грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів. Продукти життєдіяльності мікрофлори кишечника, що накопичуються в значній кількості, змінюють середовище та умови травлення. Це негативно впливає на слизову оболонку органів травлення, а потрапивши в кров – на весь організм у цілому. Токсикоз, що

виникає, ще більше порушує обмін речовин і негативно впливає на нервову, ендокринну, серцево-судинну і респіраторну системи, функції печінки та нирок [16, 17].

При розладах процесів травлення і всмоктування в кишечнику хворих тварин гальмується засвоєння мінеральних елементів (Fe, Cu, Zn, Co, Mn), що негативно впливає на стан центральних органів кровотворення, особливо на червоний кістковий мозок, що призводить до порушення гемоцитопоезу, розвитку сидеропенії, залізодефіцитної анемії з гіпохромемією, що компенсується еритроцитозом [18, 19].

При неонатальній ентеропатології новонароджених відбувається десквамація епітеліального шару слизової оболонки сичуга (шлунка) та кишечнику з утворенням ерозій і виразок. Це призводить до різкого зниження бар'єрних функцій органів травлення і зумовлює проникнення в кровоносну та лімфатичну системи токсичних речовин, які після надходження у ворітну вену, а надалі в печінку, пригнічують ще нестійку нейтралізуючу здатність гепатоцитів. У свою чергу, розлади нейтралізуючої функції печінки сприяють порушенню обміну протеїнів і нітрогеновмісних речовин, процесів дез- і переамінування амінокислот, що викликає протеїнове та жирове переродження гепатоцитів, а отже й порушення їхніх функцій [20].

При токсичній диспепсії спостерігаються симптоми енцефалопатії, що виникають внаслідок токсичної дії на центральну нервову систему недостатньо знешкоджених печінкою продуктів гниття, що накопичуються у сичузі та кишечнику (аміни, феноли, індол, скатол, бактеріальні токсини) [21].

Одночасно з порушенням процесів травлення у хворих тварин відбувається наростання інтоксикації організму, що зумовлює зміни в серцево-судинній системі, які проявляються симптомами гострої дистрофії серцевого м'яза [17].

Із появою симптомокомплексу діареї організм тварини втрачає велику кількість води, що призводить до його зневоднення. Внаслідок дегідратації виникає згущення крові, що характеризується підвищенням її питомої ваги, відносним збільшенням вмісту гемоглобіну та кількості формених елементів крові. При утрудненому кровообігу порушується транспорт кисню, що призводить до кисневого голодування тканин і, як наслідок, – до тканинної гіпоксії [22].

Секреція води й електролітів на перших етапах спрямована на видалення з кишечника токсичних продуктів. Проте тривала секреція викликає порушення осмотичних явищ у слизовій оболонці, утворення простагландинів і розвиток локальних запальних процесів [23].

Так встановлено (Томчук В. А., 1993), що при шлунково-кишкових розладах травлення у новонароджених телят в епітеліоцитах із посмугованою облямівкою (облямівкових ентероцитах) слизової оболонки порожньої кишки збільшується вміст cGMP і активність гуанілатциклази та зменшуються відповідні показники cAMP і аденілатциклази, збільшується вміст PG F₂ і PG F_{1a}. Як зазначає автор [24], виникнення і розвиток шлунково-кишкової патології неінфекційної етіології у цих тварин відбувається за cGMP-залежним механізмом. Патологічні чинники при взаємодії з глікопротеїдними рецепторами апікальних мембран облямівкових ентероцитів модифікують G-білки, які підвищують активність мембранозв'язаної гуанілатциклази та фосфоліпази C. Циклічний гуанозинмонофосфат, через активацію cGMP-залежних протеїнкіназ, які фосфорилують протеїнові субстрати апікальних мембран, посилює секрецію Na⁺, Cl⁻ і HCO₃. Фосфоліпаза C гідролізує ФІ, що зумовлює утворення IP₃, який сприяє вивільненню депонованого у клітинах Ca²⁺. Іони кальцію стимулюють активність фосфоліпази A₂ та кальмодуліну. Фосфоліпаза A₂ взаємодіє з ФЛ, що супроводжується зростанням у мембранах їх лізоформ та вивільненням у цитоплазму арахідонової кислоти. Такі форми ФЛ зменшують щільність мембран чим обумовлюють підвищення їх пасивної

проникності. З арахідонової кислоти утворюються простагландини E₂, групи F та ін., які стимулюють секрецію HCO₃⁻ і Cl⁻. Ca-кальмодулін виявляє стимулювальний ефект дії у відношенні протеїнкінази. Іони Ca²⁺, диацилгліцероли, ЛФХ стимулюють активність протеїнкінази C, яка пригнічує функціонування іонних pomp, зокрема активність Na⁺, K⁺-АТРази. Надходження Ca²⁺ з молозива (молока) до епітелію слизової оболонки кишечника суттєво підсилює описані ефекти, в наслідок чого діарея, як компенсаторна, адаптаційна, захисна реакція організму хворої тварини трансформується у неконтрольовану стадію секреції Na⁺, H₂O, Cl⁻, HCO₃⁻, K⁺ тощо.

2.2. Клініко-біохімічний статус організму телят при ентеропа- тології

Регуляція процесів травлення, всмоктування та секреції речовин на рівні плазматичної мембрани епітелію тонкого відділу кишечника здійснюється за участі внутрішньоклітинних медіаторів, основними серед яких є циклічні нуклеотиди: cGMP і cAMP, а також простагландини (PgE2, PgF1a). Проте, під час розвитку диспепсії відбуваються структурно-функціональні зміни облямівкових ентероцитів, що впливає на стан цих медіаторів. Так, зростання активності гуанілатциклази у 10 разів в облямівкових ентероцитах обумовлює надмірне продукування cGMP, що відбувається на тлі зменшення рівня cAMP. Циклічний гуанозинмонофосфат активує секрецію Натрію, Хлору та бікарбонату просвіт кишечника. Зокрема з Na^+ у просвіт кишечника секретується 14 молекул H_2O та ін. електролітів у складі його сольватних оболонок. Простагландини посилюють секрецію бікарбонатів і викликають за участі cGMP стійкий ацидоз. Патологічні зміни епітеліальних клітин спричинюють гальмування роботи іонних pomp, підвищення проникності клітинних мембран, розвиток дифузних запальних процесів, що обумовлює неконтрольовані втрати електролітів організмом [21].

У хворих на диспепсію тварин передусім втрачається позаклітинна вода і Натрій, а при тяжкому перебігу хвороби приєднуються втрати внутрішньоклітинної води. Таким чином, порушення водно-іонного обміну в динаміці включає три стадії: спочатку розвивається ізотонічна дегідратація, яка пізніше змінюється гіпотонічною, а перед загибеллю розвивається гіперосмолярний синдром [25].

Рівень Натрію у крові хворих на диспепсію телят, незважаючи на гемоконцентрацію, зменшується до 110–130 мМ (у здорових 5–7-добових телят він становить 136–150 мМ). Добовий дефіцит Натрію в організмі хворих тварин становить 67,5, а перед загибеллю – 340 мМ. Гіпонатріємія

розвивається внаслідок значної втрати Натрію з калом і сечею, а також через недостатнє надходження з кормом, оскільки у хворих телят виражена анорексія. Внаслідок дефіциту Натрію зменшується об'єм рідини в позаклітинному просторі, знижується осмоляльність плазми та розвивається гіпергідратація клітин (гіпотонічна дегідратація), що може спричинити набряк мозку, судоми та кому [23, 26, 27].

У тварин, хворих на диспепсію, хлориди втрачаються з калом, проте внаслідок зневоднення їхня концентрація у плазмі крові збільшується в 1,5 раза, що є одним із показників зменшення об'єму міжклітинної рідини. Це свідчить про переважаючу втрату при діарейі іонів натрію порівняно з хлором, що у свою чергу поглиблює розвиток метаболічного ацидозу [28, 29].

Вже в преморбідний період хвороби в організмі хворих тварин знижується вміст лужних еквівалентів і з появою діарейі спостерігається значний їхній дефіцит. При цьому в їхньому організмі розвивається декомпенсований метаболічний ацидоз, ступінь якого корелює з тяжкістю перебігу диспепсії. Загибель тварин настає внаслідок дегідратації, ацидозу й шокового стану [30, 31].

Кислотно-лужний стан (КЛС) у хворих на диспепсію телят характеризується розвитком метаболічного ацидозу, що може мати у тяжких випадках декомпенсований характер. Величина рН крові при перших ознаках хвороби знижується до $7,36 \pm 0,01$ (у здорових вона становить $7,46 \pm 0,01$), при середньому і тяжкому перебігу хвороби – до $7,28 \pm 0,01$ і $7,12 \pm 0,03$. Концентрація бікарбонатів зменшується з $37,6 \pm 0,9$ до $20,9 \pm 0,6$ мМ (можливе до $11,4 \pm 0,9$ мМ), рівень буферних основ – у 2–2,5 раза. Зсув буферних основ у телят при диспепсії становить $5,7 \pm 0,62$ мМ (у нормі – $8,2 \pm 0,6$ мМ), при тяжкому перебігу ешерихіозу дефіцит буферних основ складає $5,7 \pm 0,62$ мМ, а при змішаній інфекції зсув буферних основ коливається в межах від -18 до -30 мМ. Рівень парціального тиску вуглекислого газу [$p\text{CO}_2$], як правило, зменшується до $33,2 \pm 0,9$ мм рт. ст. (у

нормі $52,3 \pm 2,4$ мм рт. ст.). При цьому парціальний тиск Оксигену [pO_2] в їхній крові зростає. Навіть на 7–10-ту добу після клінічного видужування телят, показники кислотно-основного балансу відновлюються не повністю. Виснаження пулу буферних основ та підвищений рівень pCO_2 у їхній крові свідчать про напруження у функціонуванні компенсаторних механізмів підтримання гомеостазу величини рН у тканинах [32].

У хворих на диспепсію телят з ознаками ентеротоксичної форми колибактеріозу частіше виявляють гіперкаліємію і гіпокаліємію, рідше – гіпокаліємію. Концентрація Калію в сироватці крові хворих тварин збільшується на 15–30 % (у нормі вона становить 3,7–5,5 мМ). Зростання вмісту калію в сироватці крові є досить небезпечним, оскільки це призводить до функціональних розладів серцево-судинної системи, а при досить інтенсивному його збільшенні (до 11–12 мМ) настає загибель тварин [30].

У сироватці крові хворих тварин зменшується вміст Кальцію, Магнію, Феруму, Фосфору, Марганцю, Кобальту і Цинку. Навіть на 20–30-ту добу життя телят обмін макро- і мікроелементів повністю не відновлюється [31].

Однією з причин ацидозу є збільшення в крові хворих тварин концентрації субстратів гліколізу – лактату та пірувату. Із розвитком діарейного симптомокомплексу в мітохондріях гепатоцитів підвищується активність сукцинатдегідрогенази, що свідчить про посилене окиснення в них сукцинату. Підтвердженням цього є зниження у 2–3 рази концентрації в крові хворих новонароджених тварин α -кетоглутарату, який є попередником сукцинату. Джерелом α -кетоглутарової кислоти за умов енергетичного дефіциту та гіпоксії в тканинах є глютамінова кислота, проте її концентрація у крові хворих тварин знижується. Водночас зменшується концентрація оксалоацетату [5].

Таким чином, на початку хвороби у телят активується окиснення в мітохондріях печінки на рівні сукцинатдегідрогеназного комплексу з наступним його інгібуванням унаслідок значного зменшення концентрації у

крові попередників сукцинату – глутамату, α -кетоглутарату, оксалоацетату, тобто порушуються ланки енергетичного забезпечення організму [5, 33].

У телят при шлунково-кишкової патології інфекційної етіології на 20 % зменшується абсолютний вміст альбумінів, а їхня частка серед протеїнів сироватки крові становить 38 % (у здорових – 48 %), що пов'язано з порушеннями протеїнсинтезувальної функції печінки [34].

Для хворих тварин характерним є збільшення в сироватці крові вмісту білірубину в 2–2,3 раза порівняно зі здоровими, який у тварин, перехворівших на диспепсію, залишається на високому рівні ще впродовж місяця. Внаслідок зниження акцепторних властивостей плазматичної мембрани, порушується здатність гепатоцитів ефективно зв'язувати некон'югований білірубін крові та перетворювати його в кон'югований. Це відбувається через недостатню активність уридиндифосфатглюкуронілтрансфери гепатоцитів. При цьому в сироватці крові таких тварин виявляють високий вміст кон'югованого білірубину та підвищену активність гамма-глутамілтранспептидази, що зумовлено стискуванням жовчних протоків збільшеними в об'ємі гепатоцитами, тобто має місце внутрішньопечінковий холестази [35].

Ураження печінки у новонароджених тварин при диспепсії підтверджується збільшенням у сироватці крові активності гепатоспецифічного ензиму – сорбітолдегідрогенази, а також індикаторних для печінки ферментів – аспаратамінотрансфери (АсАТ) і аланінамінотрансфери (АлАТ) [5].

У хворих на диспепсію телят концентрація креатиніну в сироватці крові зростає у 3–4 рази, що є показником зменшення до 20–50 % кількості функціонуючих ниркових клубочків. Порушення екскреторної функції нирок характеризується збільшенням у сироватці крові вмісту залишкового Нітрогену та сечовини. Концентрація сечовини збільшується до 15–25 мМ (у здорових телят вона становить 3,0–6,5 мМ). Проте в сечі концентрація сечовини не змінюється [28].

Крім того, інтенсивність хемілюмінесценції крові, сироватки, плазми, гомогенатів еритроцитів і лейкоцитів збільшується у новонароджених телят, хворих на диспепсію, порівняно зі здоровими [36].

Виявлено суттєві розбіжності у показниках крові, що характеризують основні ланки метаболізму речовин у тканинах телят після перехворювання диспепсією.

Показники КЛС крові найбільш вірогідно розкривають стан гомеостатичних регуляторних механізмів в організмі тварин.

Порушення кислотно-лужного балансу в організмі телят другої дослідної групи водночас свідчить про дефіцит лужного резерву та буферної ємності їх тканин (табл. 2.1).

Встановлено, що у телят, які перехворіли на диспепсію, розвивається сидеропенія і залізодефіцитна анемія з гіпохромією, що частково компенсується еритроцитозом. Це особливо актуально для раннього постнатального періоду життя тварин, для яких характерне явище природної гемолітичної анемії, що виникає внаслідок інтенсивної заміни фетального типу гемоглобіну на дорослий.

Дисфункція ентероцитів у цих телят порушує транспортування і всмоктування поживних речовин корму, в т. ч. і тих, що є факторами гемопоезу (незамінні амінокислоти, Ферум, Купрум, Кобальт, Цинк, вітаміни групи В). Слід враховувати, що іони Феруму входять до складу ферумпорфіринових сполук, представниками яких є ензими антиоксидантної системи захисту (АОЗ) (каталаза, пероксидаза).

Тому дефіцит Феруму сприяє мембранопатологічним змінам за рахунок активації пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), що викликає порушення інтегрованості клітин і дезорганізацію метаболічних процесів, які перебігають на мембранах та за участю їх компонентів. Поряд із цим, відмічається зростання у крові телят, які перехворіли на диспепсію, вмісту триацилгліцеролів (ТАГ), що свідчить про суттєві порушення обміну ліпідів в їх організмі.

Гематологічні показники телят 30-добового віку, $M \pm m$; $n = 12$

Показник	Контроль, телята залишалися здоровими впродовж першого місяця життя	Телята, які переохворіли на диспепсію в період новонародженості
pH	7,36±0,02	7,37±0,02
pCO ₂ , мм рт. ст.	50,2±1,43	54,1±1,12*
pO ₂ , мм рт. ст	29,8±0,48	29,4±0,94
[HCO ₃ ⁻], мМ	28,1±0,95	29,9±1,06
ЗБО, мг-екв/л	4,7±0,65	4,5±0,47
CO ₂ , заг., мМ	30,9±0,52	31,4±0,57
Загальний протеїн, г/л	61,1±0,9	58,7±2,3
Нітроген сечовини, мМ	2,4±0,2	2,9±0,3
Глюкоза, мМ	4,1±0,26	3,6±0,27
Гемоглобін, г/л	81,2±3,0	94,0±6,0
Вміст гемоглобіну в 100 мл еритроцитів	32,0±1,2	31,3±1,1
Ферум, мМ	17,8±1,6	10,7±1,2*
Еритроцити, Т/л	5,7±0,2	6,7±0,4
Лейкоцити, Г/л	10,9±0,7	11,7±0,9
Гематокрит, %	30,3±1,4	29,6±2,2
Триацилгліцероли, мг %	3,5±0,9	8,6±1,8*

П р и м і т к а. * $p < 0,05$, достовірна різниця між показниками дослідної та контрольної груп.

Значна напруженість метаболізму в тканинах хворих телят, повільний характер їх відновлення поряд із наявною дисфункцією ентероцитів, гепатоцитів і інших функціональних клітин організму свідчать про необхідність застосування таким тваринам засобів репаративної терапії в період реабілітації, що може значно прискорити регенерацію ушкоджених клітинних мембран і відповідне відновлення мембранозв'язаних процесів.

Важливими компонентами біологічних мембран усіх клітин організму є ФЛ. Адаптогенний характер при екстремальних ситуаціях і патологічних станах має зміна кількісного співвідношення індивідуальних форм ФЛ, що пояснюється різною інтенсивністю їх синтезу та особливостями трансформації в організмі. Враховуючи ключове значення ФЛ як структурних компонентів біомембран, регуляторів активності мембранозв'язаних ензимів та модуляторів регуляторних сигналів у клітині, розглядається можливість застосування на їх основі лікувальних препаратів, насамперед репаративної дії, при ентеропатології тварин. Це пов'язано з необхідністю у прискоренні інтенсивності процесу відновлення структурно-функціонального стану епітелію слизової оболонки усіх відділів травного каналу та клітин інших органів і тканин організму з одночасною активацією захисних сил організму, що описано нами раніше [37].

2.3. Метаболізм ліпідів в організмі ссавців при захворюваннях органів системи травлення

2.3.1. Ліпіди в організмі ссавців. Відомо, що стійкість організму за дії різних чинників визначається особливостями обміну ліпідів [8, 32, 41]. Оскільки ліпідні компоненти беруть участь в усіх життєво необхідних фізіолого-біохімічних процесах організму, вони відіграють важливу роль у компенсаторних реакціях організму у відповідь на зміни екзо- та ендогенних умов існування і негативний вплив патогенних чинників.

Ліпіди в організмі живих істот, перш за все, є джерелом енергії. Цю функцію виконують ЖК, звільнені після розпаду жирів. Так, при повному розпаді з 1 г жиру виділяється 9,3 ккал енергії, що вдвічі більше порівняно з окисненням вуглеводів і протеїнів. Ліпідам належить важлива роль і в обміні води (при окисненні 100 г жиру утворюється 107,1 г води). Фосфоліпіди, гліколіпіди (ГЛ) та холестерол (ХС) беруть участь в утворенні клітинних мембран всього живого. Похідні деяких поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) – простагландини виконують регуляторну функцію. Ці ЖК відносяться до категорії незамінних (есенційних) факторів годівлі та харчування. Холестерол є структурним компонентом біологічних мембран, а також попередником жовчних кислот і стероїдних гормонів. Крім того, поряд із жирами у складі корму в організм надходять жиророзчинні вітаміни (А, Е, D, К) та інші ліпотропні сполуки [38–43].

Ліпіди, як компоненти біологічних мембран, відіграють важливу роль у забезпеченні життєдіяльності клітин, функціонуванні багатьох ензимів і, навіть, хромосом [44, 45].

Ліпіди також впливають на структуру ДНК, координують її реплікацію [46].

До складу ліпідів мембран відносяться ФЛ, ТАГ та ХС. Основні ФЛ мембран – це фосфатидилхолін (ФХ, лецитин), фосфатидилетаноламін (ФЕ), фосфатидилсерин (ФС), фосфатидилінозитол (ФІ) та кардіоліпін (КЛ).

Головним стеринном клітинних мембран в організмі тварин є ХС. Гліколіпіди містяться тільки в плазматичних мембранах. Значний вміст КЛ виявлено в мітохондріях. Ліпідний бішар у мембранах клітин формується у водній фазі за допомогою амфіфільних молекул ФЛ. Ці молекули називають амфіфільними тому, що вони складаються з двох частин, різних за своєю розчинністю у воді: полярної або гідрофільної “голівки”, яка володіє спорідненістю до води та “хвоста”, що утворюється неполярними, гідрофобними вуглецево-водневими ланцюгами ЖК. Прикладом амфіфільної молекули може бути молекула ФЕ. Слід зазначити, що гідрофобність є загальною властивістю усіх ліпідів. Але деякі ліпіди та їхні похідні (ГЛ, ФЛ, жовчні кислоти) амфіфільні, поскільки до їхнього складу входять гідрофільні та гідрофобні частини [47].

Фосфоліпіди являють собою схожі за структурою молекули, що складаються з гліцеролового скелету з фосфодіетерними групами в положенні С3, які з'єднані зі спиртовими полярними групами, а також двох ЖК у положенні С1 та С2. Природні ФЛ у положенні С1' містять насичену ЖК, а в положенні С2 – ненасичену ЖК. Із хімічної точки зору найпростішою формою ФЛ є фосфатидилова кислота, в якій відсутня молекула спирта. Ця молекула розглядається як "фосфатидиловий" компонент складніших ФЛ, назва яких залежить від типу спиртової групи [48].

У клітинах тварин спиртові групи ФЛ складаються з азотистих основ (холіну, етаноламіну та серину) і спирту гліцеролу або інозитулу. В зв'язку з цим, ФЛ мають назву: ФХ, ФЕ, фосфатидилгліцерол (ФГЛ) та ФІ. Фосфатидилгліцерол, або КЛ – це унікальний ФЛ, який складається з двох діетерних фосфатних груп, які з'єднуються молекулою гліцеролу [49].

Хімічна структура полярної “голівки” визначає сумарний електричний заряд та йонний стан ФЛ. Фосфатидилхолін і ФЕ, маючи від'ємно заряджену аміногрупу, електрично – нейтральні. Їх називають нейтральними ФЛ. Фосфатидилсерин і ФІ є від'ємно зарядженими або аніонними ФЛ [49].

У клітинній мембрані ФЛ утворюють подвійний шар, в якому гідрофобні ланцюги ЖК спрямовані всередину мембрани, а гідрофільні полярні групи назовні. Мембранні білки прикріплюються периферично за рахунок полярних або йонних взаємодій, а також входять до складу ліпідного бішару. Біологічні мембрани володіють “рідинними” властивостями, бо на межі одного шару окремі ліпідні молекули здатні обмінюватися місцями з сусідніми зі швидкістю більше 1 млн разів за 1 с. Обмін молекул ліпідів між шарами (*flip-flop*) є досить рідкісним явищем. Клітинна мембрана володіє виразною асиметрією в плані розподілення різних ФЛ у зовнішньому і внутрішньому шарах. Холіновмісні нейтральні ФЛ, такі як сфінгомієлін (СМ) і ФХ, локалізуються на зовнішньому боці мембрани в сполученні з невеликою кількістю ФЕ. Її внутрішня (цитозольна) частина складається з невеликої кількості ФХ і СМ, більш значної – ФЕ, а також ФС і ФІ. Таким чином, у нормі аніонні ФЛ не присутні на зовнішній поверхні біомембран [50, 51].

Фосфоліпіди не тільки утворюють ліпідний бішар клітинних мембран, але й беруть участь у збудженні та передачі нервових імпульсів, впливають на процеси зсідання крові [52].

До основних біологічних функцій ліпідів відносяться також: структурна (компонент біомембран), захисна (жировий прошарок, що оточує внутрішні органи), важлива калорійна складова частина раціону людини та тварин, транспортна форма жиророзчинних вітамінів, регуляторна (транспорт води та солей, регулятор активності деяких ензимів), імуномодуляторна, складова частина деяких ендогормонів, медіаторна [53, 54].

Механізми регуляції обміну ліпідів у ссавців тісно пов'язані з процесами росту й диференціації клітин, утворенням ейкозаноїдів, цитокінів, молекул адгезії. Порушення механізмів регуляції біосинтезу ліпідів може спричинити розвиток патологічного процесу. В світовій науковій літературі наводяться результати досліджень, які засвідчують важливу роль складних

ліпідів у патогенезі різноманітних хронічних захворювань, таких як атеросклероз, ішемічна хвороба серця, ожиріння, цукровий діабет, злоякісні новоутворення, шизофренія тощо [55].

Перелік біологічних функцій ліпідів збільшується по мірі їхнього вивчення. У забезпеченні перерахованих функцій беруть участь ліпіди різних класів у відповідних кількостях. Тому для розуміння суті багатьох біологічних процесів у живих організмах слід мати уявлення про ліпіди на такому ж рівні, як про протеїни, нуклеїнові кислоти та вуглеводи.

2.3.2. Універсальні закономірності зміни ліпідного складу клітинних структур при патологічних станах. Розподіл ЖК у клітині взаємопов'язаний із вмістом ХС та дією екопатогенних чинників зовнішнього середовища [55]. Американські вчені М. Синенські та Дж. Газел незалежно один від одного запропонували теорію гомовіскозної адаптації, яку вони розробили в результаті вивчення термінальної адаптації пойкилотермних тварин [56, 57].

Експериментально доведено, що ХС підвищує ступінь упорядкованості фосfolіпідного бішару мембран у рідкокристалічній фазі та знижує – у фазі гелю. За фізіологічних температур (біля 37 °С) у гомойотермних тварин ХС підвищує упорядкованість ліпідного бішару біологічних мембран. Водночас інкорпорація ХС у ліпідний бішар мембран супроводжується зниженням ступеня упорядкованості ацильних залишків ФЛ внаслідок підвищення ступеня їх ненасиченості. Зростання рівня ХС у біологічних системах спричинює зменшення величини співвідношення НЖК/НЕЖК. Встановлено, що окремі ФЛ, такі як ФЕ, незалежно від ацильного складу через малі розміри полярної голівки здатні знижувати ступінь упорядкованості ФХ ліпосом [56].

Теорія гомовіскозної адаптації не дає повної уяви щодо функціональної ролі змін у ліпідному складі мембран. Проте вона добре пояснює, чому при зміні температури тіла пойкилотермних тварин в'язкість біологічних мембран

залишається сталою – цей феномен забезпечується внаслідок модифікації ступеня ненасиченості ЖК, естерифікованих у ФЛ мембран. Так, зі зниженням температури тіла пойкилотермних тварин зростає вміст ФЛ із ненасиченими ацильними залишками і знижується рівень вільного ХС, що запобігає збільшенню в'язкості клітинних мембран; із підвищенням температури тіла вміст ФЛ із ненасиченими ацильними залишками зменшується, а рівень вільного ХС зростає, що запобігає надмірному підвищенню рідинності мембран [56, 57].

Таким чином особливості термальності адаптації у пойкилотермних тварин дали змогу сформулювати теорію гомовіскозної адаптації, якою вперше було зроблено спробу виявити загальні закономірності зміни ліпідного складу за екстремальних умов довкілля. Ця теорія розкрила біохімічні механізми підтримання належної в'язкості біологічних мембран пойкилотермних [56, 57] та гомойотермних тварин [58, 59] у результаті модифікації ліпідного складу біологічних систем. Так показано, що підвищення рівня ХС у біологічних мембранах ссавців компенсується збільшенням ступеня ненасиченості ФЛ і, навпаки, зниження рівня ХС у біологічних мембранах компенсується зменшенням ступеня ненасиченості ФЛ, внаслідок чого в'язкість клітинних мембран не змінюється. Такий фундаментальний механізм компенсації змін у ліпідному складі дає змогу підтримувати на належному рівні гомеостатичні реакції в клітині, забезпечуючи її адаптацію до мінливих умов зовнішнього середовища. На жаль, автори, які досліджували гомовіскозну адаптацію пойкило- і гомойотермних тварин, не визначили її місця та ролі в патогенезі гострих і хронічних захворювань у людини та ссавців.

Важлива роль у світовій науці відводиться дослідженням ліпідному клітин організму ссавців, що, передусім, має ще й біофармацевтичний аспект. Значення останнього нині особливо актуально. Це стосується пошуку біологічно активних ліпідів і розробка на їх основі нових лікарських засобів для фармакотерапії, перш за все, найпоширеніших захворювань. Адже

дисбаланс у розподілі насичених і ненасичених ЖК, а також у вмісті ω -6 та ω -3 НЕЖК є важливим чинником патогенезу різноманітних хронічних захворювань, зокрема атеросклерозу та ішемічної хвороби серця, цукрового діабету, інсулінрезистентності й ожиріння, злоякісних новоутворень, а також біполярного розладу та шизофренії тощо [60–62].

Теорія гомовіскозної адаптації порушила низку важливих питань: чи існують певні загальні закономірності формування ліпідного дисбалансу за патологічних станів у людини й тварин? Яку роль відіграє гомовіскозна адаптація у виникненні й перебігу гострих і хронічних патологічних станів? Якщо гомовіскозна адаптація має захисний характер за патологічних станів, то чи можливо стимулювати її перебіг за допомогою біологічно активних ліпідів?

На сьогодні вже встановлено існування спільних закономірностей порушення складу ЖК мембран, клітин і тканин при хронічних серцево-судинних та онкологічних захворюваннях, а також у віддалений період після дії іонізуючого опромінення. Універсальною ознакою зазначених хронічних патологічних станів є неспецифічне зростання рівнів ПНЖК та ФЛ, зокрема ФЕ, в біологічних структурах, яке компенсується підвищенням рівня показника загального/вільного ХС [55]. Ці зміни забезпечують компенсацію порушень ліпідного складу при хронічних захворюваннях, у результаті чого підвищений вміст сполук, які знижують упорядкованість ліпідного бішару (ПНЖК й неламілярні ФЛ), нівелюється ХС, який підвищує його упорядкованість.

Біологічна сутність компенсації порушень ліпідної складової біомембран може полягати у посиленні захисних резервів клітини. Це забезпечують її виживання й адаптацію до дії патогенного чинника шляхом задоволення її підвищеної потреби у ПНЖК як факторів регуляції мембранозв'язаних функцій і попередників вторинних месенджерів ліпідної природи, що опосередковують дію гормонів стресу. В результаті відмічається

стійкий ліпідний дисбаланс, здатний спричинити порушення специфічних функцій клітини і виникнення хронічних захворювань.

За умови зростання рівня ПНЖК у клітині, підвищується їх доступність для циклооксигеназ. Внаслідок цього в імунокomпетентних клітинах можуть утворюватися великі кількості продуктів, які негативно впливають на імунну функцію, зокрема моногідроксильовані похідні ПНЖК. Це може слугувати ключовим фактором патогенезу різноманітних захворювань. Патогенетичні механізми, які запускаються в період прямого контакту з патогенним чинником (наприклад, іонізувальним опроміненням) можуть функціонувати і далі під впливом подальшої хронічної дії інших несприятливих чинників і формування стійкого дисбалансу ЖК. Як вважають Л. М. Овсянникова та ін., синдром дезадаптації, що розвивається під впливом несприятливих чинників зовнішнього і внутрішнього середовища, реалізується в патології серцево-судинної, ендокринної, травної та ін. систем організму з прискоренням вікової інволюції і скороченням тривалості життя [63].

Тимчасом патологічні стани, що супроводжуються зниженням рівня загального ХС у біологічних тканинах, асоціюються зі зменшенням вмісту мононенасичених жирних кислот (МНЖК) і ПНЖК ω -6/ ω -3 рядів, а також загальних і деяких індивідуальних ФЛ (експериментальна морфінна залежність у щурів).

Вищенаведені зміни вперше інтерпретовано з позиції теорії гомовіскозної адаптації: зростання вмісту поліненасичених ліпідів у біологічних структурах людини й тварин за хронічних патологічних станів компенсується підвищенням рівня ХС, а зменшення їх вмісту – підвищенням рівня ХС.

Ремоделювання ЖК і ФЛ є фундаментальними біохімічними механізмами, за якими реалізується гомовіскозна адаптація. Під ремоделюванням ліпідів розуміють перетворення одного молекулярного виду ліпиду на інший [64]. У клітині функціонують не до кінця розкриті механізми, які забезпечують специфічне включення ацильних залишків у мембранні ФЛ.

Зміни в ацильному складі ФЛ призводять до модифікації функціональної активності мембран [65, 66].

Відомо, що ацильні групи у складі гліцерофосфоліпідів розподілені асиметрично. НЖК зазвичай локалізуються в *sn*-1-позиції, ненасичені – в *sn*-2-положенні гліцерофосфоліпідів. Розподіл молекулярних видів ФЛ зі специфічними ацильними залишками в *sn*-1- та *sn*-2-позиціях на клітинному і субклітинному рівнях різниться залежно від типу тканини. Основними ферментами, що забезпечують ремоделювання ЖК, є десатурази й елонгази, а ФЛ – фосфоліпази та ацилтрансферази [64]. Порухення процесу деацильовання/реацильовання може спричинити підвищення рівня лізо-фосфоліпідів (ЛФЛ) до цитотоксичних концентрацій [67]. Так, акумуляція ЛФЛ при гострій ішемії міокарда є важливим чинником патогенезу серцевих аритмій [68]. За гострої ішемії-реперфузії відбувається порушення процесів ремоделювання ЖК і ФЛ у тканині ізольованого серця й печінки, виявляється накопичення ВЖК, лізо-ФЛ та естерів ХС, які негативно впливають на функціональну активність органа.

Зміни вмісту ПНЖК у клітині за хронічних патологічних станів асоціюються з відповідними якісними й кількісними перетвореннями ФЛ і ХС. У результаті, розвивається стійкий дисбаланс ЖК.

Гостра ішемія–реперфузія міокарда у людини й тварин супроводжується збільшенням умісту вільних та естерифікованих у складні ліпіди ПНЖК, а також накопиченням лізо-ФЛ, що, однак, на відміну від хронічних патологічних станів, не компенсується підвищенням рівня загального та вільного ХС. З огляду на існування певного латентного періоду з моменту підвищення вмісту ПНЖК до компенсаторного зростання рівня ХС за відповідних захворювань, зроблено припущення, що за гострих патологічних станів, які супроводжуються ішемією–реперфузією, клітина не встигає належною мірою запустити реакції гомовіскозної адаптації, регуляція яких вочевидь здійснюється на рівні експресії генів, зокрема під впливом ПНЖК [55].

Доведено, що ЖК можуть впливати на геном, модифікуючи активність ядерних рецепторів і перебіг процесів сигнальної трансдукції. Фактично ЖК здатні прямо чи опосередковано діяти на активність різноманітних генів. На сьогодні встановлено, що вплив ЖК на експресію генів не вичерпується взаємодією з факторами транскрипції. ЖК здатні модифікувати обмін мРНК і білків [69]. Разом ці ефекти ЖК зумовлюють відповідні зміни профілю експресії генів, метаболізму, росту й диференціації клітин [64].

Крім того встановлено, що ЖК та їх метаболіти можуть діяти подібно до гормонів, контролюючи активність і розподіл специфічних факторів транскрипції, які взаємодіють з відповідними генами й елементами апарату транскрипції [70]. Факт, що синтез ліпідів *de novo* пригнічується ПНЖК, які надходять в організм з їжею, відомий уже понад 50 років [71]. Споживання ПНЖК ω -3 або ω -6 ряду призводить до швидкого (протягом кількох годин) пригнічення активності ензимів, які беруть участь у метаболізмі вуглеводів і ліпогенезі [72]. ПНЖК ω -3 та ω -6 рядів пригнічують синтез ліпідів *de novo* у печінці гризунів і людини внаслідок гальмування утворення мРНК, що кодує біосинтез різноманітних ензимів, які беруть участь у ліпогенезі й метаболізмі глюкози [69]. Опосередковане ПНЖК інгібування ацетил-КоА карбоксилази, стеароїл-КоА десатурази-1 і білка S14 відбувається на рівні транскрипції, в той час як пригнічення активності глюкозо-6-фосфат дегідрогенази здійснюється в результаті перебігу реакцій посттрансляційної модифікації [73].

Незважаючи на те, що швидкість експресії низки протеїнів, які беруть участь у ліпогенезі *de novo*, стимулюється інсуліном, вуглеводами і трийодтироніном, ПНЖК пригнічують дію цих активаторів, виявляючи виражений негативний вплив на швидкість експресії ензимів ліпогенезу [69].

Вільні й естерифіковані в ФЛ ЖК є важливими компонентами клітини, що визначають фізико-хімічні властивості біологічних мембран, забезпечують надходження поживних речовин у клітину, слугують джерелом енергії, беруть участь у реакціях сигнальної трансдукції, міжклітинних

комунікаціях тощо. Встановлено, що за гострої ішемії –реперфузії істотно зменшується вміст НЖК (14:0, 16:0, 18:0) у складі мітохондріального ФЛ –кардіоліпіну [55]. Зазначені зміни в ацильному складі кардіоліпіну є проявом порушення мітохондріальної функції, зумовленої дефіцитом кисню. Хоча ендоплазматичний ретикулум посідає чільне місце у синтезі ЖК і ФЛ, мітохондрії відіграють важливу роль у регуляції ліпідного гомеостазу в ремоделюванні ліпідів.

За реперфузії ізольованої печінки після попередньої гострої ішемії підвищення рівня ФС може бути наслідком стимуляції реакції обміну основи, в ході якої цей ФЛ утворюється з ФХ. Відомо, що накопичення ФС у внутрішньому листку плазматичної мембрани є важливою молекулярною подією, що супроводжує апоптоз. Підвищення вмісту ФЕ в разі відновлення постачання кисню до гепатоцитів вочевидь є проявом стимуляції реакції декарбоксілювання ФС в мітохондріях з утворенням ФЕ.

Отже, за гострих патологічних станів не розвивається компенсаторне зростання рівня загального/вільного ХС у відповідь на збільшення вмісту ПНЖК, оскільки клітина на рівні геному не встигає модифікувати метаболізм ліпідів. За хронічних патологічних станів у клітині є достатньо часу, щоб компенсувати порушення у складі ЖК, що може виявлятися підвищенням рівня ХС у біологічних системах. Водночас ХС через фактори транскрипції також може впливати на експресію десатураз ЖК.

Як зазначено в літературі [55], клітина має складні механізми компенсації порушень у ліпідному складі. Фактично зміни вмісту одного класу ліпиду (наприклад, ПНЖК) через певний час призводять до компенсаторних якісних і кількісних змін інших ліпідних класів (наприклад, ХС).

Незбалансовані зміни в розподілі ЖК і ФЛ в ушкоджених тканинах зумовлюють порушення специфічних функцій клітини. Дуалістичне розуміння біологічного значення дисбалансу ЖК і компенсаторної ролі ХС спонукає переглянути сучасну терапевтичну стратегію фармакотерапії

гіперхолестеролемії, розробити більш диференційовані підходи до фармакотерапії дисліпідемій, які враховуватимуть не тільки рівень ХС й ліпопротеїнів у сироватці/плазмі крові, а й вміст ЖК, їх моногідроксильованих похідних та ФЛ у формених елементах крові. Це дасть змогу ефективно керувати ризиками фатального ушкодження клітини внаслідок дії патогенного чинника.

Наведені дані теоретично обґрунтовують доцільність пошуку біологічно активних речовин (БАР), які стимулюють перебіг гомовіскозної адаптації клітини й компенсують дисбаланс ЖК за патологічних станів. Адже той факт, що клітина в умовах гострого ушкодження нездатна власними ресурсами в короткі терміни забезпечити перебіг реакції гомовіскозної адаптації на належному рівні, диктує необхідність введення екзогенних біологічно активних ліпідів, здатних прискорити цей процес.

2.3.3. Зміни ліпідного складу внутрішніх органів телят при ентеро-патології. Процеси надходження, перетравлення і всмоктування ліпідів, зокрема ФЛ, за шлунково-кишкової патології як незаразної, так й інфекційної етіології у новонароджених тварин значно порушуються, що виявляється в частих рецидивах захворювання та тяжких ускладненнях функціонування різних органів і систем [6, 74].

Основний гідроліз жирів здійснюється у тонкому кишечнику за участю панкреатичної ліпази, зниження активності якої виявляється у новонароджених тварин, хворих на диспепсію, внаслідок чого жири не перетравлюються повністю і виводяться з калом (стеаторея) [75].

Аналіз ліпідного складу плазматичних мембран ентероцитів порожньої кишки новонароджених телят вказує на значні відмінності між її морфологічними ділянками – щітковою облямівкою і базолатеральними мембранами та вікові особливості [76].

Як відомо, склад ліпідів та їх фізіологічна роль детерміновані генетично [76]. Особливістю ліпідного складу плазматичної мембрани ентероцитів

новонароджених телят, порівняно із дорослими тваринами, є нижчий рівень ХС, ФХ і ФЕ та підвищений вміст в апікальній мембрані СМ і ФІ, а в базолатеральній – ФІ та наявність лізо-ФХ. Спектр ЖК апікальної та базолатеральної мембран ентероцитів новонароджених тварин відрізняється від дорослих за вмістом їх індивідуальних представників, наявністю міристинової кислоти та вмістом МНЖК і ПНЖК – пальмітоолеїнової (16:1), олеїнової (18:2) і арахідонової (20:4) [77]

Під час диспепсії у новонароджених телят кількісний і якісний склад мембранних ліпідів значно змінюється. В апікальній мембрані з'являються ЛФЛ (9,5 %), знижується вміст СМ, ФС та біологічно активних ліпідів – ФІ (в 2,5 раза), і арахідонової кислоти (в 2,8 раза). Зміни в ліпідному складі базолатеральних мембран характеризуються зниженням умісту ХС (в 1,3 раза) і ФХ (в 1,2 раза), появою ЛФЛ (12,6 %), підвищенням рівня СМ (в 1,5 раза) та порушенням обміну мембранних ЖК (77).

Високий рівень ЛФЛ у складі плазматичної мембрани ентероцитів при диспепсії телят призводить до підвищення її проникності та зміні активності мембранозв'язаних ензимів [78]. В свою чергу ЖК – олеїнова, пальмітоолеїнова та лінолева – є активаторами Na^+ , K^+ -АТФази [79]. Олеїнова кислота блокує роботу протеїнів-переносників [80] і активує фосфодіестеразу [81]. Підвищений рівень в плазматичній мембрані ентероциту при диспепсії міристинової кислоти (14:0), ймовірно, пов'язаний з гальмуванням реакцій із нарощування карбонового скелету і перетворенням міристинової кислоти в стеаринову.

Спект ліпідів, як і протеїнів, визначає активність ензимів плазматичної мембрани ентероцитів, що особливо актуально при диспепсії новонароджених телят.

Взаємодія патологічного чинника з поверхнею цитоплазматичних мембран завжди супроводжується зміною їхніх фізичних та структурно-динамічних характеристик. У телят 30-добового віку, які перехворіли на диспепсію, встановлено деструктивні зміни апікальних мембран ентероцитів

тонкої кишки: модифікацію поверхневої структури мембран, зменшення структурної впорядкованості ліпідної компоненти та порушення гідрофобних білок-ліпідних взаємодій, конформаційну модифікацію молекул протеїну (табл. 2.2) [6].

Таблиця 2.2

Фізичні та структурно-динамічні характеристики апікальної мембрани ентероцитів порожньої кишки в перехворілих на диспепсію телят 30-добового віку ($M \pm m$, $n = 10$)

Показник	Контроль, здорові тварини	Телята, які перехворіли на диспепсію
Константа зв'язування ($K_{АНС}$), $мкМ^{-1}$	6,14±0,35	7,43±0,43*
Кількість місць зв'язування ($N_{АНС}$), нМ/мг протеїну	8,25±0,45	7,09±0,42
Ступінь ексимеризації пірену для загальної ліпідної фази (N_{335}), відн. од.	37,0±1,0	42,8±1,1*
Ступінь ексимеризації пірену для анулярних ліпідів (N_{280}), відн. од.	33,0±0,9	36,2±1,0*
Триптофанова флуоресценція, відн. од.	1,00±0,05	1,08±0,07
Константа Штерна-Фольмера (K_{SV}), M^{-1}	2,07±0,15	1,38±0,11*
Триптофан.зал.–пірен, F_o-F/F_o , відн. од.	1,00±0,04	0,67±0,04*
Триптофан.зал.–АНС, F_o-F/F_o , відн. од.	1,88±0,06	2,23±0,07*

Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з відповідними показниками у телят контрольної групи.

Зменшення вмісту загальних ліпідів у сироватці крові тварин при диспепсії різної етіології пов'язано, з одного боку, з порушенням всмоктування жирів, зумовленого ураженням тонкого кишечника, при якому знижуються процеси пристінкового травлення і зростає швидкість проходження хімусу, а з іншого – з недостатнім їх споживанням, оскільки

при диспепсії у хворих новонароджених знижений апетит та їм застосовують напівголодну дієту. Чим більше виражений токсикоз чи ексикоз у хворих новонароджених, тим яскравіше проявляється порушення обміну ліпідів.

При всіх формах диспепсії відбувається ураження печінки, порушуються не лише її антитоксична, але й холестеролсинтетична та естерифікуюча функції. Отже, зменшення вмісту ХС і його естерів у сироватці крові хворих новонароджених пояснюється зниженням синтетичної функції печінки [82].

У розвитку гіполіпідемії вирішальне значення має також дискінезія, яка часто спостерігається в жовчовивідних шляхах під час шлунково-кишкової патології новонароджених [37].

У сироватці крові хворих тварин вірогідно зменшується також вміст ФЛ, ВЖК і ТАГ. Зазначені зміни в ліпідогамі крові пов'язані як із розладами екзогенного надходження ліпідів до організму, так й ендogenous синтезу при патологічному ураженні тканин і органів у період клінічного прояву диспепсії [83].

Показано, що при диспепсії в крові новонароджених телят у загальній фракції нейтральних ліпідів зменшується вміст фракцій 1,2- та 1,3-диацилгліцеролів і збільшується рівень фракцій ВЖК, естерів ЖК та естерів ТАГ. Ці зміни виявлені не тільки в нативній крові, але й у її компонентах – еритроцитах, лейкоцитах, плазмі та сироватці [84].

У хворих на диспепсію новонароджених телят відмічаються кількісні зміни окремих фракцій ФЛ як у крові, так і в окремих її компонентах – еритроцитах, лейкоцитах, сироватці/плазмі. Основною домінантою змін є збільшення вмісту лізофосфатидилхоліну (ЛФХ) і ФХ та зменшення –лізофосфатидилетаноламіну (ЛФЕ), ФЕ, лізофосфатидної (ЛФК) та фосфатидної кислот (ФК) [85].

У ліпідах нативної крові та її компонентах телят, хворих на диспепсію, визначено ЖК, ідентичні здоровим. Однак, кількісне співвідношення між ними різне. У ліпідах хворих телят значно знижується вміст НЕЖК і

підвищується – НЖК, що призводить до збільшення коефіцієнта насиченості. Пояснити встановлену закономірність можна тим, що НЕЖК у ФЛ досить легко окиснюються [86, 87].

При шлунково-кишковій патології в органах і тканинах тварин відбувається посилений ліполіз, що сприяє інтенсивному надходженню до печінки ЖК при одночасно низькому синтезі в ній β -ліпопротеїнів і мінімальному надходженні ФЛ, у т. ч. ФХ. Накопичення нейтральних жирів у гепатоцитах призводить до їхнього жирового переродження. Одним із патогенетичних факторів жирової інфільтрації є порушення утворення в печінці транспортних форм ліпідів [88].

Про посилений ліполіз у жирових депо та про порушення гідролізу ТАГ у печінці свідчить підвищений вміст у крові неестерифікованих ЖК, а порушення β -окиснення ЖК, що настає при дефіциті в організмі глюкози, Оксигену та низки інших факторів, які гальмують реакції циклу трикарбонових кислот, підтверджує підвищений вміст кетонових тіл [89].

Гіполіпідемія, яка спостерігається у хворих на диспепсію телят, на 20-ту добу після виникнення захворювання при традиційному лікуванні змінюється на гіперліпідемію з вірогідним підвищенням рівня у плазмі крові вільного ХС та ТАГ і тенденцію до збільшення вмісту ФЛ. Кількісні зміни вмісту цих сполук сприяють посиленню інтенсивності їхнього пероксидного окиснення й розвитку мембранопатії [85].

У патогенезі запальних процесів, які відбуваються при диспепсії, важливе значення мають порушення функціонування факторів АОЗ організму, інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і, відповідно, деструктивні зміни клітинних мембран [90].

Усі клітинні структури (мітохондрії, ядра, лізосоми, ендоплазматична сітка, елементи цитоскелета) досить чутливі до руйнівної дії ПОЛ. При цьому в структурі біологічних мембран відбуваються характерні зміни, пов'язані з різким збільшенням їхньої проникності для молекул та іонів, зростанням в'язкості ліпідного бішару і появою на поверхні мембран

негативно заряджених хімічних груп, що спричинює розлади у функціонуванні багатьох мембранних ензимів [91].

Порушення обміну ліпідів в організмі новонароджених тварин при шлунково-кишковій патології зароджуються на клітинному рівні та негативно позначаються на функціонуванні всього організму. Тому важливим питанням є корекція розладів метаболізму ліпідів, що дозволить уникнути ймовірних ускладнень, підвищити життєздатність і продуктивність тварин, які перехворіли в неонатальний період на ентеропатологію. Це передбачає вивчення питання про застосування лікувально-профілактичних засобів, за допомогою яких можна здійснювати ефективну корекцію обміну ліпідів в організмі новонароджених тварин при ентеропатології.

На ринку ветеринарних препаратів практично відсутні лікувально-профілактичні засоби репаративної дії. При диспепсії відмічається пошкодження епітеліального шару слизових оболонок органів травлення, передусім, це стосується цитоплазматичних мембран, які переважно складаються з ФЛ. Тому в умовах практики слід застосовувати препарати, що мають виражений репаративний ефект дії на пошкоджені клітини, а їхні складові здатні легко проникати крізь мембрани клітин органів травлення та за хімічною будовою наближаються до структурних компонентів мембран клітин.

Так, у ветеринарну практику впроваджені препарати для лікування шлунково-кишкової патології у м'ясоїдних тварин такі, як: новосорбеліт, емелін та рубровітин. Вони мають не лише антитоксичну, сорбційну, в'язучу, антимікробну та протизапальну дії, а й здатні стимулювати функціональну й структурну регенерацію слизової оболонки кишкової стінки, що було доведено гістологічно, а також сприяють підвищенню у крові вмісту загальних ліпідів [92].

Випробовування лікувальної ефективності розроблених за участю автора експериментальних препаратів “Профжектел-1” та “Профжектел-2” новонародженим телятам із симптомокомплексом шлунково-кишкової

патології незаразної етіології доводить їхню здатність відновлювати в організмі хворих тварин обмін ліпідів, що супроводжується підвищенням у крові вмісту ТАГ та нормалізацією ХС [93].

Коригування обміну ліпідів в організмі телят при диспепсії також можливо проводити за допомогою ентеросорбентів, що вже доведено експериментально. Нині існує невелика кількість цих препаратів на основі різних мікроелементів (Сіліцій, Селен та ін.), такі як ентеросгель, полісорб та ентеросорбент ЕСТ-1. Визначення ефективності цих засобів у корекції ліпідного обміну проводились на новонароджених тваринах різних видів, які хворіли на ентеропатологію інфекційної та незаразної етіології. Так, при біохімічних дослідженнях крові та її компонентів було встановлено зменшення вмісту ТБК-активних продуктів, що є головним показником інтенсивності ПОЛ та відновлення у крові рівня загальних, нейтральних ліпідів і ФЛ [12, 94].

Зазначені вище лікувальні препарати здатні лише частково відновлювати кількісні характеристики показників обміну ліпідів і сприяти регенерації пошкоджених тканин в органах шлунково-кишкового тракту. Це пов'язано з тим, що за хімічною структурою вони відрізняються від складових клітинних мембран, якими переважно є ФЛ. Тому залишається актуальним питання розробки препаратів репаративної дії на основі ФЛ тваринного й рослинного походження.

Лікувальний препарат есенціале-форте виготовляється на основі ФЛ рослинного походження. Він містить есенційні ЖК, які відновлюють активність ферментних систем печінки шляхом репарації структури клітинних мембран, покращують енергетичний баланс і сприяють регенерації гепатоцитів шляхом перетворення нейтральних ліпідів й ХС у форми, що легко транспортуються та є доступними для метаболізму [95].

Препарати на основі “морських” ФЛ, до структури яких входять ω -3 ПНЖК, призводять до кількісних змін індивідуальних ФЛ у мікросомах органів травлення, селективно модулюють ФЛ мікросомальних мембран цих

органів залежно від їхніх функцій. При дослідженні ЖК-складу загальної фракції ФЛ мікросом внаслідок дії “морських” ФЛ, встановлено зміни концентрації ЖК, зниження величини індекса ненасиченості, зменшення співвідношення арахідонової кислоти докозагексаєнової. Це відбувається за рахунок їхніх кількісних змін, оскільки “морські” ФЛ впливають на метаболізм арахідонової кислоти. Відношення арахідонової кислоти до докозагексаєнової у складі ФЕ, ФС і ФХ відіграє специфічну роль у контролі структури мембран залежно від функцій тканин. Використання таких препаратів відновлює пошкоджені тканини на молекулярному рівні, що й сприяє ефективній корекції обміну ліпідів у цілісному організмі [96, 97].

БАД «FLP-MD» містить ФЛ молока, які за хімічною будовою та фізико-хімічними властивостями максимально відповідають мембранним ліпідам новонароджених тварин, що сприяє кращому їхньому засвоюванню організмом. При застосуванні її в комплексному лікуванні та з профілактичною метою хворим на неонатальну ентеропатологію телятам відмічається нормалізація обміну ліпідів і ФЛ, відновлюються значення показників системи АОЗ, а також зменшується інтенсивність ПОЛ [12, 85].

2.4. Якісний та кількісний склад фосфоліпідів молока

Нині зроблено значний крок у розшифруванні значення ліпідної компоненти біологічних мембран, які виконують не лише структурну роль, але й беруть участь у ключових процесах передачі регуляторних сигналів і регуляції активності мембранозв'язаних ензимів. Адаптагенний характер при естремальних ситуаціях та патологічних станах має зміна рівня ФЛ та їх якісного складу. Фосфорліпіди, як поверхнево-активні речовини, відіграють важливу роль у забезпеченні виконання специфічних функцій клітин окремих органів і тканин [98–100].

Основним джерелом індивідуальних ліпідів для новонароджених телят є молозиво, а в подальшому молоко, які дещо відрізняються за хімічним складом [101, 102]. Разом із тим, встановлені співробітниками кафедри біохімії ім. акад. М. Ф. Гулого НУБіП України відмінності цих двох секретів молочної залози, ймовірно, є наслідком структурних і функціональних змін, які відбуваються в ній у початковий період лактації.

Структура і фізико-хімічні властивості ліпідів, їх якісний та кількісний склад у молозиві та молоці є природним матеріалом для забезпечення відповідної структури, властивостей і функцій плазматичних мембран епітелію слизової оболонки травного тракту в ранній постнатальний період розвитку телят. Безумовно, характерні для цього періоду життя тварин особливості ліпідного спектру мембран жирових глобул молозива і молока, а також ентероцитів кишечника, причетні до формування у новонароджених жуйних колострального імунітету.

Маслянка – побічний продукт переробки молока на масло. Як доведено [101], коров'яче молоко і маслянка містять приблизно однакову кількість води і сухого залишку, характеризуються подібними показниками кислотності. Однак, маслянка майже у двічі переважає молоко за вмістом білка і більш ніж у 30 разів поступається йому за вмістом молочного жиру, що є найбільш суттєвими відмінностями, встановленими для цих продуктів.

За допомогою електронної мікроскопії встановлено [101], що мембрани, отримані з молозива, молока і маслянки мають схожу бішарову структуру з товщиною мембран $5-6 \cdot 10^{-8}$ м.

Методом мікротонкошарової хроматографії в мембранах жирових глобул маслянки нами виділено наступні індивідуальні ліпіди [6]: гліцероли, ФЛ, стерини, стериди, ВЖК, що узгоджується з даними літератури. За вмістом основними індивідуальними ліпідами мембран жирових глобул маслянки є гліцероли і ФЛ, на частку яких доводиться 90 %. За даними В. М. Кириленка (1989), у молозиві і молоці їх сумарний вміст відповідно становить 77 і 93 % [101].

Фосфоліпіди широко застосовуються у складі лікарських препаратів як самостійно, так і у комплексі з іншими речовинами. Перспективним напрямом ветеринарної фармації є використання ФЛ у якості сировини для отримання ліпосом. Реалізація означених аспектів використання ФЛ безпосередньо залежить від їх собівартості і доступності. У зв'язку з цим, пошук адекватних джерел ФЛ і розробка ефективних способів їх отримання завжди актуальні.

За результатами двомірної мікротонкошарової хроматографії основними індивідуальними ФЛ мембран жирових глобул молока (маслянки) є ФХ і СМ, на частку яких припадає понад 80 % загального ліпідного Фосфору. Менш представлені ФС і ФІ (табл. 2.3). У мембранах жирових глобул маслянки встановлено незначний вміст ЛФЛ, що визначається якістю досліджуваної сировини. Отже, отримані дані свідчать про наявність широкого спектра ФЛ і значний їх уміст у мембранах жирових глобул маслянки, що підтверджує можливість використання цього побічного молочного продукту в якості доступного і дешевого джерела компонентів мембранного матеріалу – ФЛ.

Фосфоліпідний склад мембран жирових глобул маслянки
(Мельничук Д.О., Грищенко В.А., 2010 [103])

Показник	Вміст індивідуальних фосфоліпідів, %
Фосфоліпіди, г/л, у т. ч., %:	2,3–2,5
Фосфатидилхолін	25,5–30,0
Фосфатидилетаноламін	32,0–35,0
Фосфатидилсерин	9,1–10,9
Сфінгомієлін	18,0–18,5
Фосфатидилінозитол	7,7–8,6
Лізофосфатидилхолін	3,1–4,4

У зв'язку з цим, нами освоєний спосіб отримання ФЛ із маслянки – природного концентрату мембран жирових глобул [104]. При цьому обрано спосіб осадження ФЛ ацетоном, що дозволило у два рази збільшити питомий їх вміст в екстракті при одночасному зменшенні представництва нейтральних ліпідів.

2.5. Експериментально встановлені фармакологічні ефекти фосфоліпідів молока при різних патологічних станах

Фосфоліпіди є складними естерами гліцерофосфорної кислоти, які у тваринних організмах, як правило, містять одну насичену і ненасичену ЖК. Жирні кислоти, що мають довгі ланцюги з двома або трьома подвійними зв'язками, мають назву есенційних ЖК. Фосфоліпіди є життєво важливими компонентами усіх клітинних і субклітинних мембран. Вони забезпечують нормальну структуру мембран та численні функції організму.

Світовий досвід застосування фосфоліпідів у клініці

Фармакологічні дослідження. Експериментальні і клінічні результати доводять припущення про те, що терапевтичне застосування ФЛ виявляє захисну і, навіть, лікувальну та регенеративну дії на біологічні мембрани, особливо ендотеліальних клітин синусів і гепатоцитів. Уражена печінкова клітина не здатна виробляти енергію у кількості 8 молекул АТФ або 5600 кал/моль, необхідну для клітинного біосинтезу ФХ. Тому вбудовування екзогенних комплексних і, таким чином, багатих енергією ФХ є вирішальним у відновленні морфології і функцій мембран. Цитопротективна дія ФЛ була підтверджена у 6 експериментах *in vitro*: 1. В мітохондріальній суспензії есенційні ФЛ попереджують гальмування клітинного дихання, що спровоковано зміїною отрутою (Petrushka E.E. et al., 1959); 2. Есенційні ФЛ попереджують втрату активності мікросомальної глюкозо-6-фосфатази в результаті інтоксикації ССІ₄ і алільним спиртом (Fujii S. et al., 1974); 3. Есенційні ФЛ виявляють протективну дію у відношенні гепатоцитів при лімфоцитарної цитотоксичності (Nuberger J. et al., 1984); 5. Есенційні ФЛ забезпечують підвищення стійкості клітин печінки при інтоксикації ендотоксином і водночас сприяють збільшенню ступеня вбудовування L-лейцину (Kodama C. et al., 1988); 6. Профілактичне застосування есенційних

ФЛ щурам захищає гепатоцити від ПОЛ, що провокується FeSO_4 (Martelli A. et al., 1989).

До теперішнього часу проведено понад 55-ть експериментів з есенційними ФЛ *in vitro*. Було використано 23-и різноманітні моделі у роботі з 5-ма різними видами тварин [98]. Відтворено найсуттєвіші типи інтоксикації, які відіграють важливу роль в патогенезі хвороб печінки: хімічні речовини, медикаменти, алкоголь, холестаза, імунологічні феномени, вплив радіації, тощо.

Встановлено, що протягом 24–48-ми год ФЛ встроюються до складу мембран клітин печінки. Здійснюється постійний обмін між ФЛ сироватки крові і біологічних мембран. Визначено залежність від способу введення: внутрішньовенна форма введення є більш ефективною, ніж прийом ФЛ перорально. Гепатопротективна дія ФЛ, очевидно, базується також на інгібуванні ПОЛ. Це найперша ознака ураження на молекулярному рівні, який характеризується: підвищенням рівня малондіальдегіду, посиленням діено-, триєнового зв'язку, активності тромбоцитів, мікров'язкості мембран тромбоцитів, гемолізом, що викликаний пероксидним окисненням, а також зниженням активності глутатіон-редуктази і СОД. На всі ці ефекти ФЛ мають протилежну дію.

Поряд із цим, експериментально доведено лікувальну і, навіть, регенеративну дію есенційних ФЛ у відношенні клітин печінки: зниження активності трансаміназ, збільшення синтезу холінестерази і протеїну, підвищення вмісту глікогену в гепатоцитах і стимулювання синтезу РНК. Припускається, що існує загальний спосіб дії, який виявляють ФЛ у відношенні до біологічних мембран клітин печінки.

В результаті експериментів на тваринах і клінічних дослідженнях із однією або подвійною радіоактивною міткою встановлено, що більше 90 % ФЛ абсорбується з кишечного тракту протягом 24 год. У слизовій оболонці кишечника біля 50 % цих речовин реаціюється до інтактного ФХ. Разом із лімфою і кров'ю ФЛ спершу транспортуються до печінки, де високий

відсоток (20–25 %) їх встроюється у мембрани ендотеліальних клітин синусів, гепатоцитів, органел. Максимум абсорбції настає через 6–8 год. У цей момент найвища концентрація ФЛ у плазмі складає 5–10 % від призначеної дози. Період напіввиведення з плазми складає біля 30 год. Після наступного перорального прийому ФЛ, 18–22 % прийнятої дози виявляється у печінці. Значний вміст ФХ виявляється в жовчі, тоді як лише незначна кількість – екскретується з калом. Отже, ФЛ мають значну кишечно-печінкову циркуляцію.

Токсикологічні дослідження. Токсичність ФЛ була вивчена більш, ніж у 20 експериментальних дослідженнях із використанням клінічних, біохімічних і гістологічних критеріїв [98].

Не встановлено гостру токсичність після кратного застосування ФЛ (перорально, підшкірно, внутрішньовенно, внутрішньочеревинно) у щурів, кролів, мишей, навіть при дуже високих дозах. Тести на токсичність ФЛ при тривалому пероральному застосуванні щурам (від 4 до 48-ми тижнів) і собакам (8–52-ва тижні), а також щурам і собакам при внутрішньовенному введенні (4 і 12-ть тижней.) не виявлено ознак токсичності, навіть при дуже високих дозах.

Не виявлено ембріональної токсичності у вагітних щурів і кролів після перорального і внутрішньовенного введення есенційних ФЛ. У тому числі, не спостерігалось ні пренатальної, а також постнатальної токсичності в тих випадках, коли високі дози ФЛ вводились вдруге тим же шляхом і тим же видам тварин. ФЛ не впливають на здатність до запліднення.

На основі серії проведених досліджень як *in vivo*, так і *in vitro*, можливо виключити ймовірність мутагенного впливу, а також канцерогенний ризик. З біохімічної та фізіологічної точок зору, ФЛ відповідають власним речовинам організму; завдяки саме цьому факту виключається токсичний ефект, що було підтверджено експериментально.

Клінічні зміни при застосуванні фосфоліпідів. Нині в медицині проведено більше 146 клінічних досліджень з 6280 пацієнтами, а також

багатоцентрове клініко-фармакологічне дослідження IV фази з 3453 пацієнтами. У чотирьох експериментах за допомогою електронної мікроскопії клітин печінки продемонстровано очевидність позитивної дії ФЛ. Гістологічний контроль здійснювали у 45 дослідженнях. шість досліджень було проведено на новонароджених і дітях. У дослід включали хворих із такими захворюваннями печінки: гострий гепатит (1368 пацієнтів), хронічний гепатит (2458 пацієнтів), жировий гепатоз (2894 пацієнтів), токсичне ураження печінки (1637 пацієнтів) і цироз печінки (1406 пацієнтів).

Критична оцінка клінічних, біохімічних і гістологічних результатів, отриманих в 146 дослідженнях у великій кількості країн, дозволила зробити наступні заключення про позитивний ефект від терапевтичного використання ФЛ при різних захворюваннях печінки: 1) швидко зменшуються або усуваються суб'єктивні скарги, покращується або нормалізується клінічний стан і різноманітні біохімічні показники; 2) спостерігаються кращі гістологічні показники, порівняно з такими в контрольних групах; 3) період госпіталізації хворих скорочується.

Позитивний ефект призначення ФЛ доведено при наступних патологіях:

- лікувальна підтримуюча терапія при токсичному ураженні печінки та жировому гепатозі;
- захисна/лікувальна супутня терапія при токсичному ураженні печінки;
- супутня (підтримуюча) терапія при хронічному гепатиті та цирозі печінки;
- лікувальна/регенеративна (підтримуюча) терапія при гострому вірусному гепатиті, гострій інтоксикації та гострій печінковій недостатності.

Упродовж 40 років застосування есенційних ФЛ у 53 країнах не було відмічено жодної заслуговуючої уваги несприятливої реакції. Також відсутні дані про будь-які важкі побічні ефекти у будь-кого з 9733 пацієнтів, які брали

участь у 148 клінічних дослідженнях. Значна ефективність ФЛ пояснюється їх відповідністю ендogenousним ФЛ біологічних мембран.

Результати експериментальних досліджень фармакологічної ефективності фосфоліпідів молока у формі БАД «FLP-MD» (авторська розробка)

А. Гепатопатологія

Токсичний (медикаментозний) гепатит [103 (розділи I, II), 105–107]

Для дослідження питання щодо ефективності застосування ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» на основі ФЛ молока при токсичному гепатиті, було використано експериментально відтворену модель медикаментозного гепатиту на лабораторних щурах, яку розроблено співробітниками кафедри біохімії ім. акад. М. Ф. Гулого НУБіП України [105]. Зазначена модель гепатопатології характеризується чітко вираженими клінічними, патолого-анатомічними, гістоморфологічними та біохімічними ознаками медикаментозного гепатиту.

Результати експериментальних досліджень свідчать, що відтворена з використанням диклофенаку (нестероїдного протизапального препарату, НПП) форма медикаментозного гепатиту в щурів супроводжується стійкими та характерними для цієї патології симптомами: пригніченням загального стану, стабільним зменшенням середньої маси тіла тварин по групі та розладами травлення (збільшення в об'ємі живота, поява болючості, значне напруження стінок живота, розрідження калових мас). Дані патолого-анатомічних і гістоморфологічних досліджень печінки хворих тварин, вказують на характерні для медикаментозного гепатиту структурно-функціональні порушення у цьому органі. У таких щурів печінка має темно-вишневий колір, в'ялу консистенцію і кровонаповнена, спостерігалися ознаки жирової та білкової дистрофії, дисконкомплексція печінкових балок і лімфоцитарна інфільтрація міжчасточкової сполучної тканини, що свідчить

про розвиток запальної реакції. При дослідженні біохімічних показників сироватки крові у хворих тварин було виявлено вірогідне підвищення активності відносноспецифічних для печінки ензимів: АлАТ, АсАТ, лужної фосфатази (ЛФ) та γ -глутамілтранспептидази (ГГТП) на тлі одночасного зменшення вмісту загального протеїну і тенденції до зниження концентрації сечовини й альбуміну порівняно з контролем. Це підтверджує наявність деструктивних змін гепатоцитів, зниження інтенсивності процесів синтезу білка і розвиток внутрішньопечінкового холестазу. Виходячи з цього, можна стверджувати, що при ураженні печінки для хворих тварин характерний розвиток цитолітичного і холестатичного синдромів.

Основними структурами, що зазнають ушкодження, при експериментальному гепатиті є плазмолема і внутрішньоклітинні мембрани, фізико-хімічний і функціональний стан яких здебільшого визначається якісним і кількісним складом ФЛ. Одним із провідних терапевтичних підходів при зазначеній клінічній ситуації можна вважати застосування засобів репаративної дії, які сприяють відновленню структурно-функціонального стану пошкоджених органів на клітинно-молекулярному рівні. До складу репаративного засобу ліпосомальної форми входять ФЛ молока.

Застосування хворим тваринам фосфоліпидовмісної БАД «FLP-MD» сприяє покращенню їх клінічного стану вже на 3-тю добу після початку лікування, що вказує на здатність ФЛ біодобавки швидше проникати, засвоюватись і впливати на життєво важливі ланки метаболізму. При патолого-анатомічному розтині встановлено, що печінка у цих тварин не відрізнялася від такої у здорових. При гістологічному дослідженні зрізів печінки відмічається відновлення структурної організації ушкоджених гепатоцитів: відсутність порушення структури печінкових часточок і лімфоцитарної інфільтрації міжчасточкової сполучної тканини. При біохімічному дослідженні сироватки крові не спостерігається

гіперферментемія гепатоспецифічних ензимів і відновлення параметрів інших біохімічних показників.

При дослідженні ЛП- і ФЛ-спектрів еритроцитарної маси, сироватки крові, печінки та мембран гепатоцитів, вмісту кишечника і калових мас у щурів, яким задавали біодобавку, було виявлено збільшення вмісту загальних ліпідів (ЗЛП) і ФЛ порівняно з щурами у стані самореабілітації.

При застосуванні ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» в еритроцитарній масі щурів відзначається підвищення вмісту ЗЛП, а саме зростає рівень ФЛ і зменшується – ВЖК, порівняно з контролем, на тлі відновлення вмісту інших показників. Зменшення вмісту ВЖК, можливо, пов'язано з використанням їх для біосинтезу ФЛ, рівень яких вірогідно підвищується. Збільшення вмісту ФЛ може свідчити про мембранотропний ефект компонентів БАД «FLP-MD».

У сироватці крові щурів, які отримували біодобавку, виявлено підвищення вмісту ЗЛП, що відбувається за рахунок вірогідного зростання концентрації ФЛ. Такі зміни можна пояснити інтенсивним відновленням структурно-функціональної організації пошкоджених клітин у тканинах організму перехворівших тварин. Проте, вміст ХС залишається підвищеним, що, можливо, є наслідком його посиленого синтезу й мобілізації для доставки в інші пошкоджені клітини організму, адже ХС входить до складу клітинних мембран. Вірогідне зростання рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) корелює з підвищеним вмістом ХС.

При введенні хворим щурам ліпосом біодобавки у гомогенаті печінки спостерігається тенденція до підвищення вмісту ЗЛП, вірогідне зростання рівня ФЛ, збільшення вмісту естерифікованого холестеролу (ЕХС) при одночасному зменшенні – ВЖК. Таким чином, під впливом БАД «FLP-MD» у вигляді ліпосом прискорюється відновлення процесів травлення та засвоєння ліпідів корму в кишечнику, що пояснюється покращенням структурно-функціонального стану облямівкових ентероцитів. Разом із ліпідами корму до печінки надходять і ФЛ БАД «FLP-MD», які

долучаються до відновлення пошкоджених мембран гепатоцитів, про що свідчить підвищений їх уміст у цьому органі.

У випадку застосування щурам ліпосомальної форми біодобавки відмічається також вірогідне зростання рівня таких фракцій ФЛ, як ФЕ, ФХ, СМ і ФК. Це свідчить про можливість забезпечення організму хворих тварин дефіцитними видами ФЛ, які необхідні для відновлення мембранних структур патологічно змінених клітин печінки, шляхом перорального застосування ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» у період реабілітації.

За умов терапії з використанням ліпосом у мікросомальній (МК) фракції гепатоцитів виявляється вірогідне зростання рівня загальних фосфоліпідів (ЗФЛ) і зниження – ТАГ і ЕХС. У субмітохондріальній частині (СМЧ) мембран гепатоцитів спостерігається вірогідне підвищення вмісту ФЛ, зниження – ХС, ВЖК і ЕХС. Зростання рівня ФЛ у структурі біомембран здатне стабілізувати утворення гідропероксидів ліпідів при активації ПОЛ внаслідок пошкодження гепатоцитів, а також сприяє відновленню їх ліпідної компоненти.

Поряд із цим, при застосуванні ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» виявляється тенденція до зростання рівня ЗФЛ у МК фракції гепатоцитів. У препаратах СМЧ мембран гепатоцитів рівень цієї фракції зазнає підвищення. У СМЧ мембран гепатоцитів встановлено вірогідне зростання рівня таких ФЛ, як ФХ, ФЕ, СМ, ФС і ФІ. Ці зміни можуть вказувати на прискорення інтенсивності синтезу ліпідів у печінці та відновлення їхнього вмісту в досліджуваних мембранах, що стимулює розвиток репаративних процесів.

Терапія тварин, що передбачає застосування ліпосомальної форми БАД «FLP-MD», пришвидшує відновлення мембранних структур гепатоцитів та ентероцитів переважно за рахунок модифікації їхньої ліпідної компоненти. При цьому конформаційні порушення протеїнових молекул спостерігаються у хворих тварин і за умов застосування біодобавки.

При введенні щурам ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» у вмісті кишечника відмічається підвищення рівня ЗЛП за рахунок фракцій: ФЛ, ХС,

ЕХС і ВЖК, що може вказувати на стимулювання її компонентами ферментативної та жовчовидільної функцій печінки. У калі таких щурів при застосуванні біодобавки встановлено зменшення вмісту ЗЛП на тлі відповідних змін рівня ФЛ, ХС, ЕХС, ВЖК, а також збільшення вмісту ТАГ, що може свідчити про ефективне всмоктування екзогенних ліпідів препарату та інтенсивне їх використання для синтезу власних ліпідів організму.

У щурів, які отримували фосфоліпидовмісну біодобавку, у сироватці крові та печінці відмічається більш виражені закономірності щодо кількісного перерозподілу НЖК, МНЖК і ПНЖК, що може свідчити про посилення інтенсивності їхнього синтезу й мобілізацію з жирових депо, а також активацію репаративних процесів у паренхімі печінки. Коефіцієнт співвідношення ω -6 і ω -3 ЖК у сироватці крові становить – 5,0, що ідентично контрольній величині, а в гомогенаті печінки – 6,8, тоді як у тварин контрольної групи – 7,8, що доводить протизапальний ефект компонентів ліпосомальної форми БАД «FLP-MD».

Результати ліпідологічних досліджень свідчать про виражену здатність компонентів ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» впливати на кількісні характеристики ЛП- і ФЛ-спектрів рідин і тканин організму тварин, хворих на експериментальний гепатит. Це дозволяє ефективно впливати на інтенсивність розвитку репаративних процесів у пошкоджених гепатоцитах, оскільки БАД «FLP-MD» містить оптимальний набір природних для тканин тварин ФЛ, які є дефіцитними у хворому організмі. Важливим є той факт, що ФЛ-склад БАД «FLP-MD» найбільш наближений до плазматичних мембран гепатоцитів ссавців.

При дослідженні жовчно-кислотного спектра еритроцитарної маси щурів, яким застосовували ліпосоми, відмічається вірогідне зниження рівня таурохолевої кислоти (ТХК), глікохолевої кислоти (ГХК) і холевої кислоти (ХК), сумарних фракцій таурохено- і тауродезоксихолевої кислоти (ТХДХК+ТДХК), глікохено- і глікодезоксихолевої кислоти (ГХДХК+ГДХК) та тенденція до зниження – сумарної фракції хено- і дезоксихолевої кислоти

(ХДХК+ДХК) порівняно з контролем. Це доводить позитивний вплив ФЛ БАД «FLP-MD» на бар'єрну функцію печінки. У вмісті порожньої кишки спостерігається зростання рівня ХК та сумарних фракцій ГХДХК+ГДХК і ХДХК+ДХК, що, як встановлено нами раніше [6], може свідчити про вияв жовчогінного ефекту ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» поряд із відновленням кон'югуючої та естерифікуючої функцій печінки. Зменшення у калі вмісту ТХК і сумарної фракції ТХДХК+ТДХК при одночасному зростанні – сумарної фракції ХДХК+ДХК, тенденція до підвищення рівня інших фракцій жовчних кислот у комплексі з жовчогінним ефектом ліпосомальної форми БАД «FLP-MD», може свідчити про покращення ентерогепатичної циркуляції цих сполук.

У патогенезі пошкодження мембран гепатоцитів при експериментальному гепатиті важливу роль відіграє інтенсивність ПОЛ. Так, у щурів, яким застосовували ліпосомальну форму БАД «FLP-MD» у печінці та сироватці крові спостерігається зниження вмісту ТБК-активних продуктів, підвищення активності каталази (Кат) і стабілізація – глутатіонпероксидази глутатіонпероксидази (ГП), хоча вміст відновленого глутатіону (ВГЛ) і активність глутатіонтрансферази (ГТ) зменшені. Це підтверджує антиоксидантну та мембранопротекторну дію компонентів БАД «FLP-MD». Глутатіон бере участь у багатьох метаболічних процесах. Встановлена тенденція щодо зниження його вмісту при терапевтичній дії ліпосом біодобавки може свідчити про активацію компенсаторних механізмів, тобто про стимулювання відновних процесів в організмі хворих тварин.

У випадку введення хворим тваринам ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» відмічається відновлення в крові хворих тварин кількісних характеристик більшості похідних білірубіну, що може свідчити про посилення детоксикаційних процесів у печінці та усунення явища холестазу. Коригування структурно-функціональних порушень печінки за допомогою цієї біодобавки водночас виявило ефективні зміни кількісних характеристик похідних білірубіну в цьому органі. Застосування щурам ліпосомальної

форми біодобавки супроводжується поверненням до контрольного рівня показників пігментного обміну у вмісті кишечника та калі, що свідчить про відновлення жовчовивідної функції печінки і поліпшення ферментативного перетворення білірубіну до кінцевих продуктів (уробіліну й стеркобіліну), які видаляються з організму і фарбують сечу і калові маси у природний, характерний колір.

Важливо зазначити, що застосування тваринам, хворим на експериментальний гепатит, ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» супроводжується вираженим коригувальним ефектом дії (рис. 2.1). Вже на 3-тю добу після початку лікування відмічається значне покращення їх клінічного стану.

Так, під час патолого-анатомічного розтину таких тварин встановлено, що печінка за макроскопічними ознаками не відрізняється від такої у щурів контрольної групи. Крім того, спостерігається повне відновлення структурної організації ушкоджених гепатоцитів, набуває контрольних значень активність досліджуваних відносноспецифічних для печінки ензимів, відмічається стабілізувальний ефект щодо показників ліпідного та пігментного обмінів, підвищується вміст есенційних ЖК із домінуванням вмісту протизапальних ω -3 ЖК.

Застосування хворим тваринам ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» на основі ФЛ молока не тільки сприяє відновленню ліпідної та фосфоліпідної компонент клітинних мембран, але й зумовлює підвищення в них рівня досліджуваних ліпідів, що, можливо, пов'язано з активацією ендогенного синтезу ліпідів. Крім того, компоненти ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» виявляють захисну дію стосовно перебігу окисних процесів, враховуючи, що її основним компонентом є ФЛ, які з одного боку стабілізують клітинні мембрани, а з іншого – піддаються окисненню при дії радикалів Оксигену, тобто є природними антиоксидантами, що сприяє прискоренню відновлення мембранної структури, передусім за рахунок модифікації її ліпідної компоненти.

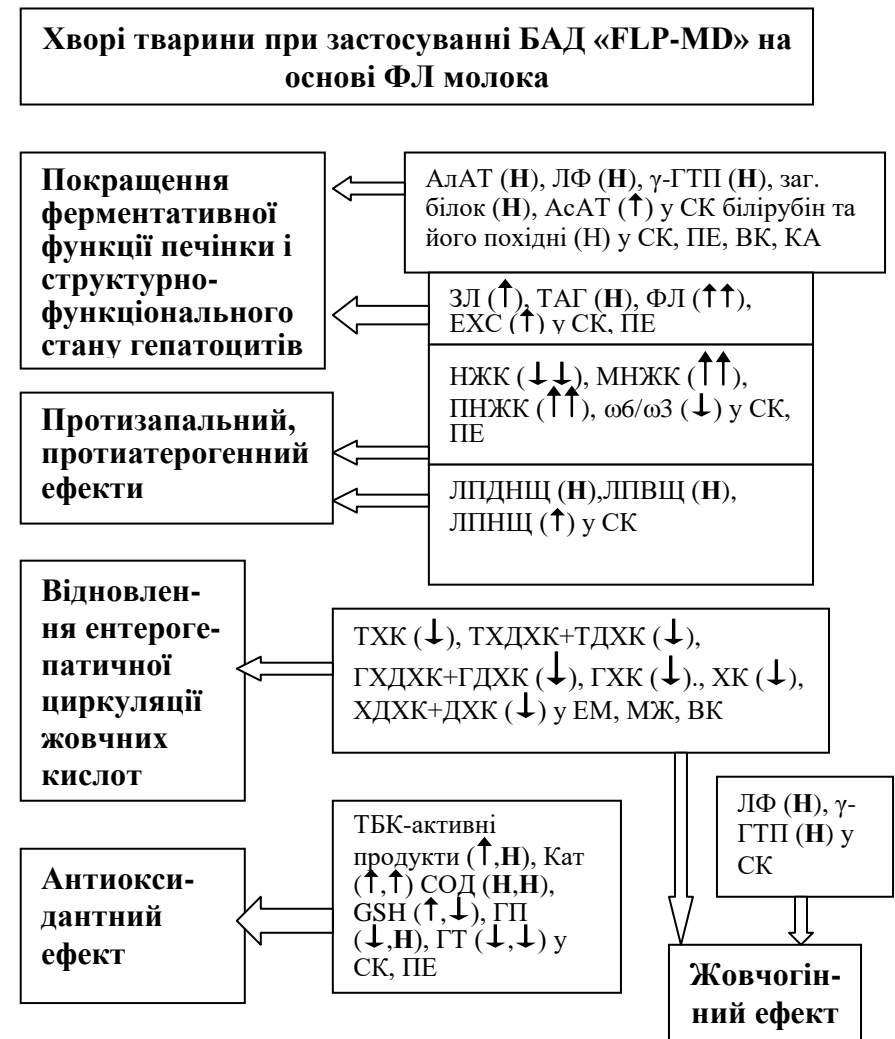
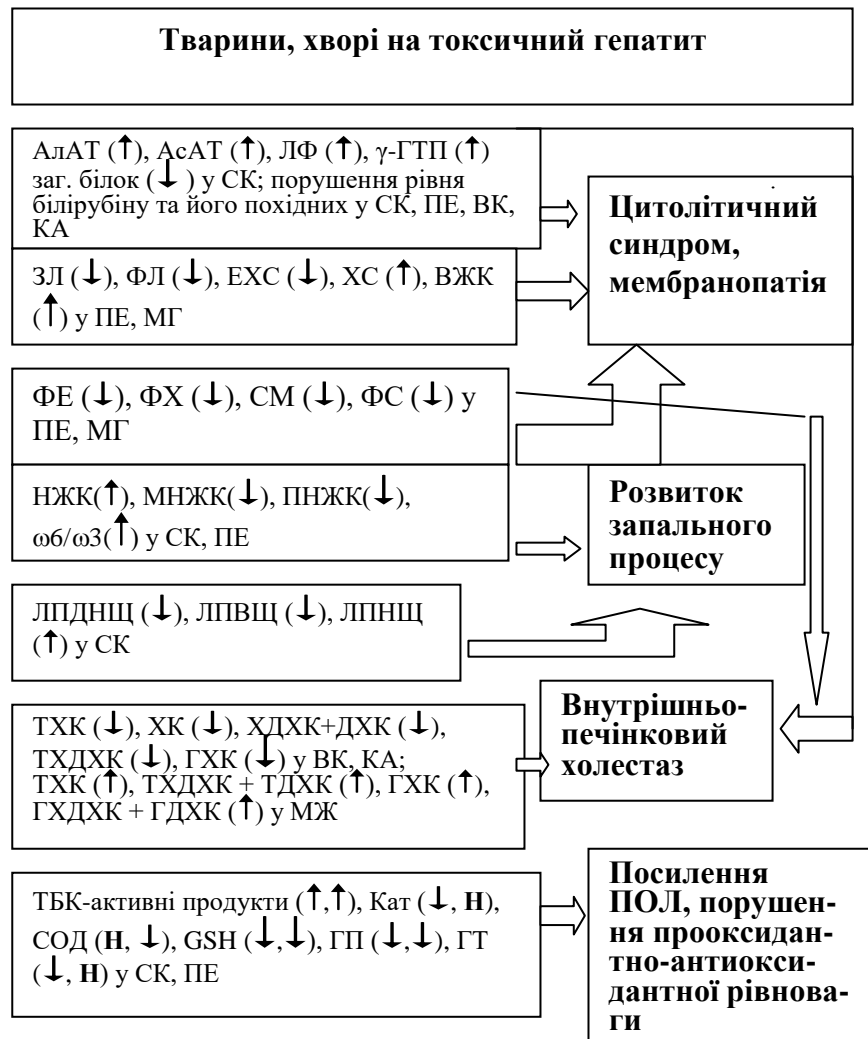


Рис. 2.1. Особливості змін показників ліпідного і жовчно-кислотного обміну, про-антиоксидантної рівноваги в організмі щурів при медикаментозному гепатиті та їхньої корекції з використанням ліпосомальної форми БАД «FLP-MD»: СК – сироватка крові, ЕМ – еритроцитарна маса, МЖ – міхурова жовч, МГ – мембрани гепатоцитів, ВК – вміст кишечника, ПЕ – печінка, КА – кал; ↑ (↑↑) – збільшення величини показника (суттєве збільшення), ↓ (↓↓) – зменшення величини показника (суттєве зменшення), Н – нормалізація (Грищенко В.А. та ін., 2010 [103])

Поряд із цим, при гепатопатології в організмі ссавців порушується посттрансляційне γ -карбоксилювання вітамін К-залежних протеїнів – попередників протромбіну. Декарбоксильовані форми вітамін К-залежних протеїнів, що не зв'язують іони кальцію і не беруть участі у процесі зсідання крові, одержали назву PIVKA-протеїнів. Відновлення вмісту функціонально активних вітамін К-залежних факторів зсідання крові може свідчити про нормалізацію функціонування печінки під час лікування. Однак відрізнити серед інших коагуляційні патології, які пов'язані з появою у кровотоці PIVKA-протеїнів, доступними у клініці методами неможливо. Тому для контролю ефективності лікування необхідно використовувати комплекс діагностичних тестів, який дає інформацію про синтез і функціональний стан вітамін К-залежних протеїнів. Наші дослідження було зосереджено на визначенні вмісту та функціонального стану протромбіну – проензиму ключового регуляторного ензиму системи гемостазу тромбіну. Рівень протромбіну в плазмі крові у лабораторній практиці визначають за часом зсідання плазми крові під дією екзогенного активатора протромбіну – тромбопластину. За допомогою цього методу встановлюють вміст функціонально активного протромбіну, PIVKA-протромбін тромбопластином не активується. Сумарний рівень протромбіну можливо визначати, використовуючи ензими-активатори протромбіну зі зміїних отрут.

Так, у щурів при розвитку токсичного гепатиту протромбінове відношення становить 0,4. Це свідчить про суттєве зменшення в крові вмісту функціонально активного протромбіну, що можливе внаслідок порушення посттрансляційної модифікації вітамін К-залежних протеїнів у гепатоцитах. При цьому рівень синтезованого протромбіну знижується тільки на 30 % (екамулінове відношення дорівнює 0,7). У щурів, яким застосовували ліпосомальну форму БАД «FLP-MD» (на основі ФЛ молока) і препарат есенціале-форте (на основі ФЛ сої), протромбінове відношення дорівнювало екамуліновому, що свідчить про відновлення синтезу протромбіну в гепатоцитах. Таким чином, ліпосомальна форма БАД «FLP-

MD» виявляє схожий з препаратом есенціале-форте ефект біологічної дії на функціональний стан пошкоджених гепатоцитів, який не залежить від походження їхньої основної діючої речовини – ФЛ. Дослідження функціонально неактивних форм протромбіну за допомогою екамулінового і тромбопластинового тестів дозволяє контролювати ефективність дії препаратів, спрямованих на відновлення функціонального стану печінки.

При розвитку в щурів експериментального гепатиту, як встановлено методом головних компонент [107], найбільш виражений ефект дії ліпосом на основі ФЛ молока відмічається у відношенні обміну білірубину і ліпідів, показників антиоксидантного захисту, а також структурного стану (поверхневих ділянок мембран і конформації протеїнових молекул) мікосомальної та внутрішньої мітохондріальної мембран гепатоцитів. Водночас під впливом препарату есенціале-форте найбільш виражених змін із досліджуваних показників зазнають: обмін ХС, вміст ТХДХК+ТДХК і ГХДХК+ГДХК у порожній кишці, рівень ВЖК і ненасичених ЖК у печінці та сироватці крові. Це свідчить про відмінності у прояві лікувального ефекту фосфоліпидовмісних засобів тваринного (ліпосомальна форма БАД «FLP-MD» на основі ФЛ молока) і рослинного (препарат есенціале-форте на основі ФЛ сої) походження.

Експериментальний (етаноліндукований) гепатоз [103 (розділ III), 108]. Стеатоз, або «жирна печінка», розвивається при порушенні рівноваги між процесами утворення ТАГ у цьому органі та синтезу і/або секреції ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Така ситуація можлива в результаті змін метаболічних механізмів, які, передусім спричинені генетичними, гормональними або травними факторами.

В свою чергу, хронічне недоїдання або голодування лімітує абсорбцію ЖК і активізує їх мобілізацію з жирової тканини з подальшим надходженням до печінки. Зазначена ситуація змінює інтенсивність мітохондріального окиснення довголанцюгових ЖК, що призводить до їхнього накопичення та естерифікування в ТАГ.

На субклітинному рівні етанол може впливати на внутрішньоклітинний транспорт, утворення та секрецію ЛПДНЩ. У подальшому розвивається порушення рухливості ЛПДНЩ і гальмування їхнього виходу з апарату Гольджі.

Як відомо, хронічне введення етанолу лабораторним тваринам супроводжується надлишковим утворенням у гепатоцитах похідних Оксигену [109]. Такі процеси виявляються під час окиснення етанолу в мікросомах [110, 111]. Водночас введення тваринам етанолу як одноразово у високій дозі [112], так і хронічно [113] призводить до збільшення концентрації Феруму в цитозольній фракції печінки.

Серед багатьох екзо- та ендогенних чинників, які специфічно впливають на розвиток гепатостеатозу, значне місце займають різні ланки метаболізму протеїнів, амінокислот, нуклеїнових кислот тощо.

Етанольна інтоксикація організму провокує підвищення у 2–3 рази рівня відкладання ТАГ і ХС у печінці, що відбувається на тлі вірогідного зниження у цитозольній фракції гепатоцитів активності етанолметаболізуючих ензимів – алкогольдегідрогенази (АДГ) і ацетальдегіддегідрогенази (АЛДГ). Застосування лабораторним тваринам ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» майже на 80 % відновлює структурно-функціональний стан печінки, про що свідчать зміни вмісту ТАГ і ХС та наближення до норми активності ензимів АДГ і АЛДГ [103].

Слід зазначити, що 80–90 % екзогенного етанолу метаболізується в печінці, де він окиснюється до ацетальдегіду. Ацетальдегід є токсичнішим за алкоголь, і тому його надмірне утворення пов'язують із більшістю метаболічних відхилень від норми при гепатопатології.

Відомо, що за умов анаеробного гліколізу в працюючих м'язах гліколітичний нікотинамідаденіндинуклеотид відновлений (НАДН) не віддає свої відновлювальні еквіваленти в дихальній ланцюг мітохондрій, а використовує для відновлення пірувату до L-лактату: Зазначена реакція є оборотною і каталізується лактатдегідрогеназою (ЛДГ), яка існує у п'яти

ізоформах (ЛДГ₁₋₅). Спрямованість реакції визначається відповідними співвідношеннями НАД⁺/НАДН, піруват/лактат і присутністю певного ізоензиму [114]. Тому, виникла необхідність в експериментальному дослідженні змін рівня активності ЛДГ у крові за умов етанольної інтоксикації та застосування ліпосом БАД «FLP-MD» за одночасних змін інтенсивності трансамінування, зокрема активності АсАТ і АлАТ, які постійно поповнюють пул інтермедіатів обміну вуглеводів і широко використовуються в медицині та ветеринарії для діагностики ступеня пошкодження клітин внутрішніх органів, передусім печінки.

Так, за умов інтоксикації етанолом у сироватці крові щурів вірогідно підвищується активність ензимів ЛДГ, АлАТ і АсАТ. Це вказує на значні порушення у функціонуванні глюкозо-лактатного й глюкозо-аланінового циклів та аспартатної човникової системи у клітинах печінки, м'язів й інших тканин. При цьому застосування таким тваринам фосфоліпидовмісної БАД «FLP-MD» забезпечує відновлення активності зазначених ензимів, тобто позитивно впливає на інтенсивність окисно-відновних процесів і реакцій трансамінування в організмі інтоксикованих тварин, що узгоджується з описаними вище результатами досліджень інших ключових показників [116]. Отже, використання тваринам при експериментальному гепатозі ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» дозволяє спрямувати метаболічні процеси в печінці у бік нормалізації.

В процесі аеробного перетворення субстратів у клітинах утворюються активні форми Оксигену (АФО), які окиснюють пероксидним шляхом ПНЖК у ФЛ інтрацелюлярних мембран. Це призводить до утворення гідропероксидів та інших продуктів ПОЛ. За умов експериментального гепатозу встановлено підвищення вмісту ТБК-активних продуктів на тлі вірогідного зменшення активності СОД і Кат. При цьому встановлено відновлення величин зазначених показників при застосуванні ліпосом біодобавки [117].

Слід зазначити, що в етанолметаболізуючу систему клітин печінки входить ряд спеціалізованих ензимів, серед яких провідне місце займають АДГ, АЛДГ, мікросомальна ензимна окиснювальна система (МЕОС) і Кат. Етанолметаболізувальні ензими неоднаково реагують на появу в клітинах печінки підвищеного вмісту етанолу. При цьому найбільше інгібується АДГ (> у 3 рази). Майже у 2 рази знижується активність АЛДГ і МЕОС. Застосування тваринам з етаноліндукованим гепатозом ФЛ молока у вигляді БАД «FLP-MD» посилює активність МЕОС на 19 % АДГ – на 44 % і АЛДГ – на 34 %.

При хронічному введенні в організм етанолу, він стає привілейованим джерелом енергії і Карбону для гепатоцитів. Етанол замінює жир і ЖК, що призводить до їхнього акумулювання та стимулювання ліпогенезу при зниженій окиснювальній здатності мітохондрій і збільшеній секреції ліпопротеїнів у кров'яне русло. Ацетил-КоА-карбоксилаза каталізує перший етап біосинтезу ЖК і є швидкість-лімітуючим фактором цього процесу, а малікензим (МЕ), глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа (Г-6-ФДГ) і 6-фосфоглюкуронатдегідрогеназа (6-ФГДГ) безпосередньо залучені в ліпогенез в якості постачальників НАДФН – основного кофактора біосинтезу ЖК і ХС. Імовірно, етанол обумовлює розвиток гепатостеатозу ще й шляхом зміни співвідношення НАД⁺/НАДН редокс-системи, що призводить до інгібування окиснення ЖК та реакцій ЦТК за одночасного стимулювання ліпогенезу [103, 118].

Хронічне введення в організм лабораторних тварин етанолу сприяє підвищенню активності ліпогенних ензимів МЕ, Г-6-ФДГ і 6-ФГДГ у гепатоцитах щурів і, навпаки, регулярне застосування ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» вірогідно знижує її [119].

Етанол та його метаболіти спричинюють аутоокиснення у клітинах печінки, що індукує зазначену раніше гепатотоксичність та знижує антиоксидантний потенціал гепатоцитів. Зміни вмісту ВГЛ у гепатоцитах при дії етанолу і ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» свідчать, що він і його

метаболіти здатні зв'язувати майже третину ВГЛ у клітинах печінки щурів, а застосовані ФЛ молока (при одночасному введенні етанолу) сприяють його збереженню.

Як встановлено методом головних компонент [108] чутливих змін при моделюванні в щурів етаноліндукованого гепатозу зазнає активність АДГ, МЕОС і АЛДГ, а також вміст вільних амінокислот – *Leu, Ile, Phe, Arg, Asp, Thr i, особливо, Met*. Причому, числові значення проєкції для групи хворих тварин, яких лікували ліпосомальною формою БАД «FLP-MD» на основі ФЛ молока, найбільше наближені до значень контрольної групи, порівняно з групою тварин, яких лікували препаратом есенціале-форте (на основі ФЛ сої).

Б. За умов дії на організм експатогенних чинників (іонізуючої радіації і Кадмію) [103 (розділ IV, V), 120–129]. Дія багатьох екзогенних чинників на організм поступово підсилюється у результаті утворення метаболітів, які взаємодіють з клітиною багатьма шляхами, від ковалентного зв'язування з молекулами до стимуляції ПОЛ і зменшення вмісту ліпідів у клітинах [130].

У процесі еволюції сформувалися структурні та функціональні особливості окремих типів клітин, що зумовлюють відмінності у їх чутливості до дії патогенних чинників. Водночас, існують подібні механізми, які зумовлюють цитотоксичну дію, наприклад, важких металів та іонізуючої радіації: розлади енергетичного обміну; зміни гомеостазу внутрішньоклітинного Кальцію; активація вільнорадикальних процесів у клітині; вплив на обмін нуклеїнових кислот і синтез протеїну; мембранопатію. Зазначене зумовлено як прямою (безпосередній вплив на ліпідний бішар або протеїновий компонент біомембран), так й опосередкованою (активація ПОЛ і фосфоліпазної активності) діями на клітини-мішені.

У результаті дослідження мембраностабілізуючих властивостей ФЛ молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD» в умовах дії іонізуючої

радіації в дозі 2 Гр чи Кадмію при використанні внутрішньої мембрани мітохондрій ентероцитів слизової оболонки тонкої кишки та гепатоцитів встановлено (Хижняк С. В., Войціцький В. М., 2010 [103]):

1. Ефективність використання ФЛ молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD» для відновлення ЛП- та ФЛ-складу клітинних мембран в умовах дії опромінення. При цьому не спостерігається порушення структурної упорядкованості мембрани (ліпідної та протеїнової компонент), яке відбувається в умовах опромінення;

2. В умовах опромінення ФЛ молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD» призводять до відновлення активності основних ензимів дихального ланцюга мітохондрій: НАДН-КоQ-оксидоредуктази, сукцинат-КоQ-оксидоредуктази, КоQ-цито-хром с-оксидоредуктази та цитохромоксидази, а також H^+ -АТФази, причому більш ефективно це відбувається у випадку мітохондріальної мембрани гепатоцитів

3. Зміни вмісту ліпідів мембран мітохондрій у результаті введення Кадмію передусім зумовлені зростанням вмісту ХС і кількісним перерозподілом ФЛ фракцій. За цих умов застосування ФЛ молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD» не призводить до нормалізації досліджуваних показників (особливо вмісту ХС), а також до відновлення мікрров'язкості анулярних ліпідів і структурної жорсткості протеїнових молекул;

4. Профілактичне застосування ФЛ молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD» за умов надходження Кадмію не призводить до покращання показників активності основних ензимів дихального ланцюга мітохондрій.

Результати проведених досліджень свідчать про достатню ефективність застосування щурам ФЛ молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD» у відношенні стабілізації ліпідної фракції мембран мітохондрій, відновлення окисних процесів і покращення функціональної активності мембранозв'язаних ензимів в умовах опромінення. Враховуючи відмічені вище механізми виникнення патологічних змін при кадмієвій інтоксикації,

необхідно проводити комплексну терапію тварин із застосуванням ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» та інших препаратів.

Дослідження мембраностабілізуючих властивостей ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» проведено в експериментах *in vivo* за умов дії іонізуючої радіації та Кадмію.

Завдяки проведеним дослідженням біохімічних параметрів сироватки крові щурів встановлено ушкоджуючий вплив (наявність деструктивних змін) як іонізуючого випромінювання, так й іонів Кадмію на клітинні мембрани внутрішніх органів тварин. Профілактичне введення тваринам ФЛ молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD» молока є ефективним, оскільки призводить до менш значних відхилень у величинах досліджуваних показників сироватки крові відносно контрольних значень. Особливо це стосується ефекту біодобавки при захисті організму тварин за умов дії іонізуючої радіації.

Встановлена інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення та порушення функціонування системи АОЗ організму при дії іонізуючої радіації та Кадмію. Показано, що ФЛ молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD» виявляють захисну дію стосовно упередження інтенсифікації перебігу окисних процесів при різних патологіях, у т. ч. за дії іонізуючого випромінювання і Кадмію. Однак, не виявлено впливу БАД «FLP-MD» на стабілізацію функціонування глутатіонової системи при дії Кадмію.

Мітохондрії – найчутливіші до різних токсичних агентів органели клітин, які піддаються структурним і функціональним змінам, чим і пояснюється їхнє дослідження при дії іонізуючої радіації та Кадмію. Показано ефективність застосування тваринам ФЛ молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD» для відновлення ЛП- і ФЛ-складу внутрішньої мембрани мітохондрії облямівкових ентероцитів тонкої кишки та гепатоцитів в умовах дії опромінення. За цих умов компоненти біодобавки призводять до відновлення активності основних ензимів дихального ланцюга мітохондрій ентероцитів тонкої кишки та гепатоцитів:

НАД·Н–КоQ–оксидоредуктази, сукцинат–КоQ–оксидоредуктази, КоQ–цитохром с–оксидоредуктази та цитохромок-сидази, а також Н⁺-АТФази, причому більш ефективно у відношенні міхондріальної мембрани гепатоцитів.

За умов дії Кадмію компоненти БАД «FLP-MD» не призводять до повної нормалізації вмісту ліпідів мітохондріальних мембран (особливо ХС), а також до відновлення мікров'язкості анулярних ліпідів і структурної жорсткості протеїнових молекул. Тобто, дія ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» у меншій мірі зумовлена впливом на конформаційний стан протеїнової компоненти мембран. Профілактичне введення до організму тварин ФЛ молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD» за умов надходження Кадмію, не призводить до покращання показників активності основних ензимів дихального ланцюга мітохондрій. Поясненням цьому є виявлені конформаційні зміни протеїнових молекул мітохондріальної мембрани, які не піддаються корекції БАД «FLP-MD». З іншого боку, функціональні порушення внутрішньої мембрани мітохондрій при дії Кадмію пов'язані як із безпосереднім впливом на мембрани, так і з руйнуванням лізосом і виходом лізосомальних ензимів, що призводить до їхньої деградації.

Результати проведених досліджень свідчать про ефективність застосування ФЛ молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD» для стабілізації ліпідної компоненти мембран, відновлення інтенсивності окисних процесів і покращення функціональної активності мембран ентеро- і гепатоцитів при дії на організм екопатогенних чинників (іонізуючої радіації, Кадмію). Однак, за кадмієвої інтоксикації, враховуючи механізми патологічних змін на субклітинному рівні, необхідно проводити комплексну терапію із застосуванням БАД «FLP-MD» та інших препаратів.

В. Імунодефіцитний стан організму (експериментальний) [32, 131, 132]. Будь-якого походження речовини, які здатні викликати розвиток імунної реакції, є імунотропними. Специфічність їх дії полягає у

стимулюванні імунної реакції, посиленні чи послабленні її кінцевого або проміжного етапу, а також повному або частковому пригніченні імунної відповіді [133].

Більшість відомих у медицині та ветеринарії генералізованих форм захворювань супроводжуються розладами імунної системи та розвитком імунодефіцитного стану організму [134]. Це спонукало до проведення досліджень щодо визначення впливу ФЛ молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD» на ендокринну функцію тимуса та низку показників, що характеризують стан імунної системи організму в цілому.

Застосування мишам лінії СВА ФЛ молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD» у терапевтичній дозі не змінює загального стану досліджуваних органів імунної системи в інтактних тварин, а у тварин з експериментальним імунодефіцитом сприяє швидшому відновленню маси тимуса з підвищенням тимусного індексу та збереженню маси селезінки на рівні інтактних тварин впродовж усього періоду спостереження.

Застосування тваринам з експериментальним імунодефіцитом ФЛ молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD» посилює ендокринну функцію тимуса в 2 рази. Титр ТСФ у інтактних тварин становить 1:16. У випадку введення інтактним тваринам ФЛ молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD» він складає 1:64.

Гормони тимуса є факторами регуляції дозрівання та диференціювання Т-лімфоцитів. Введення в організм мишей лінії СВА циклофосфану (ЦФ, імунодпресант) призводить до зниження кількості Т-клітин у периферичній крові, яка залишається суттєво зниженою впродовж 3–15 діб експерименту і тільки на 30-ту добу збільшується до рівня інтактних тварин. Відновлення абсолютної кількості цих клітин під дією ФЛ молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD» відбувається набагато швидше (вже на 8-му добу). Водночас ФЛ біодобавки сприяють утриманню високих значень кількості великих гранулярних лімфоцитів (Вгл) у крові мишей упродовж усього періоду спостереження.

Отже, введення мишам лінії СВА ФЛ молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD» посилює ендокринну функцію тимуса в нормі та в умовах імунодефіциту, сприяє швидшому відновленню в останніх кількості Т-лімфоцитів і підвищенню кількості Вгл.

Крім того встановлено, що у групі тварин, котрим вводили ЦФ і ФЛ молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD», кількість еритроцитів залишалася на більш високому рівні впродовж всього експерименту. Водночас кількість лейкоцитів у таких тварин була меншою, проте вже на 8-му добу експерименту відзначалося їх підвищення порівняно з групою мишей, яким вводили тільки ЦФ. На відміну від мишей у стані імунодефіциту, у дослідних тварин, яким задавали біодобавку, відносна кількість сегментоядерних гранулоцитів не відрізняється від такої у тварин контрольної групи. Під дією ФЛ молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD» моноцити та лімфоїдні клітини периферичної крові мишей у стані імунодефіциту зазнали менших змін.

Таким чином, у мишей лінії СВА при застосуванні ЦФ відбувається зменшення загальної кількості лейкоцитів і зрушення в лейкограмі, які характеризуються збільшенням кількості сегментоядерних о-гранулоцитів і моноцитів за рахунок зменшення кількості лімфоїдних клітин у периферичній крові. Пероральне введення тваринам у стані імунодефіциту ФЛ молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD» сприяє нормалізації лейкограми і не змінює її в інтактних тварин.

Експериментальне відтворення у мишей лінії СВА імунодефіцитного стану проявляється тимчасовим зростанням проліферативної активності тимоцитів на 3 добу спостереження та зменшенням кількості клітин у стадії апоптозу на 8-му добу після застосування цитостатика. При цьому індекс проліферативної активності (ІПА) характеризується значеннями у межах від $1,83 \pm 0,38$ до $4,31 \pm 1,33$. Водночас у тварин з експериментальним імунодефіцитом частка проліферуючих спленоцитів суттєво зменшується на 15-ту добу спостереження, а кількість цих клітин на стадії апоптозу

підвищується в 2–3 рази порівняно з групою інтактних мишей, у т. ч. яким застосовували ФЛ молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD». У такому разі істотно зменшується величина ППА. Пероральне введення зазначеним тваринам БАД «FLP-MD» лише впливає на частку спленоцитів, які перебувають у стані апоптозу, та сприяє зниженню цього показника до рівня в інтактних тварин. В результаті цього величина ППА також знижується, порівняно з інтактними тваринами, проте на 3 добу експерименту вона була більшою за таку в групі тварин у стані імунодефіциту.

Таким чином, застосування ФЛ молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD» мишам із експериментальним імунодефіцитом інгібує розвиток апоптичних змін у лімфоїдних клітинах селезінки.

Отже доведено, що використання лабораторним мишам з експериментальним імунодефіцитом ФЛ молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD» пришвидшує відновлення маси тимуса й тимусного індексу та сприяє збереженню маси селезінки на рівні інтактних тварин, гальмує розвиток апоптозу спленоцитів, покращує стан Т-ланки імунної системи (шляхом збереження ендокринної функції тимуса та швидшого відновлення кількості Т-лімфоцитів), супроводжується збільшенням кількості природних кілерів (великих гранулярних лімфоцитів) і відновлює гематологічні показники.

Г. Мембранотронний та репаративний ефекти дії ФЛ молока [11, 32, 103, 135–137]. Мітогенстимулювальна дія ФЛ молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD». Розвиток будь-якого захворювання спричинює патологічні (запальні, дистрофічні чи дегенеративні) зміни клітин, ступінь вираженості яких залежить від реактивності організму, характеру патологічного впливу і його тривалості, локалізації та поширення зміненої ділянки тканини тощо. Несприятливі фактори екзо- та ендогенного середовищ, перш за все, діють на структурно-функціональний стан плазматичної і внутрішньоклітинних мембран, які забезпечують життєво

важливі функції клітин: енергоутворення, гомеостаз іонного складу і регуляцію внутрішньоклітинних процесів [138].

В основі багатьох патологічних процесів лежить патологія репродукції клітин. Механізм розмноження клітин пов'язаний з їхнім геномом, а конкретно з тим, що робить його таким вразливим [138–142].

Регенераційні зміни, в т. ч. інтенсивність відновлення субклітинних утворень, можна вивчати на прикладі різних клітин у різноманітних експериментальних і патологічних умовах.

Так, в експериментальних дослідженнях *in vitro* визначено проліферативний, регенеруючий, ефект ФЛ молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD» на периферичних клітинах лейкоцитарного ряду крові. Проведено культивування лімфоцитів периферичної крові здорового донора без використання специфічних стимуляторів мітозу (наприклад, фітогемаглютиніну) як у контролі, так і в досліді. При цьому в культуральне середовище дослідного зразка додатково вводили ФЛ молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD».

Відомо [138], що лімфоцити периферичної крові проходять дві стадії життєвого циклу: бласттрансформації та мітотичного ділення (метафаза). У результаті проведеного експерименту доведено бласттрансформувальний ефект ФЛ молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD» на клітини (лімфоцити) дослідної проби порівняно з ситуацією в контрольному зразку. Загалом розрізняють дві стадії бласттрансформації клітин: незрілі бластоцити; зрілі бластоцити (мають інтерфазне ядро на стадії реплікації ДНК). Поява останніх у культурі клітин є показником проліферації. У подальшому зрілі бластоцити дають картину хромосомного ділення з реплікацією ДНК; що завершується розділенням ядра з утворенням двох дочірніх клітин. При цьому інтерфазний хроматин трансформується в стадію мітозу.

Регенерація включає етап проліферації. Застосування ФЛ молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD» стимулює утворення зрілих бластоцитів, що є підготовкою клітини до мітозу.

Отже, мітогенстимулювальний ефект ФЛ молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD» на клітини периферичної крові донора доводить їх здатність прискорювати репаративні процеси в уражених тканинах, тобто дозволяє рекомендувати зазначену БАД в якості засобу клітинної відновлювальної терапії.

Мембранотропна дія фосфоліпідів молока. Мембранні структури клітин тканин і органів живого організму першими вступають у контакт з патологічними чинниками зовнішнього і внутрішнього середовищ [143]. Взаємодія цих чинників з рецепторами плазмолемі клітин запускає каскад взаємопов'язаних біохімічних процесів, які відбуваються не тільки в ній, а й в інших структурах клітини, що характерно також для прояву імунних реакцій [140]. Ланцюговий характер розвитку метаболічних гомеостатичних процесів за участю вторинних клітинних месенджерів – це адекватна відповідь клітин-мішеней при їх контакті з патологічним чинником, що лежить в основі прояву адаптаційно-компенсаторних змін з боку цілісного організму.

Загально визнано, що плазмолема клітин є стратегічно важливою, стійкою і разом з тим уразливою межею між внутрішньо- і позаклітинним середовищем [141]. Стратегічно важливою, тому що її існування і функціонування надзвичайно важливі для підтримання гомеостазу клітин. Стійкою, оскільки вона здатна тривалий час протистояти дії багатьох уражаючих факторів. Уразливою, бо вона легко доступна впливу на неї шкідливих агентів. При зустрічі з шкідливим агентом змінюється перш за все молекулярна будова клітинної мембрани, що відображається на її фізико-хімічних властивостях.

Інтенсивність відновлення внутрішньоклітинного гомеостазу за розвитку патології суттєво залежить від тривалості дії патогенного чинника і

адаптаційних можливостей організму, що в значній мірі визначається ступенем ураження плазмолемі і внутрішньоклітинних мембран. Результати клінічних і експериментальних досліджень доводять ключову роль ліпідного бішару клітинних мембран у розвитку хвороб печінки, органів серцево-судинної і нервової систем, порушенні функцій клітин крові, епітелію та інших [141, 142, 144]. Основними структурно-функціональними компонентами ліпідного бішару клітинних мембран, як відомо, є ФЛ [145]. У зв'язку з цим, функціонування плазмолемі і внутрішньоклітинних (субклітинних) мембран залежить від цілісності їх фосфоліпідних структур.

Проведені *in vitro* дослідження на одно- і двошарових штучних мембранах свідчать про взаємодію компонентів ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» з ліпідними структурами цих мембран. При цьому виникають зміни граничного електричного потенціалу та величини поверхневого тиску, що свідчить про мембранотропну дію фосфоліпидовмісної БАД, проявом якої може бути модифікація мембран у зоні полярних “голівки” ліпідів і “заміщення” її компонентами бішару нативних клітинних мембран.

Як встановлено нами раніше [146], за умов традиційного лікування телят, хворих на ентеропатологію, залишаються різнобічні деструктивні зміни мембран ентероцитів тонкої кишки, а саме: модифікація поверхневої структури мембран, зменшення структурної впорядкованості ліпідної компоненти і порушення гідрофобних протеїн-ліпідних взаємодій поряд з конформаційною модифікацією протеїнових молекул. Проте зазначена структурна модифікація не спостерігається у випадку препаратів мембран, отриманих від телят, яким додатково застосовували ФЛ молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD». Тобто, додаткове включення до терапевтичної схеми фосфоліпидовмісної БАД репаративної дії призводить до відновлення показників, які характеризують структурний стан АМ. Особливо це стосується ліпідної компоненти, оскільки конформаційний стан протеїнових молекул у мембрані повністю не відновлюється.

P.S.

На ентеропатологію хворіють новонароджені діти й тварини усіх видів. Особливостями цієї патології є те, що вона має поліетіологічний характер виникнення. Патологічний процес проявляється з перших днів життя новонародженого, що супроводжується недостатнім забезпеченням його необхідним пластичним та енергетичним матеріалом, а також інтенсивним всмоктуванням на рівні шлунково-кишкового каналу токсичних речовин.

У таких тварин відмічаються дистрофічні та деструктивні зміни в багатьох органах і тканинах, особливо це стосується органів травлення. У новонароджених порушується секреторна й моторна функції шлунково-кишкового каналу. Внаслідок цього організм не здатний в повній мірі перетравлювати і засвоювати молозиво, особливо якщо воно низької якості. У подальшому розвиваються тяжкі патологічні процеси, що характеризуються порушенням травлення та обміну речовин. Ці процеси ускладнюються інтенсивним розмноженням умовно-патогенної мікрофлори, викликаючи дисбактеріоз, і вираженою інтоксикацією організму. У цих тварин розвивається діарея з наступним зневодненням організму та подальшим розвитком патологічних процесів в інших органах і системах на клітинно-молекулярному рівні, що супроводжується появою запальних і дистрофічних (білкова й жирова дистрофія) змін у тканинах.

При ентеропатології будь-якої етіології відбуваються різко виражені зміни клініко-біохімічних показників крові: респіраторно-метаболический ацидоз із одночасним дефіцитом лужного резерву та буферної ємності тканин, підвищений рівень ферментативної активності гепатоспецифічних ензимів, підвищення загального і прямого білірубину, гіпонатріємія, гіперхлоремія, гіперкаліємія, гіпопротеїнемія, гіпоальбумінемія та гіперазотемія. Розвиток гіполіпідемії й гіпоглікемії пояснюється порушенням процесів травлення і зумовлене засвоєнням поживних речовин на рівні шлунково-кишкового каналу.

Таким чином, при шлунково-кишкових хворобах новонароджених тварин розвиваються глибокі розлади процесів травлення, порушення метаболізму, в т. ч. обміну ліпідів, кислотно-лужного балансу, функцій печінки, нирок, серцево-судинної системи, що спричинює тяжкий перебіг цих хвороб і високу летальність хворих тварин.

Порушення кількісних і якісних характеристик ліпідного спектра в тканинах організму при розвитку шлунково-кишкової патології достатньо вивчено лише в крові та її компонентах, а в інших органах і тканинах залишається відкритим питанням, особливо при застосуванні терапевтичних засобів для корекції обміну ліпідів.

Способи корекції обміну ліпідів мають бути спрямовані на відновлення пошкоджених клітин, їхніх структурних компонентів і функцій, що в цілому призведе до позитивних зрушень у метаболізмі.

2.6. Вплив фосфоліпідів молока на метаболізм ліпідів в організмі телят, які перехворіли на ентеропатологію

Нині числений арсенал лікарських препаратів недостатньо орієнтований на відновлення структурно-функціонального стану пошкоджених клітин, що є суттєвим недоліком терапевтичних схем при ентеропатології новонароджених [147–151]. Основною ліпідною компонентою клітинних мембран є ФЛ, тому при запальних, дистрофічних і дегенеративних змінах епітеліальних клітин слизової оболонки органів травлення і печінки є підстави для визначення їх ефективності в якості засобів репаративної терапії, орієнтованих на відновлення структурно-функціонального стану клітинних мембран і внутрішньоклітинного метаболізму [152, 153].

Хімічний склад БАД «FLP-MD». Розроблена нами ліпосомальна форма 1 %-ного розчину БАД «FLP-MD» [154] включає три компоненти: комплекс ліпідів з молока (ФЛ, ХС, ТАГ); комплекс ЖК – ненасичених (переважають лінолева, ліноленова та ін.) і насичених рослинного походження; жиророзчинні вітаміни – ретинолу ацетату й α -токоферолу. Для зазначеної біодобавки характерний синергізм комплексної дії її біологічно активних компонентів. Зокрема, відмічається покращення лікувального ефекту внаслідок поєднання у формі ліпосом природних ліпідів і α -токоферолу у 2,5–3,5 рази, що визначається умовами окиснення, походженням субстрату, співвідношенням компонентів суміші. У такому разі істотно підвищується стійкість ФЛ до окиснення. Описані компоненти біодобавки підібрані з урахуванням їхньої мембраностабілізуючої, протективної, антиоксидантної й метаболічної активності у відношенні функціонуючих клітин пошкоджених органів і тканин при розвитку патологічного процесу. Поряд із цим, ліпіди, збагачені на НЕЖК, краще засвоюються у кишечнику.

Включення до складу БАД «FLP-MD» комплексу ФЛ молока, вилучених із природної сировини (маслянки), комплексу МНЖК і ПНЖК із

льняної олії, а також жиророзчинних вітамінів (ретинолу ацетату й α -токоферолу) пришвидшує відновлення структурно-функціонального стану клітин пошкоджених органів і тканин та метаболічного статусу організму в хворих на ентеропатологію тварин. Зазначене проявляється у стабілізації показників обміну ліпідів, ФЛ, ЖК і жовчних кислот, протеїнів, мінеральних елементів і вітамінів, відновлення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги та резистентного стану організму.

Якісний і кількісний склад ліпідного комплексу, виділеного з маслянки, узгоджується з даними літератури [155] і є наступним: 55–65 % ФЛ, із них 30–32 ФХ, 35–36 ФЕ, 4,2–4,7 ФС, 18,1–18,6 СМ і 7,5–7,8 % ФІ; 31–42 % гліцеролів і 2–3 % стеринів і стеридів.

Важливою складовою ЛП-спектра крові, органів і тканин є ЖК. Їх класифікують, як НЖК, МНЖК і ПНЖК. Поскільки клітини тварин не здатні перетворювати олеїнову кислоту в лінолеву і ліноленову, єдиним джерело ПНЖК в організм ссавців є корм, а для новонароджених – молозиво (молоко). Ураховуючи численні біологічні функції НЕЖК – структурну, регуляторну та інші, їх було включено до складу біодобавки як для відновлення обміну ліпідів, так і з метою корекції структурного стану клітинних мембран, імунного статусу організму, а також завпровадження шляхом її застосування превентивних технологій, спрямованих на попередження розвитку вторинних патологічних процесів в організмі хворих і перехворівших на ентеропатологію тварин.

Нині значна увага приділяється дослідженню унікальних біологічних властивостей ПНЖК, які в організмі тварин не синтезуються, а тому відносяться до незамінних ЖК. Зокрема, ПНЖК беруть участь у регуляції активності факторів транскрипції, трансдукції сигналів та експресії низки генів у лімфоцитах і фагоцитах, виступають попередниками ліпідних регуляторів – ейкозаноїдів. До них відносяться простагландини, простацикліни, лейкотрієни і тромбоксани. Ці речовини володіють широким спектром імуномодулювальної дії, регулюють запалення, тромбоутворення, тонус і

проникність судин. Поряд із цим, НЖК і МНЖК є енергетичним резервом організму, беруть участь в ацилюванні клітинних протеїнів і проведенні сигналів до цитоплазми. МНЖК володіють антиоксидантними властивостями [55].

Певний якісний і кількісний склад ЖК необхідний для підтримання життєдіяльності клітини на належному рівні. Розподіл ЖК у клітині регулюється за участю складних ензимних систем, серед яких ключова роль належить десатуразам. Десатурази ЖК каталізують утворення подвійних зв'язків у складі їх довгих ланцюгів. Ступінь ненасиченості ЖК визначає температуру фазового переходу, фізико-хімічні властивості мембранних ФЛ і ТАГ, а також рідинність клітинних мембран [55].

Загально визнано, що значний вплив ліпідів на фізико-хімічні властивості плазматичної мембрани та експресію генів визначає особливості адаптивної відповіді клітини на дію різноманітних чинників екзо- та ендогенного походження. При цьому особливий характер дії ліпідів на експресію генів визначається якісним і кількісним складом ЖК (вільних, естерифікованих у складні ліпіди та ацил-КоА). Співвідношення і склад ЖК клітини суттєво залежить від надходження до неї екзогенних ЖК, особливостей їх метаболізму, напруженості процесів сигнальної трансдукції, експресії відповідних факторів транскрипції тощо. Ненасичені ЖК, що входять до складу ФЛ, підвищують рідинність мембран, забезпечують перебіг мембранозв'язаних процесів на належному рівні [55].

Виявлено, що за певних патологічних станів екзогенні ПНЖК виявляють терапевтичні властивості. Так, продемонстровано, що ейкозапентаєнова і докозагексаєнова кислоти чинять гіполіпідемічний ефект внаслідок пригнічення секреції ЛПДНЩ [156, 157]. Препарати ПНЖК ω -3 ряду гальмують поширення запального процесу [158] внаслідок супресії циклооксигеназозалежного шляху метаболізму арахідонової кислоти [159]. Висловлено припущення, що в разі застосування ПНЖК ω -3 ряду можна зменшити терапевтичну дозу нестероїдних протизапальних препаратів і

ймовірність виникнення побічних реакцій. Водночас надмірне споживання будь-якої ЖК (наприклад, ω -3 або ω -6 ряду) може спричинити відносний дефіцит іншої. Крім того, незбалансоване надходження ПНЖК із кормами раціону може призвести до порушення регуляції синтезу ендогенних ліпідів [160]. Зокрема, може порушитися співвідношення ω -6/ ω -3 ацильних залишків у складі ФЛ [55, 161].

Джерелом ЖК для створення ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» було обрано льняну олію, яка серед рослинних олій доступних видів багата на ПНЖК, особливо ліноленову [162]. Вона характеризується високою антиоксидантною активністю порівняно з рослинними оліями інших популярних видів. Із результатів дослідження ЖК-складу ліпідів біодобавки впливає його подібність до ЖК-спектру багатьох тканин організму. Ліпідний склад ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» характеризується дещо підвищеним умістом пальмітинової кислоти ($C_{16:0}$) – на 21,7 %, стеаринової ($C_{18:0}$) – на 11,1, олеїнової ($C_{18:1}$) – на 13,2 й, особливо, ліноленової ($C_{18:2}$) – на 31,4 %. Отже, створена біодобавка може бути екзогенним джерелом ЖК для організму хворих тварин. Зокрема, це важливо при усуненні патологій, для яких характерний їхній дефіцит.

Отже, нова ліпосомальна форма БАД «FLP-MD» може бути не тільки цінною у годівлі тварин, але й для корекції рівня есенційних ЖК в їхньому організмі при розвитку ентеропатології.

При виникненні ентеропатології, що супроводжується розвитком гіпоксії тканин, виявляється значна активація процесів вільнорадикального окиснення, накопичення токсичних продуктів ПОЛ, ураження регуляторних систем АОЗ. Порушення функціонування електронтранспортних ланцюгів мембранних комплексів клітини сприяє утворенню активних форм Оксигену, що зумовлює ураження клітин і субклітинних утворень. Тому, поряд з описаними компонентами ліпосомальної форми БАД «FLP-MD», не менш важливими є жиророзчинні вітаміни – ретинолу ацетат і α -токоферол, які є

природними антиоксидантами. Їхня протективна дія особливо виражена щодо клітинних мембран.

Отже, ліпосомальна форма БАД «FLP-MD» – це комплекс біологічно активних сполук сполук, основною діючою речовиною серед яких виступають різні представники ФЛ молока (ФХ, ФЕ і СМ), із яких виготовляється 1,0 %-й розчин у вигляді ліпосом.

Фосфоліпіди молока отримували з маслянки (побічного продукту переробки молока на масло) за методом, описаним у роботі [101].

Схема застосування ліпосомальної форми БАД «FLP-MD». Досліди проведено на 2-добових телятах, яких було поділено на 3 групи по 10 голів у кожній. До I групи (контрольна) ввійшли клінічно здорові тварини; до II і III – хворі на токсичну диспепсію, яких лікували за традиційною терапевтичною схемою, а у разі останньої – додатково застосовували ліпосомальну форму 1 %-го розчину БАД «FLP-MD». Біодобавку випоювали хворим телятам з молоком раз на добу, вранці, з розрахунку 1 мл розчину на 1 кг маси за один прийом, яку продовжували застосовувати і в період реабілітації до 30-ї доби життя включно. Традиційна схема лікування включала застосування фармакопейних препаратів тремексину і тіломіцину В, згідно існуючих інструкцій щодо їх використання, та нутріл Се (вітамінно-амінокислотна добавка з Селеном).

Кров та зразки органів і тканин для дослідження біохімічних показників відбирали у телят на 7–8 –му (період одужання) і 28–30-ту добу життя (через три тижні після зникнення клінічних симптомів захворювання). Дослідження цих показників у телят періоду реабілітації дозволяє контролювати швидкість їх відновлення залежно від схем лікування.

Здатність новоствореної біодобавки стимулювати репаративні процеси в уражених органах і тканинах за ентеропатології новонароджених телят було доведено в долідах *in vitro* and *in vivo* [6].

Процес відновлення структурно-функціонального стану клітин має важливе значення в період реабілітації тварин. Відомо [163], що перед

початком поділу епітеліоцитів відмічається збільшення ендоплазматичного ретикулуму. Це супроводжується активацією синтезу ФЛ з одночасним утворенням цитоплазматичних мембран. Причому, частка окиснювального фосфорилування у забезпеченні синтезу ФЛ аденозинтрифосфорною кислотою (АТФ) є мінімальною, оскільки в такій ситуації переважає анаеробний гліколіз і глюконеогенез [163]. Синтез білка розпочинається пізніше і відбувається на структурах ендоплазматичного ретикулуму. Основою для підвищення інтенсивності синтезу білка, крім наявності необхідних амінокислот, тРНК і білкових факторів, передусім, є присутність рРНК, як основи рибосом і мРНК. Із усіх видів РНК перш за все утворюється РНК ядерця і тільки пізніше РНК, яка зв'язана з хроматином. Швидкість виникнення в цитоплазмі мРНК вважається головним регулюючим фактором процесу біосинтезу білка. У регенеруючих епітеліоцитах при загальному підвищенні біосинтезу РНК постійно відмічається зростання вмісту рРНК і рибосом. Перебіг метаболічних процесів при регенерації відповідає динаміці морфологічних змін [163]. При гіпертрофії епітеліоцит регенеруючої тканини зберігає свою структуру, але в ньому підвищується вміст більшості найважливіших компонентів цитоплазми, як при підготовці клітини до поділу. Підвищується активність як мінімум трьох важливих ензимів: УМФ-фосфорилази, РНК-полімерази та оротидиндекарбоксілази. Далі починають утворюватися дезоксирибонуклеотиди і стимулюється синтез ДНК. Пізніше відбувається поділ клітини і процес гіперплазії.

Ліпопротеїни сироватки крові. Розвиток диспепсії у новонароджених телят супроводжується істотними розладами в обміні ліпідів, що проявляється у вигляді дисліпідемії та характеризується вірогідним зростанням рівня ЗЛП, загального холестеролу (ЗХС), передусім, за рахунок вільної фракції, та ТАГ на тлі зниження вмісту ФЛ [164, 165]. Водночас дисліпідемія стимулює утворення та збільшення вмісту в крові та клітинах продуктів ПОЛ, підвищення проникності клітинних мембран, надходження у

кров'яне русло нормальних компонентів і продуктів порушеного метаболізму клітин, розлади енергозабезпечення останніх [166, 167].

Нині вже доведено, що у хворих на диспепсію телят розвиток дисліпідемії викликає зниження резервів регенерації в уражених тканинах і органах [168, 169]. Зокрема відомо, що відновлення структурно-функціонального стану кишечника, печінки та нирок у телят, які перехворіли на диспепсію, не завершується навіть через три тижні після їхнього клінічного видужування [168, 170], що також може значно ускладнювати відновлення обміну ліпідів в їхньому організмі. Тому заходи щодо стабілізації клітинних мембран і корекції обміну ліпідів в організмі телят при розвитку диспепсії є актуальними та мають бути одночасно спрямовані на посилення антиоксидантних і репаративних процесів в уражених органах і тканинах.

Нові реабілітаційні технології відновлювального лікування орієнтовані на проведення ендоекологічної реабілітації, метою якої є оздоровлення природних порожнин і просторів, що утворюються слизовими оболонками, ендотеліальними структурами, а також на відновлення надклітинних і клітинних структур (клітинна регенерація). Більш стабільний ефект від проведеної ендоекологічної реабілітації отримують при застосуванні заходів, які забезпечують відновлення структурно-функціонального стану клітинних утворень: клітинної та внутрішньоклітинних мембран, клітинної протоплазми, рецепторів мембран та ядерних структур. Такий підхід можливо реалізувати шляхом проведення корекції раціону хворих тварин, що передбачає застосування ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» мембранотропної дії. Особливу увагу привертають біодобавки на основі природної сировини.

У зв'язку з вищезазначеним, важливим питанням було вивчення особливостей змін ліпопротеїнового та ліпідного спектрів у телят, які перехворіли на диспепсію, та проведення їхньої корекції шляхом застосування ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» на основі ФЛ молока.

Результати експериментальних досліджень, одержані в період із 7–8-ї по 28–30-ту доби життя тварин контрольної (І) групи, свідчать про вірогідне зростання вмісту більшості досліджуваних показників ліпопротеїнового й ліпідного спектрів сироватки крові, особливо ЛПНЩ, ХС та ФЛ (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Ліпопротеїновий і ліпідний спектри сироватки крові у дослідних телят відразу після зникнення симптомів диспепсії (на 7–8-му добу життя), мг% (M ± m, n = 10)

Показник	Контроль	Традиційна терапія	Традиційна терапія+БАД «FLP-MD»
ЛПВЩ	44,9±1,2	62,1±4,7*	54,9±3,9*
ЛПНЩ	14,5±1,5	16,2±2,4	17,6±1,0
ЛПДНЩ	6,4±0,5	7,3±0,7	6,9±0,3
Коефіцієнт атерогенності	0,53±0,09	0,41±0,08	0,57±0,13
Триацилгліцероли	29,2±0,7	37,2±1,4*	34,4±1,8*
Холестерол	55,8±5,2	79,3±4,3*	61,3±2,8
Фосфоліпіди	74,3±8,6	101,4±10,4	161,1±10,6*

П р и м і т к а. Тут і далі у табл. 2.5–2.14: *– $p < 0,05$, результати вірогідні порівняно зі значеннями у тварин контрольної групи.

У новонароджених телят II групи відразу після зникнення клінічних ознак диспепсії в сироватці крові вірогідно зростає вміст ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), ТАГ і ХС (відповідно на 27,7 %, 27,4 і 42,1 %). Крім того, спостерігалася тенденція до підвищення рівня ЛПДНЩ, ЛПНЩ і ФЛ порівняно з контролем. Це пояснює незначне зменшення величини коефіцієнта атерогенності в зазначений період їхнього життя (табл. 2.4).

Вірогідно високий рівень ХС і ТАГ може бути наслідком порушення функціонального стану печінки – її жовчотвірної, жовчовидільної, фермента-

тивної та енергетичної функції, що є частим ускладненням розвитку диспепсії [164, 165, 171]. На 28–30-ту добу життя у сироватці крові цих тварин виявлено вірогідне збільшення вмісту ТАГ і зниження ФЛ (відповідно на 13 і 15,7 %), що свідчить про дисліпідемію, яка є ознакою недостатнього відновлення структурних і метаболічних дефектів в уражених при розвитку диспепсії органах і тканинах, насамперед кишечнику та печінці (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Ліпопротеїновий і ліпідний спектри сироватки крові телят на 28–30-ту добу життя за різних схем лікування, мг % (M±m, n=10)

Показник	Контроль	Традиційна терапія	Традиційна терапія+БАД «FLP-MD»
ЛПВЩ	58,8±2,8	68,2±3,9	74,8±4,1*
ЛПНЩ	33,7±1,6	35,8±1,8	33,3±0,7
ЛПДНЩ	8,1±0,7	8,4±0,9	7,7±0,2
Коефіцієнт атерогенності	0,71±0,06	0,62±0,13	0,52±0,04*
Триацилгліцероли	37,5±1,1	42,3±1,6*	38,9±0,5
Холестерол	120,0±9,1	106,4±3,9	110,5±3,6
Фосфоліпіди	180,4±10,2	152,0±6,2*	226,4±9,1*

У той же час ліпопротеїновий спектр сироватки крові телят III групи відразу після зникнення ознак диспепсії (на 7–8-му добу життя) характеризується вірогідно високим вмістом ЛПВЩ і тенденцією до зростання рівня ЛПНЩ та ЛПДНЩ. При цьому величина коефіцієнта атерогенності досягає контрольних значень (табл. 2.4). Рівень ТАГ і ФЛ, як і у тварин II групи, вірогідно високий (на 17,8 % та у 2,2 раза відповідно). Менш виражений відсоток відхилення вмісту ТАГ у сироватці крові цих телят, порівняно з таким у тварин II групи, може свідчити про кращу їхню утилізацію в тканинах і дещо меншу мобілізацію з жирових депо.

Різке підвищення у сироватці крові телят III групи вмісту ФЛ передусім пов'язане з інтенсивним надходженням до їхнього організму екзогенних ФЛ у вигляді ліпосом БАД «FLP-MD», що також характеризує покращення процесів засвоєння поживних речовин корму та компонентів біодобавки у травному каналі.

На 28–30-ту добу життя у телят III групи, які отримували в комплексі з традиційною схемою лікування ФЛ біодобавки, залишається вірогідно високий рівень протиатерогенної фракції ЛПВЩ (на 27 %), що позначається на істотному зменшенні (на 27 %) величини коефіцієнта атерогенності та свідчить про позитивні зрушення у спектрі ліпопротеїнів сироватки крові. Включення до терапевтичної схеми лікування диспепсії новонароджених телят фосфоліпидовмісної біодобавки сприяє відновленню концентрації ХС у сироватці крові, стимулює вірогідне зростання вмісту ФЛ, що має виражений мембранотропний ефект і забезпечує кращу утилізацію ТАГ клітинами печінки та інших органів і тканин, а отже, зумовлює більш швидкий розвиток процесів регенерації. Високий рівень ФЛ у крові цих тварин узгоджується з вірогідним збільшенням вмісту ЛПВЩ (табл. 2.5).

Вірогідне зменшення величини коефіцієнта атерогенності у телят, які перехворіли на диспепсію, при комплексному застосуванні ФЛ молока свідчить про їхній виражений протиатерогенний ефект. Це дозволяє рекомендувати зазначену ліпосомальну форму БАД «FLP-MD» для включення у лікувально-профілактичні схеми при розладах обміну ліпідів і ризику виникнення атеросклерозу.

Отже, результати дослідження ліпопротеїнового й ліпідного спектрів сироватки крові у телят доводять необхідність корекції ліпідних порушень при розвитку диспепсії та свідчать про виражений протиатерогенний ефект і відновлення обміну ліпідів за допомогою ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» на основі ФЛ молока.

Ліпідний склад плазми крові, жовчі, тканин кишечника, печінки та нирок. Дисліпідемія, яка виникає у крові телят при розвитку диспепсії, за

рахунок зростання у плазмі крові концентрації ТАГ і ХС закономірно супроводжується надмірним утворенням і збільшенням вмісту в крові та клітинах продуктів ПОЛ, підвищенням проникності клітинних мембран, виходом у кров'яне русло нормальних компонентів і продуктів порушеного метаболізму клітин, розладами їхнього енергозабезпечення [172]. Мембранопатія при диспепсії телят, поряд із наявною дисфункцією імунної системи, призводить до зниження регенеративних процесів у тканинах перехворілих тварин [173]. Це підтверджується недостатнім відновленням функціонального стану кишечника, печінки й нирок навіть у 30-добових телят [168].

Отримані дані свідчать, що розподіл індивідуальних ліпідів в організмі тварин, які хворіли на диспепсію, за різних схем лікування є нерівномірним.

Так, ліпідний спектр плазми крові при традиційній схемі лікування телят, хворих на диспепсію (II група), на 30-ту добу життя характеризується гіперліпідемією, яка виникає через вірогідне зростання (на 17 %) вмісту загального холестеролу (ЗХС) за рахунок фракції вільного холестеролу (ВХС) і ТАГ (в 1,7 раза) при одночасному зменшенні у плазмі крові рівня ВЖК (на 22 %) і ФЛ (на 18 %) (табл. 2.6).

Це типова картина для патології подібного генезу, що свідчить про наявні розлади обміну ліпідів у телят навіть через три тижні після зникнення симптомів ентеропатології. Водночас така ситуація відображає функціональні розлади з боку причетних до регуляції обміну ліпідів органів – кишечника, печінки та нирок. Поряд із цим, у плазмі крові телят цієї групи вірогідно знижується вміст ФХ на 18 % і СМ на 16 %, які є основними структурними компонентами зовнішнього шару клітинних мембран, що може уповільнювати інтенсивність їхнього відновлення.

Водночас у плазмі крові телят III групи встановлено факт нормалізації вмісту як ЗЛП, так і окремих фракцій. Виняток становить вірогідно нижчий вміст ВЖК. Імовірно, що вони інтенсивно використовуються для біосинтезу

ФЛ, що підтверджувалося зростанням їхнього рівня у плазмі крові цих тварин.

Таблиця 2.6

Ліпідний спектр плазми крові у дослідних телят на 30-ту добу життя, мг % (M ± m, n = 8)

Показник	Контроль	Традиційна терапія	Традиційна терапія+БАД «FLP-MD»
Загальні ліпіди	583,3±12,3	680,1±7,5*	602,5±13,1
Загальний холестерол	249,2±4,8	286,9±6,9*	249,0±3,9
Вільний холестерол	121,2±3,0	140,1±7,3*	126,3±1,7
Естерифікований холестерол	128,3±5,6	139,1±3,9	123,4±7,1
Вільні жирні кислоти	37,9±0,9	29,6±1,3*	28,7±0,7*
Триацилгліцерили	36,2±2,5	61,2±1,1*	40,7±2,9
Фосфоліпіди, в т.ч.:	264,1±4,9	233,1±7,5*	329,5±8,3*
- фосфатидилхолін	59,7±3,7	49,0±1,4*	73,2±4,3*
- лізофосфатидилхолін	1,9±0,1	1,6±0,1	2,5±0,2*
- фосфатидилетаноламін	52,4±1,9	49,9±3,1	66,1±2,3*
- лізофосфатидилетаноламін	2,3±0,3	2,5±0,1	3,3±0,1*
- фосфатидилсерин	18,4±0,9	18,7±1,5	24,2±2,4*
- сфінгомієлін	41,3±3,1	34,6±3,2*	49,5±6,4

Окрім того, високий вміст ФЛ у плазмі крові телят, хворих на диспепсію, при комплексній схемі лікування пояснюється ефективним засвоєнням у кишечнику екзогенних ФЛ ліпосомальної форми БАД «FLP-MD». Серед ФЛ у плазмі крові цих тварин переважає вміст ЛФХ, ФХ, ФЕ, ЛФЕ і ФС порівняно з їхнім рівнем у крові телят контрольної групи.

Як відомо, найбільше екзогенних ФЛ затримується печінкою [174, 175]. Проте інтенсивність їхнього надходження в цей важливий орган прямо залежить від структурно-функціонального стану ентероцитів тонкого відділу

кишечнику [176]. Слід відмітити, що у телят при традиційній схемі лікування диспепсії (II група) спостерігалось вірогідне зменшення у тканинах кишечника вмісту ЗЛП на 11 %, перш за все, ЗХС – на 17 % та його фракції – ЕХС – у 2,3 рази, ТАГ – на 19 % і ФЛ – на 9 % (табл. 2.7).

Таблиця 2.7

Ліпідний склад епітелію слизової оболонки порожньої кишки у дослідних телят на 30-ту добу життя, мг % (M ± m, n = 6)

Показник	Контроль	Традиційна терапія	Традиційна терапія+БАД «FLP-MD»
Загальні ліпіди	1218,9±35,1	1081,0±17,9*	1159,6±61,1
Загальний холестерол	187,8±11,1	155,8±9,5*	170,7±8,7
Вільний холестерол	136,0±4,1	132,4±5,9	138,4±2,5
Естерифікований холестерол	51,2±3,8	21,8±1,8*	32,3±1,5*
Вільні жирні кислоти	127,2±7,1	102,3±8,7	93,5±4,1*
Триацилгліцероли	86,4±3,3	70,1±5,9*	67,5±2,3*
Фосфоліпіди, в т. ч.:	816,8±11,3	750,7±9,5*	859,3±10,1*
- фосфатидилхолін	220,7±9,7	179,0±7,7*	234,7±2,3*
- лізофосфатидилхолін	19,7±1,6	19,2±0,9	27,9±2,3*
- лізофосфатидилетаноламін	16,3±0,9	15,1±0,7	15,5±1,2
- лізосфінгомієлін	21,7±1,5	20,6±2,2	15,1±1,7*
- фосфатидилсерин	67,8±3,3	60,3±1,1	68,8±2,4
- сфінгомієлін	124,4±3,8	115,1±2,9*	124,4±3,9
- фосфатидилінозитол	81,1±3,7	70,5±2,9*	80,0±5,1
Ліпід/протеїн	0,88±0,13	0,89±0,09	0,69±0,05*

Зміни ФЛ-складу епітелію слизової оболонки порожньої кишки в телят II групи мають схожі тенденції, які характеризуються вірогідним зменшенням умісту основних фракцій ФЛ: ФХ – на 19 %, СМ – на 7 і ФІ – на 13 %. Зазначені тенденції можуть свідчити про недостатнє відновлення

процесів травлення і всмоктування ліпідів у шлунково-кишковому каналі перехворівших телят на 30-ту добу життя, що також є свідченням наявних розладів структурно-функціонального стану ентероцитів слизової оболонки тонкого відділу кишечника. Хоча величина співвідношення ліпід/протеїн відповідає контрольним значенням. Останнє доводить факт одночасного зниження інтенсивності ендogenous синтезу протеїнів у цих клітинах.

Поряд із цим, при комплексній схемі лікуванні телят, хворих на диспепсію (III група), відмічається відновлення більшості показників ЛП-спектра епітеліальної тканини тонкого відділу кишечника. Передусім це стосувалося вмісту ЗЛП в епітелії порожньої кишки дослідних телят. Подібно до групи телят із традиційною схемою лікування, встановлено вірогідне зниження рівня ЕХС в 1,6 раза і ТАГ – на 22 %. При цьому вміст ЗХС знаходився в межах норми. Виявлено також вірогідне зниження рівня ВЖК на 26 % в епітелії порожньої кишки цих тварин при істотно високому вмісті ФЛ. Зазначений кількісний перерозподіл ліпідних фракцій, можливо, є результатом інтенсивного використання описаних ліпідів у відновленні структурно-функціонального стану не тільки епітелію кишечника, але й інших органів і тканин, які зазнали ураження при розвитку в неонатальних телят диспепсії.

Серед досліджених фракцій ФЛ переважає вміст ФХ, що є позитивним фактором перебігу репаративних процесів у тканинах кишечника. Досліджено також вірогідне зменшення величини співвідношення ліпід/протеїн, що може свідчити про наростання інтенсивності протеїнсинтезувальних процесів у клітинах тонкого відділу кишечника.

Наступним пунктом надходження екзогенних і, частково, ендogenous ліпідів із кишечника є печінка – основна травна залоза організму, якій належить провідна роль в обміні ліпідів.

Ліпідний спектр печінки (табл. 2.8) у телят при традиційній схемі лікування (II група) відрізняється вірогідним зменшенням вмісту ЗЛП – на 11 % на тлі одночасного зниження рівня ЕХС на 16 %, ТАГ – на 25 і ФЛ –

на 12 %. Вміст ЗХС відзначається тенденцією до зменшення. Водночас у печінці цих телят істотно знижується рівень ФЕ, ФХ, СМ, ФІ, що може свідчити про порушення у надходженні та ендogenous синтезі зазначених фракцій ліпідів у телят навіть 30-добового віку та необхідність корекції цих показників.

Таблиця 2.8

**Ліпідний склад печінки у дослідних телят на 30-ту добу життя,
мг % (M±m, n=6)**

Показник	Контроль	Традиційна терапія	Традиційна терапія+БАД «FLP-MD»
Загальні ліпіди	4691,7±19,2	4161,2±11,5*	4679,4±16,1
Загальний холестерол	447,3±10,3	427,0±5,9	413,7±13,5
Вільний холестерол	306,4±13,1	299,3±9,4	277,4±18,1
Естерифікований холестерол	141,9±3,9	119,4±7,8*	136,9±5,4
Вільні жирні кислоти	141,7±11,4	124,6±7,3	137,3±5,7
Триацилгліцероли	574,5±21,7	432,3±17,5*	449,7±9,7*
Фосфоліпіди, в т. ч.:	3403,6±30,9	3005,9±19,1*	3800,9±21,7*
- фосфатидилхолін	1185,3±31,0	1008,1±11,8*	1430,8±15,2
- лізофосфатидилхолін	41,9±6,1	30,2±7,3	49,5±5,1
- фосфатидилетаноламін	884,4±18,1	809,1±10,5*	867,6±19,9
- фосфатидилінозитол	497,6±7,7	374,1±15,1*	463,8±17,3*
- фосфатидилсерин	447,5±11,7	419,1±9,5	438,5±15,9
- сфінгомієлін	655,9±22,7	521,7±13,7*	689,9±20,1

Кількісний склад ліпідів печінки телят при комплексній схемі лікування (III група) характеризується нормалізацією рівня ЗЛП при одночасному зменшенні вмісту ТАГ на 22 % і підвищенні – ФЛ на 12 %.

Останніх стає більше за рахунок позитивних змін вмісту ФХ – основного структурного ФЛ клітинних мембран.

Дефіцит ЗЛП у телят II групи, які перехворіли на неонатальну диспепсію, є характерним і для нирок, що відбувається на тлі зменшення вмісту ФЛ (табл. 2.9).

Таблиця 2.9

**Ліпідний склад нирок у дослідних телят на 30-ту добу життя,
мг % (M ± m, n = 6)**

Показник	Контроль	Традиційна терапія	Традиційна терапія+БАД «FLP-MD»
Загальні ліпіди	2697,3±43,4	2510,3±39,1*	2797,1±53,7
Загальний холестерол	300,4±17,7	275,5±10,9	288,2±14,7
Вільний холестерол	227,7±9,7	207,7±10,1	220,7±3,9
Естерифікований холестерол	72,7±5,1	67,6±1,9	67,4±9,2
Вільні жирні кислоти	42,6±3,3	45,9±2,5	38,5±1,9
Триацилгліцероли	141,4±11,3	148,8±9,1*	172,5±14,9
Фосфоліпіди, в т. ч.:	2210,4±21,7	2040,1±17,9*	2254,8±15,4
- фосфатидилхолін	636,2±19,5	591,8±6,9*	684,1±15,1
- лізофосфатидилхолін	23,8±1,1	20,5±1,9	24,5±3,1
- фосфатидилетаноламін	664,9±11,5	597,5±10,1*	643,1±7,7
- фосфатидилінозитол	258,1±14,2	231,0±7,9	320,3±9,9*
- фосфатидилсерин	295,6±11,1	204,7±17,7	297,5±19,3
- сфінгомієлін	421,9±13,3	406,0±5,8	438,9±8,7

Серед основних фракцій ФЛ, вміст яких зазнає вірогідного зниження, слід відмітити ФЕ – на 10 % і ФХ – на 7 %. Зазначені ФЛ є основними структурними компонентами зовнішнього шару цитоплазматичної мембрани нефроцитів [177].

На відміну від телят II групи, ЛП-спектр нирок у хворих тварин III групи при комплексній схемі їхнього лікування практично не відрізняється за вмістом від контрольних значень. Водночас його особливістю є вірогідно високий рівень ФІ (на 24 %).

Отже, результати досліджень ЛП- та ФЛ-спектрів крові, кишечника, печінки та нирок свідчать про наявність порушень обміну ліпідів в організмі телят при традиційній схемі лікування і через три тижні від початку періоду реабілітації, що пояснюється недостатнім відновленням структурно-функціонального стану зазначених органів.

Проте застосування таким тваринам ліпосомальної форми БАД «FLP-MD», компоненти якої активують репаративні процеси в уражених органах і тканинах, позитивно впливає на обмін ліпідів в організмі телят, особливо при комплексній схемі використання, що дозволяє рекомендувати її для корекції встановлених розладів при шлунково-кишковій патології новонароджених телят.

Супутні для ентеропатології зміни в інших органах і системах знижують клінічний ефект від традиційної терапії, що пояснює розвиток відомих ускладнень.

Наявність тісного анатомічного та фізіологічного зв'язків між печінкою і кишечником передбачає можливість одночасного ураження цих органів. Розширення уявлення про фізіологічну роль ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот і ФЛ вказує на необхідність вивчення її порушень при неонатальній диспепсії телят.

Отже, в експерименті було досліджено вплив традиційної терапії та комплексної схеми лікування із застосуванням ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» на показники обміну ліпідів і вміст білірубину в жовчі телят реабілітаційного періоду (табл. 2.10).

Отримані дані свідчать, що на 30-ту добу життя телят, яких лікували за традиційною схемою (II група), вміст загального білірубину та більшості фракцій ліпідів у жовчі характеризується вірогідним зростанням на 35–60 %.

**Хімічний склад жовчі у дослідних телят на 30-ту добу життя,
мг % (M ± m, n = 6)**

Показник	Контроль	Традиційна терапія	Традиційна терапія+БАД «FLP-MD»
Загальний білірубін	63,9±5,1	77,5±3,7*	59,0±7,2
Загальні ліпіди	805,7±10,9	1073,7±15,4*	708,5±17,9*
Загальний холестерол	144,1±3,7	215,2±10,7*	115,8±6,8*
Вільний холестерол	120,3±5,9	177,9±10,4*	92,1±6,1*
Естерифікований холестерол	23,8±2,5	37,3±2,9*	23,8±1,8
Вільні жирні кислоти	94,4±4,6	135,9±7,3*	89,7±5,1
Триацилгліцероли	3,7±0,9	4,8±0,7	2,6±0,8
Фосфоліпіди	563,6±20,1	717,9±13,3*	500,5±14,2

Винятком є відсутність вірогідних змін концентрації ТАГ, що узгоджується з вірогідно високим вмістом зазначених показників у плазмі крові цих тварин на 30-ту добу життя.

Описана ситуація свідчить про наявність внутрішньопечінкового холестазу в перехворівших телят навіть через три тижні після клінічного видужування, що, можливо, є наслідком стиснення жовчних протоків збільшеними в об'ємі гепатоцитами при токсичному ураженні печінки в період розвитку диспепсії.

Протилежна ситуація щодо якісних і кількісних характеристик досліджуваних показників жовчі спостерігається у телят при комплексній схемі лікування (III група), що виражається у додатковому включенні до традиційної схеми лікування ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» на основі ФЛ молока. Вірогідне зниження вмісту більшості біохімічних показників у жовчі цих тварин, можливо, пояснюється активацією перистальтики жовчних

протоків під впливом стимулюючої дії ЖК біодобавки та нормалізацією структурно-функціональних змін гепато- і ендотеліоцитів.

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що у телят 30-добового віку, які перехворіли на диспепсію, наявні суттєві розлади обміну ліпідів: дисліпідемія (гіперліпідемія, гіперхолестеролемія, гіпертриацилгліцеролемія), вірогідне зменшення вмісту ліпідних фракцій у печінці, кишечнику, нирках та інтенсивне зростання їхнього рівня у жовчі, що свідчить про розвиток внутрішньопечінкового холестазу.

І навпаки, застосування хворим телятам комплексної терапії (традиційне лікування+ліпосомальна форма БАД «FLP-MD» на основі ФЛ молока) сприяє швидшому відновленню порушень в обміні ліпідів і нормалізації значень відповідних показників. Це дає підставу рекомендувати комплексне застосування засобів репаративної терапії при лікуванні телят, хворих на неонатальну ентеропатологію.

У цілому репаративна терапія є перспективним напрямом лікування дисліпідемії, яка часто супроводжує різноманітні патології внутрішніх органів, у т. ч. диспепсію. Ефект від її застосування пояснюється стимуляцією клітинної регенерації та відновленням структурно-функціонального стану клітинних утворень: клітинної та внутрішньоклітинних мембран, клітинної протоплазми, рецепторів мембран, ядерних структур, що буде особливо результативним при реабілітації впродовж місяців. Однак, ефект можна буде побачити на декількох поколіннях реабілітованих тварин.

Жирні кислоти плазми крові, кишечнику, печінки та нирок.

Хроматографічним методом у тканинах тварин ідентифіковано 28 ЖК – насичені, мононенасичені та поліненасичені (табл. 2.11). Серед названих груп ЖК найчастіше представлені пальмітинова ($C_{16:0}$), стеаринова ($C_{18:0}$), олеїнова ($C_{18:1}$) і лінолева ($C_{18:2}$) кислоти, вміст яких становить від 9 до 37 % загального вмісту ЖК.

Спектр жирних кислот у плазмі крові дослідних телят

30-добового віку, % (M ± m, n = 10)

Код жирної кислоти	7–8-ма доба життя			28–30-та доба життя		
	Контр- роль	Традицій- на терапія	Традицій- на тера- пія+БАД «FLP-MD»	Контр- роль	Традицій на терапія	Традиці- йна тера- пія+БАД «FLP-MD»
C _{14:0}	1,07± 0,07	2,8± 0,08*	0,81± 0,08*	1,31± 0,09	2,85± 0,2*	0,69± 0,03*
C _{14:1}	0,2± 0,01	0,51± 0,04	0,37± 0,02	0,22± 0,03	0,53± 0,09	0,40± 0,03*
C _{15:0}	0,8± 0,06	2,0± 0,1*	0,49± 0,02*	1,00± 0,07	2,01± 0,08*	0,48± 0,08*
C _{15:1}	0,15± 0,07	0,85± 0,08	0,3± 0,08	0,17± 0,02	0,37± 0,02*	0,29± 0,01*
C _{16:0}	18,92± 0,07	23,12± 0,08*	14,07± 0,08*	20,73± 0,69	22,97± 0,08*	14,92± 0,46*
C _{16:1}	2,57± 0,07	4,13± 0,08*	3,48± 0,08*	2,87± 0,08	4,03± 0,17*	3,4± 0,02*
C _{17:0}	2,27± 0,06	3,03± 0,1*	1,82± 0,03*	2,42± 0,07	2,93± 0,08*	1,72± 0,08*
C _{17:1}	0,85± 0,06	1,42± 0,03*	1,22± 0,03*	0,85± 0,07	1,45± 0,08*	1,17± 0,08*
C _{18:0}	9,07± 0,71	14,53± 0,4*	5,52± 0,37*	8,65± 0,07	14,5± 0,08*	5,03± 0,08*
C _{18:1}	37,03± 1,25	25,9± 1,15*	32,78± 0,5*	37,37± 1,62	28,9± 0,06*	33,98± 1,04
C _{18:2}	11,35± 0,65	6,65± 0,23*	15,27± 0,31*	9,55± 0,04	5,92± 0,2*	15,25± 0,5*
C _{20:0}	0,35± 0,05	1,05 ± 0,08*	0,22± 0,02*	0,35± 0,05	1,02± 0,12*	0,22± 0,03
C _{18:3 ω6}	0,62± 0,02	0,29± 0,02*	2,05± 0,08*	0,59± 0,08	0,3± 0,02*	2,12± 0,09*
C _{20:1}	0,52± 0,04	0,4± 0,02*	0,98± 0,07*	0,52± 0,06	0,4± 0,008	0,85± 0,04*
C _{18:3 ω3}	0,55± 0,03	0,2± 0,02*	1,04± 0,04*	0,57± 0,02	0,2± 0,008*	1,06± 0,02*
C _{21:0}	0,98± 0,06	1,82± 0,008*	0,52± 0,04*	1,02± 0,05	2,0± 0,06*	0,54± 0,03*
C _{20:2}	0,63± 0,02	0,26± 0,02*	1,1± 0,03*	0,62± 0,06	0,32± 0,08*	1,06± 0,03*

Продовження табл. 2.11

C _{22:0}	0,14± 0,03	0,43± 0,04*	0,17± 0,02*	0,17± 0,02	0,46± 0,03*	0,13± 0,02
C _{20:3 ω6}	2,5± 0,1	2,07± 0,04*	3,52± 0,05*	2,45± 0,06	2,04± 0,05*	3,49± 0,04*
C _{22:1 ω9}	0,16± 0,03	0,38± 0,04*	0,38± 0,02*	0,17± 0,02	0,40± 0,05*	0,33± 0,02*
C _{20:3 ω3}	2,98± 0,05	2,11± 0,04*	3,22± 0,02*	2,93± 0,09	2,09± 0,04*	3,21± 0,02*
C _{20:4 ω6}	2,58± 0,09	1,74± 0,04*	3,51± 0,03*	2,94± 0,18	1,75± 0,03*	3,38± 0,04*
C _{23:0}	0,47± 0,02	0,85± 0,03*	0,19± 0,01*	0,55± 0,04	0,81± 0,01*	0,15± 0,03*
C _{22:2}	0,36± 0,04	0,13± 0,02*	1,08± 0,05*	0,43± 0,06+	0,12± 0,01*	1,48± 0,15*
C _{24:0}	0,15± 0,02	0,15± 0,01*	0,12± 0,02	0,19± 0,03	0,46± 0,03*	0,11± 0,01*
C _{20:5 ω3}	1,03± 0,04	0,47± 0,03*	1,63± 0,04*	0,82± 0,04	0,48± 0,02*	1,62± 0,01*
C _{24:1}	0,85± 0,03	0,4± 0,05*	1,04± 0,04*	0,79± 0,06	0,38± 0,03*	1,18± 0,02*
C _{22:6 ω3}	1,03 ± 0,03	0,48± 0,03*	2,28± 0,04*	0,87± 0,12	0,46± 0,03*	2,26± 0,04*
Σ ω-6	5,70	4,10	9,12	5,98	4,09	8,99
Σ ω-3	5,61	3,32	8,17	5,19	3,23	8,13
K (ω-6 / ω-3)	1,01	1,24	1,12	1,15	1,27	1,11

Характерною особливістю ЖК-спектра плазми крові у телят II групи (традиційне лікування) відразу після зникнення клінічних ознак диспепсії (на 7–8-му добу життя) встановлено вірогідне зростання вмісту більшості НЖК, за винятком лігноцеринової кислоти (C_{24:0}) (нормалізація рівня), переважної більшості МНЖК, окрім олеїнової (C_{18:1}), ейкозанової (C_{20:1}) та нервоної (C_{24:1}) кислот і вірогідне зниження рівня ПНЖК. Така тенденція кількісного перерозподілу окремих представників ЖК зберігається і на 28–30-ту добу життя тварин. При цьому вона стає більш вираженою.

Протилежна ситуація відмічається у формуванні ЖК-спектра плазми крові в телят III групи при комплексній схемі лікування. Так, відразу після зникнення симптомів захворювання (на 7–8-му добу життя) в плазмі крові цих тварин вірогідно знижується вміст більшості НЖК, як виняток вірогідно зростає рівень бегенової кислоти ($C_{22:0}$).

Крім того, підвищується вміст МНЖК, передусім пальмітоолеїнової ($C_{16:1}$), гептадеценової ($C_{17:1}$), ейкозанової ($C_{20:1}$), еуронової ($C_{22:1}$ $\omega 9$) та нервонової ($C_{24:1}$) кислот при одночасному зменшенні вмісту олеїнової кислоти ($C_{18:1}$) і значному зростанні рівня всіх НЕЖК, особливо γ -ліноленої ($C_{18:3}$ $\omega 6$), ліноленої ($C_{18:3}$ $\omega 3$), докозадієнової ($C_{22:2}$) та докозагексаєнової ($C_{22:6}$ $\omega 3$) кислот. На 28–30-ту добу життя телят III групи при комплексній схемі їхнього лікування виявляються схожі закономірності, однак зменшується вміст бегенової ($C_{22:0}$) та олеїнової ($C_{18:1}$) кислот. Решта ЖК зазнають кількісних змін, подібних до таких у плазмі крові дослідних тварин на 7–8-му добу життя.

Насичені жирні кислоти є атерогенними, а ненасичені – неатерогенними. Крім того, з есенційних ЖК утворюється ряд біологічно активних речовин, які входять до структури ліпідного бішару мембран клітин. Отже, досліджені зміни ЖК-спектра плазми крові дозволяють охарактеризувати стан тварин на момент видужування як тяжкий та ускладнений. Застосування біодобавки, що окрім ФЛ містить суміш есенційних ЖК, здійснює протиатерогенний вплив і стимулює процеси відновлення в ушкоджених тканинах організму.

Важливе значення має співвідношення ЖК ω -6 і ω -3, яке необхідне для повноцінного метаболізму простагландинів. Так, на 7–8-му добу життя коефіцієнт співвідношення означених класів ЖК становить: 1,01 у контролі, 1,24 у телят II групи (на 23 % вище за контрольний рівень) і 1,12 у телят III групи (комплексна схема лікування) (на 11 % вище за контрольний рівень). Жирні кислоти ω -6 є прозапальними факторами, які стимулюють розвиток запалення, алергії, гіпертонію та інші захворювання, а ЖК ω -3

виявляють протизапальну дію. Відповідно наведені значення коефіцієнтів свідчать про наявність запального процесу в організмі телят II і III груп у період зникнення ознак диспепсії, що має більш виражений характер у тварин II групи.

Коригування обміну простагландинів може бути високоефективним при лікуванні у телят запалення при розвитку диспепсії. Так, на 28–30-ту добу життя величина коефіцієнта співвідношення ЖК ω -6 і ω -3 у плазмі крові тварин I (контрольної) групи становить 1,15, у телят II групи (традиційне лікування) – 1,27 (на 10 % вище за контрольний рівень) і у тварин III групи (комплексна схема лікування) – 1,11. Тобто виявляється тенденція до її зменшення в останніх, що свідчить про протизапальний ефект біологічно активних компонентів БАД «FLP-MD». При цьому ступінь вираженості ефекту прямо залежить від інтенсивності зростання вмісту ейкозапентаєнової та докозагексаної кислот і зниження рівня арахідонової кислоти.

Ступінь засвоєння ЖК корму визначається функціональним станом кишечника, який зазнає патологічних змін у період розвитку диспепсії з діарейним синдромом. В епітелії кишечника телят II групи на 30-ту добу життя істотно зростає вміст майже усіх НЖК, окрім трікозаної кислоти ($C_{23:0}$) (тенденція до збільшення), підвищується рівень МНЖК, за винятком олеїнової ($C_{18:1}$) і нервонової ($C_{20:5}$) кислот, та знижується вміст ПНЖК, що у випадку ліноленої ($C_{18:3}$ ω 3) і ейкозатрієнової ($C_{20:3}$ ω 3) кислот має вірогідний характер (табл. 2.12).

На відміну від традиційної схеми лікування, при застосуванні комплексної терапії (III група телят) виявлено переважне зменшення вмісту представників групи НЖК, окрім вірогідного зростання у 2 рази рівня бегенової кислоти ($C_{22:0}$).

**Спектр жирних кислот в епітелії слизової оболонки порожньої
кишки та нирках дослідних телят 30-добового віку, %**

(M ± m, n = 10)

Код жирної кислоти	Кишечник			Нирки		
	Конт- роль	Традицій- на терапія	Традицій- на тера- пія+БАД «FLP-MD»	Конт- роль	Традиці- йна тера- пія	Традиці- йна тера- пія+БАД «FLP- MD»
C _{14:0}	1,0± 0,01	1,59± 0,06*	0,53± 0,02	1,65± 0,09	2,38± 0,05*	0,98± 0,07*
C _{14:1}	0,2± 0,0	0,27± 0,02	0,38± 0,02*	0,25± 0,03	0,41± 0,0*	0,67± 0,02*
C _{15:0}	1,2± 0,06	1,85± 0,09*	0,67± 0,02*	1,35± 0,09	2,0± 0,06*	0,87± 0,06*
C _{15:1}	0,33± 0,02	0,43± 0,01*	0,57± 0,02*	0,2± 0,01	0,28± 0,01*	0,39± 0,01*
C _{16:0}	21,82± 0,4	25,77± 0,59*	13,32± 0,52*	24,0± 0,38	25,6± 0,25	16,25± 0,4*
C _{16:1}	5,5± 0,19	6,55± 0,16*	8,0± 0,13*	2,54± 0,04	2,77± 0,04	3,14± 0,03*
C _{17:0}	3,5± 0,07	3,84± 0,04*	3,1± 0,06*	2,07± 0,12	2,46± 0,03	1,57± 0,04
C _{17:1}	1,35± 0,09	1,9± 0,08*	2,5± 0,08*	0,98± 0,07	1,4± 0,08*	1,99± 0,08*
C _{18:0}	5,8± 0,13	6,55± 0,16*	4,4± 0,08	12,85± 0,34	14,55± 0,34	10,25± 0,40*
C _{18:1}	29,35± 0,34	27,05± 0,11*	31,08± 0,28	31,51± 0,08	29,2± 0,14*	33,93± 0,14*
C _{18:2}	10,15± 0,09	8,85± 0,47	11,35± 0,09	8,20± 0,25	7,0± 0,06*	10,95± 0,16*
C _{20:0}	0,35± 0,03	0,49± 0,07*	0,19± 0,01*	0,28± 0,01	0,38± 0,01*	0,18± 0,02*
C _{18:3 ω6}	1,15± 0,09	0,75± 0,03	1,5± 0,0*	0,46± 0,04	0,28± 0,01*	0,72± 0,05*
C _{20:1}	0,50± 0,0	0,58± 0,02*	0,69± 0,01*	0,38± 0,01	0,48± 0,01*	0,77± 0,04*
C _{18:3 ω3}	1,15± 0,03	0,9± 0,02*	1,47± 0,02*	0,43± 0,04	0,36± 0,03*	0,68± 0,01*
C _{21:0}	0,7± 0,06	1,0± 0,06*	0,37± 0,02*	1,3± 0,12	1,9± 0,06*	0,89± 0,07

<i>Продовж. табл. 2.12</i>						
C _{20:2}	0,6± 0,06	0,41± 0,01*	1,12± 0,01*	0,36± 0,03	0,19± 0,01*	0,48± 0,03*
C _{22:0}	0,19± 0,01	0,28± 0,02*	0,38± 0,01*	0,22± 0,01	0,3± 0,01*	0,39± 0,02*
C _{20:3} ω6	2,2± 0,25	1,3± 0,13	2,9± 0,06	2,15± 0,22	1,4± 0,06	3,45± 0,15*
C _{22:1} ω9	0,18± 0,01	0,26± 0,01*	0,31± 0,0*	0,2± 0,0	0,29± 0,01*	0,4± 0,01*
C _{20:3} ω3	2,36± 0,08	1,97± 0,02*	2,6± 0,06	3,05± 0,16	1,95± 0,03*	4,0± 0,13*
C _{20:4} ω6	4,4± 0,19	3,65± 0,09	5,4± 0,06*	2,57± 0,02	2,29± 0,06*	3,14± 0,02*
C _{23:0}	0,44± 0,04	0,59± 0,01*	0,3± 0,0	0,49± 0,05	0,77± 0,04*	0,23± 0,02*
C _{22:2}	0,38± 0,05	0,2± 0,0	0,53± 0,02	0,19± 0,01	0,1± 0,0*	0,33± 0,02*
C _{24:0}	0,21± 0,0	0,29± 0,01*	0,16± 0,01*	0,13± 0,02	0,23± 0,02*	0,3± 0,0*
C _{20:5} ω3	1,95± 0,3	1,17± 0,02*	2,59± 0,01*	1,2± 0,06	0,74± 0,03*	1,54± 0,03*
C _{24:1}	0,97± 0,08	0,55± 0,03*	1,4± 0,06*	0,47± 0,02	0,31± 0,04*	0,61± 0,02*
C _{22:6} ω3	1,8± 0,2	1,1 0,0*	2,23± 0,01*	0,57± 0,03	0,3± 0,0*	0,95± 0,09
Σ ω-6	17,9	14,6	21,2	13,4	10,9	18,3
Σ ω-3	7,3	5,1	8,9	5,3	3,4	7,2
K (ω-6/ ω-3)	2,5	2,9	2,4	2,5	3,2	2,5

Щодо МНЖК і ПНЖК відмічається однакова закономірність, що проявляється зростанням їхнього вмісту в епітелії слизової оболонки тонкого відділу кишечника та у більшості випадків має вірогідний характер.

Збільшення величини коефіцієнта співвідношення сумарного вмісту ω-6 і ω-3 ПНЖК на 16 % свідчить про наявний дисбаланс у кількісному перерозподілі ЖК відповідних категорій у кишечнику телят II групи. Водночас у телят III групи (комплексна схема лікування) величина коефіцієнта відповідала контрольному рівню.

У проміжному обміні ліпідів важливе значення належить печінці. Її функціональний стан суттєво впливає на розпад і синтез ЖК.

При дослідженні ЖК-спектра печінки у дослідних телят (табл. 2.13) встановлено закономірності, які повторюють ситуацію в плазмі крові й тканинах кишечника.

Таблиця 2.13

**Спектр жирних кислот у печінці дослідних телят на 30-ту добу
життя, % (M ± m, n = 10)**

Код жирної кислоти	Контроль	Традиційна терапія	Традиційна терапія+БАД «FLP-MD»
C _{14:0}	1,0±0,01	1,95±0,09*	0,67±0,08*
C _{14:1}	0,2±0,0	0,28±0,02*	0,35±0,02*
C _{15:0}	1,20±0,06	1,80±0,19	0,64±0,04
C _{15:1}	0,33±0,02	0,28±0,02*	0,39±0,02*
C _{16:0}	21,80±0,4	27,40±0,44*	15,04±0,21*
C _{16:1}	5,51±0,19	5,25±0,16	6,53±0,15*
C _{17:0}	3,50±0,07	3,72±0,12	1,92±0,12
C _{17:1}	1,35±0,09	1,22±0,02	1,31±0,02
C _{18:0}	5,81±0,13	5,85±0,16*	2,70±0,06*
C _{18:1}	29,35±0,34	29,53±0,41*	33,55±0,05*
C _{18:2}	10,15±0,09	8,82±0,49	13,25±0,34
C _{20:0}	0,26±0,03	0,42±0,02*	0,16±0,01
C _{18:3 ω6}	0,63±0,04	0,35±0,03*	1,06±0,09*
C _{20:1}	0,53±0,06	0,74±0,08	1,30±0,13*
C _{18:3 ω3}	0,55±0,09	0,45±0,08*	1,03±0,11*
C _{21:0}	1,41±0,19	1,62±0,25*	0,70±0,13
C _{20:2}	0,11±0,0	0,18±0,02*	0,29±0,02*
C _{22:0}	3,15±0,24	1,65±0,09*	4,11±0,06
C _{20:3 ω6}	0,23±0,02	0,30±0,01	0,38±0,01
C _{22:1 ω9}	2,54±0,13	1,21±0,65	3,01±0,12
C _{20:3 ω3}	3,16±0,22	2,39±0,03	4,30±0,25
C _{20:4 ω6}	0,52±0,05	1,04±0,04*	0,39±0,02
C _{23:0}	0,36±0,04	0,18±0,02*	0,50±0,0*
C _{22:2}	0,15±0,03	0,31±0,02*	0,11±0,01
C _{24:0}	1,05±0,09	0,72±0,56	1,92±0,11*
C _{20:5 ω3}	0,72±0,05	0,45±0,03*	1,36±0,01*

<i>Продовж. табл. 2.13</i>			
$C_{24:1}$	0,97±0,15	0,47±0,06	2,00±0,13*
$C_{22:6} \omega 3$	0,97±0,15	0,47±0,06	2,00±0,13*
$\Sigma \omega-6$	19,7	13,2	22,7
$\Sigma \omega-3$	5,1	2,9	8,0
$K (\omega-6 / \omega-3)$	3,9	4,6	2,8

Так, при традиційному лікуванні телят (II група), які хворіли на диспепсію, на 30-ту добу життя встановлено зростання вмісту представників групи НЖК (вісім результатів із десяти є вірогідними), вірогідне підвищення рівня окремих МНЖК: міристоолеїнової ($C_{14:1}$) та пентадеценової ($C_{15:1}$) і водночас істотне зниження олеїнової ($C_{18:1}$) й нервонової ($C_{24:1}$) кислот і вірогідне зменшення вмісту окремих ПНЖК: ліноленової ($C_{18:3} \omega 3$), γ -ліноленової ($C_{18:3} \omega 6$), ейкозатетраєнової ($C_{20:3} \omega 6$) і докозадієнової ($C_{22:2}$).

Отже, у телят 30-добового віку посилюється синтез і мобілізація з жирових депо ЖК та водночас спостерігається дефіцит ПНЖК, що може негативно впливати на відновлення структурно-функціонального стану мембран гепатоцитів і внутрішньоклітинний метаболізм.

Проте у тварин III групи (комплексна схема лікування) було встановлено протилежну картину щодо кількісних значень ЖК-спектра печінки.

Зміни вмісту НЖК у печінці характеризуються тенденцією до зменшення, серед них є вірогідні – міристинової ($C_{14:0}$) і пальмітинової ($C_{16:0}$) та стеаринової ($C_{18:0}$) кислот. На відміну від попередніх ЖК, вміст бегенової кислоти вірогідно зростає.

Рівень МНЖК і ПНЖК у печінці цих телят характеризується тенденцією до підвищення, а вміст міристоолеїнової ($C_{14:1}$), пентадеценової ($C_{15:1}$), пальмітоолеїнової ($C_{16:1}$), олеїнової ($C_{18:1} \omega 9$), ейкозанової ($C_{20:1}$), нервонової ($C_{24:1}$), γ -ліноленової ($C_{18:3} \omega 6$), ліноленової ($C_{18:3} \omega 3$), ейкозапентаєнової ($C_{20:5} \omega 3$) і докозагексаєнової ($C_{20:6} \omega 3$) ЖК змінюється вірогідно.

Зазначені тенденції підтверджуються змінами величин коефіцієнта співвідношення $\omega-6$ і $\omega-3$ ЖК у тварин цих дослідних груп.

Так, у контролі цей показник становить 3,9, у телят II групи – 4,6 (на 18 % вище за контрольний рівень) і у тварин III групи – 2,8 (на 28 % нижче за контрольний рівень). Зростання вмісту, особливо ПНЖК, у печінці, яка зазнає патологічних змін (дистрофія, токсичний гепатит) під час розвитку диспепсії, свідчить про активацію репаративних процесів в її паренхімі, у т. ч. мембранах гепатоцитів.

Результати наших попередніх клініко-біохімічних досліджень свідчать про розвиток нефропатії у хворих телят [111], що є наслідком дегідратації організму та інтоксикації. Тому наша увага була прикута також до змін ЖК-спектра нирок у телят на 30-ту добу життя (через три тижні від початку видужування) (табл. 2.12).

Так, у телят II групи було виявлено подібну до попередніх органів закономірність щодо кількісних змін ЖК-спектра. Рівень усіх десяти насичених ЖК характеризується зростанням, у випадку семи ЖК отримані результати були вірогідні ($C_{14:0}$, $C_{15:0}$, $C_{20:0}$, $C_{21:0}$, $C_{22:0}$, $C_{23:0}$, $C_{24:0}$). Подібно до тенденцій, описаних у відношенні плазми крові, кишечника та печінки, вміст МНЖК відзначається вірогідним підвищенням міристоолеїнової ($C_{14:1}$), пентадеценової ($C_{15:1}$), гептадеценової ($C_{17:1}$), ейкозанової ($C_{20:1}$) і еуронової ($C_{22:1}$ ω9) кислот та істотним зниженням – олеїнової ($C_{18:1}$ ω9) і нервонової ($C_{24:1}$) кислот.

Водночас вміст більшості ПНЖК (дев'яти із десяти) вірогідно знижується в нирках у телят II групи на 30-ту добу життя, передусім, γ-ліноленової ($C_{18:3}$ ω6) кислоти.

На відміну від телят II групи, у тварин III групи відмічається вірогідне зменшення вмісту більшості НЖК, за винятком бегенової ($C_{22:0}$) і лігноцеринової ($C_{24:0}$), рівень яких у нирках відрізняється вірогідним зростанням на 30-ту добу їхнього життя. Характер кількісних змін МНЖК відзначається вірогідним зростанням рівня усіх представників цієї групи. Вміст восьми із десяти ПНЖК вірогідно відрізняється від контрольних значень.

Слід вказати на відновлення величини співвідношення загального вмісту ω -6 ЖК до ω -3 у нирках телят при комплексній схемі лікування (III група), що становить 2,5 (контроль 2,5) і підвищення рівня цього коефіцієнта до 3,2 у тварин II групи (на 28 % вище порівняно з контролем). Це підтверджує незавершений характер відновлювальних процесів у паренхімі нирок телят при традиційному лікуванні навіть у 30-добовому віці та прогресування запальних процесів в їхньому організмі.

Отже, отримані результати дослідження ЖК-спектра плазми крові, кишечника, печінки та нирок свідчать про недостатню нормалізацію їхніх кількісних характеристик і дефіцит ПНЖК (есенційних ЖК) у тканинах тварин при традиційному лікуванні, а також прискорення репаративних процесів (підвищення вмісту поліненасичених ω -3 ЖК) у відповідних тканинах при комплексній схемі лікування телят, хворих на диспепсію, із включенням до терапевтичної схеми ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» на основі ФЛ молока.

Ефективність засвоєння жиророзчинних вітамінів А і Е біодобавки.

Розвиток шлунково-кишкової патології в ранній постнатальний період жуйних тварин негативно позначається на засвоєнні поживних речовин корму, в т. ч. і вітамінів, необхідних для інтенсивного росту та розвитку новонароджених. Ситуація ускладнюється швидким виснаженням депо вітамінів в організмі новонароджених тварин внаслідок незначних природних запасів у печінці і поступовим фізіологічним зменшенням їхнього вмісту в молоці корів-матерів упродовж перших тижнів лактації.

Єдиним джерелом вітамінів у новонароджених телят є молозиво (молоко), а з початком споживання рослинного корму можливий бактеріальний синтез окремих їхніх представників у кишечнику. Тому закономірно, що порушення структурно-функціонального стану органів травлення при розвитку неонатальної диспепсії у телят буде негативно позначатися на інтенсивності засвоєння вітамінів в організмі хворих тварин.

Поряд із цим, порушення обміну вітамінів у хворих телят пояснюється одночасним ураженням печінки під дією токсинів, які всмоктуються у шлунково-кишковому каналі. Це провокує розвиток токсичного гепатиту, жирової та білкової дистрофії, які діагностують у перехворівших телят у 30-добовому віці.

Швидкість відновлення обміну вітамінів в організмі перехворівших тварин визначається інтенсивністю репаративних процесів в уражених органах і тканинах, насамперед шлунково-кишковому каналі. Водночас жиророзчинні вітаміни А і Е є природними антиоксидантами і активаторами проліферативних, у т. ч. репаративних процесів, у патологічно змінених клітинах слизової оболонки органів шлунково-кишкового каналу та інших внутрішніх органах. Тому їхній дефіцит в організмі телят, які перехворіли, може негативно позначитися на тривалості реабілітаційного періоду і швидкості відновлення порушених функцій. Це стало особливо актуальним через відсутність у багатьох тваринницьких господарствах України комбікормів, збалансованих за основними біологічно активними речовинами. Значний інтерес мають прикладні розробки щодо створення вискоєфективних лікарських препаратів нового покоління та кормових добавок на основі природних біологічно активних компонентів, у т. ч. й вітамінів.

Як зазначалося раніше (п. 2.6), α -токоферол і ретинолу ацетат поряд із ФЛ є важливими компонентами ліпосомальної форми БАД «FLP-MD». Дослідним телятам їх застосували для посилення антиоксидантних і репаративних процесів на рівні клітинних мембран і субклітинних структур в уражених органах і тканинах. Включення цих жиророзчинних вітамінів до складу ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» доповнює ефективний вплив екзогенних ФЛ щодо покращення структурно-функціонального стану пошкоджених ентероцитів, гепатоцитів, нефронів та клітин інших органів і тканин, які зазнають ураження при розвитку диспепсії.

Результати дослідження вмісту вітамінів А і Е у печінці та сироватці крові телят доводять наявність істотних змін їхнього рівня залежно від схеми лікування.

Основним депо жиророзчинних вітамінів є печінка. Зміни у вітамінному обміні можливо визначати тільки при врахуванні рівня вітамінів у тканинах печінки. Результати досліджень свідчать про формування дефіцитного рівня вітаміну А (нижче на 44,4 % у сироватці крові та на 36,1 % у печінці порівняно з відповідним контролем) і напруженість з обміном вітаміну Е (нижче на 41,7 % у сироватці крові порівняно з контролем) в організмі телят II групи, які перехворіли на диспепсію (табл. 2.14). Причому цю закономірність виявлено у тварин реабілітаційного періоду, тобто в середньому через 2–3 тижні після зникнення клінічних симптомів захворювання. Це вказує на недостатнє відновлення патологічних зрушень в обміні цих вітамінів при традиційній схемі лікування тварин.

Таблиця 2.14

**Вміст вітамінів А і Е у сироватці крові та печінці дослідних телят
30-добового віку ($M \pm m$, $n = 8$)**

Показник	Контроль	Традиційна терапія	Традиційна терапія+БАД «FLP-MD»
<i>Сироватка крові, мкмоль/л</i>			
Вітамін А	1,87±0,15	1,04±0,12*	1,82±0,26
Вітамін Е	9,67±0,33	5,64±0,41*	6,62±0,46*
<i>Печінка, мкг/г сирої тканини</i>			
Вітамін А	17,41±0,76	11,12±0,14*	23,84±0,79*
Вітамін Е	23,67±0,91	22,43±0,83	25,52±0,67

Навпаки, у телят III групи, які додатково отримували ліпосомальну форму БАД «FLP-MD» із зазначеними вітамінами, відмічається нормалізація їхнього рівня у печінці та сироватці крові. Так, вірогідно низький рівень

вітаміну Е у сироватці крові дослідних тварин компенсується достатнім їхнім умістом у печінці, яка виконує провідну роль у відновленні метаболічних процесів і структурних розладів в організмі перехворівших телят.

Водночас рівень вітаміну А практично нормалізується в сироватці крові і, навіть, вірогідно вище на 37 % у печінці цих телят порівняно з контрольними значеннями.

Встановлений ефект від застосування ліпосомальної форми БАД «FLP-MD», можливо, пояснюється швидшим відновленням структурно-функціонального стану кишечника та печінки й додатковим надходженням вітамінів у складі біодобавки.

Це доводить доцільність застосування у терапевтичних схемах вітамінних препаратів, у т. ч. в якості складників ліпосомальної форми БАД «FLP-MD», яка стимулює репаративні процеси в уражених органах і тканинах і підтримує пул вітамінів А і Е в організмі перехворівших телят.

Одержані результати дослідження кількісного перерозподілу вітамінів А і Е між печінкою та сироваткою крові телят, які перехворіли на диспепсію, свідчать про наявні розлади в їхньому обміні та формування дефіцитного рівня в організмі, що може суттєво стримувати швидкість відновлення структурно-функціонального стану уражених органів і тканин. Застосування хворим телятам ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» з комплексом вітамінів А і Е впродовж першого місяця життя сприяє відновленню рівня цих вітамінів у досліджуваному біологічному матеріалі та позитивному перебігу репаративних процесів у період реабілітації.

2.7. Вплив фосфоліпідів молока на про-антиоксидантні процеси в організмі телят, які перехворіли на ентеропатологію

Згідно із сучасними уявленнями важливу роль в патогенезі запальних процесів, незалежно від етіології, відіграють порушення функціонування факторів АОЗ організму, інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і, відповідно, деструктивні зміни клітинних мембран [178–181]. Усі клітинні структури (мітохондрії, ядра, лізосоми, ендоплазматична сітка, елементи цитоскелета) досить чутливі до руйнівної дії ПОЛ. При цьому відбуваються характерні зміни в біологічних мембранах, які пов'язані з різким збільшенням проникності їх для молекул та іонів, зростанням в'язкості ліпідного бішару і появою на поверхні мембран негативно заряджених хімічних груп, що спричинює розлади у функціонуванні багатьох мембранних ензимів [182].

Порушення структурно-функціонального стану клітинних мембран унаслідок зміни прооксидантно-антиоксидантної рівноваги спостерігаються під час розвитку у новонароджених телят диспепсії, яка супроводжується закономірними змінами метаболізму і запальними процесами передусім в тканинах кишечника, печінки та нирок [183, 184].

Визначальним фактором у патогенезі метаболічних порушень у хворих на диспепсію новонароджених телят, крім запалення, є розвиток тканинної гіпоксії [185, 186]. Механізм її негативного впливу на організм обумовлений порушенням нормального функціонування електронно-транспортних ланцюгів мембранних комплексів клітин, що зумовлює утворення активних форм Оксигену. Це призводить до гіпоксичного некробіозу клітин в уражених органах і тканинах. Активність АОЗ тісно пов'язана з концернтрацією іонів металів в активних центрах металовмісних ензимів – у каталази (Ферум), глутатіонпероксидази (Ферум і Селен), супероксиддисму-тази (Цинк) [187, 188], дефіцит яких виявлено в новонароджених телят, що перехворіли на шлунково-кишкову патологію [186]

Загалом, інтенсивне ПОЛ клітинних мембран істотно порушує адаптаційні процеси в організмі новонароджених тварин, впливаючи на їхню життєздатність та продуктивність, частоту виникнення захворювань і розвиток побічних явищ. З огляду на це, стає зрозумілим важливість вивчення особливостей динаміки показників ПОЛ і АОЗ в телят, котрі перехворіли на диспепсію, та ефективності використання в терапевтичних схемах фосфоліпидовмісної БАД, яка здатна стимулювати репарацію клітинних мембран.

Результати досліджень (з інтервалом у три тижні) динаміки показників ПОЛ і АОЗ у крові здорових телят у ранній постнатальний період свідчать, що на 28–30-ту добу після народження, порівняно з 7–8-ою добою, вірогідно зростає активність СОД (в 1,7 раза) і Кат (на 18 %) та спостерігається тенденція до зниження активності ГП на тлі одночасного істотного зменшення вмісту ВГЛ (на 27 %). При цьому рівень ТБК-активних продуктів вірогідно знижується в 1,9 раза (табл. 2.15 і 2.16).

У тварин II групи (традиційне лікування), на відміну від контрольної, відразу після одужання (на 7–8-му добу життя) виявлено вірогідне гальмування активності ензимів АОЗ: Кат – на 22,2 % і СОД – на 49,5 % (табл. 2.15). Водночас інтенсивно зменшується вміст ВГЛ (на 30,4 %), що може свідчити про активацію в організмі цих телят компенсаторних механізмів, спрямованих на детоксикацію органічних пероксидів, які активно утворюються в реакціях вільнорадикального окиснення ліпідів.

Головною мішенню в таких реакціях є НЕЖК мембранних ФЛ. Перетворення ліпідних пероксидів на нейтральні сполуки за участю глутатіону каталізується ГП, активність якої у телят II групи вірогідно знижується на 17 %, порівняно з контролем, що, ймовірно, пов'язано з недостатнім відновленням ендогенних антиоксидантних механізмів у перехворілих на диспепсію телят і, відповідно, неефективними змінами прооксидантно-антиоксидантної рівноваги.

**Показники ПОЛ і АОЗ у крові телят відразу після зникнення
клінічних симптомів диспепсії (M ± m, n = 10)**

Показник	Контроль	Традиційна терапія	Традиційна терапія+БАД «FLP-MD»
Супероксиддисмутаза, ум.од./хв на 1 мг Нв	1,90±0,25	0,96±0,15*	2,54±0,27
Каталаза, ммоль/хв на 1 г Нв	100,06±4,32	77,81±3,40*	105,26±4,54
ТБК – активні продукти, нмоль МДА /г Нв	40,1±2,1	41,9±1,5	21,6±1,7*
Гемоглобін, мг/мл	121,15±4,00	186,65±7,70*	157,50±3,06*
Глутатіон відновлений, мкмоль/г Нв	171,97±5,69	119,74±8,48*	125,43±1,88*
Глутатіонпероксидаза, нмоль/хв на 1 мг Нв	523,7±24,7	434,7±15,6*	586,4±34,1

П р и м і т к а. * – $p < 0,05$, результати вірогідні порівняно зі значеннями у тварин I (контрольної) групи.

Слід зазначити, що у крові телят II групи активуються процеси ПОЛ, унаслідок чого спостерігається тенденція до зростання концентрації ТБК-активних продуктів (табл. 2.16) на тлі відсутності в ній дієнових кон'югатів (ДК) (при максимумі поглинання λ 232 нм). Досліджені закономірності можуть свідчити про наявність порушень прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у тварин, які перехворіли на диспепсію, що, як відомо [180], є одним із основних біологічних механізмів пошкодження біоструктур і чинником розвитку клітинної патології. При цьому в телят через зневоднення організму вірогідно збільшується вміст гемоглобіну (Hb) (на 54 %), а тому виявлена нами гіперхромемія є відносною.

На 28–30-ту добу життя у цих телят (табл. 2.16) істотно знижувалася, порівняно з контролем, активність СОД і Кат (відповідно на 22 і 13 %) і спостерігалася тенденція до підвищення інтенсивності ПОЛ, про що свідчить значне збільшення у плазмі крові вмісту ТБК-активних продуктів (на 38 %).

**Показники ПОЛ і АОЗ у крові дослідних телят на 28–30-ту добу
життя (M ± m, n = 10)**

Показник	Контроль	Традиційна терапія	Традиційна терапія+БАД «FLP-MD»
Супероксиддисмутаза, ум.од./ хв на 1 мг Нб	3,26±0,24 ^{*/}	2,53±0,32 ^{*/*}	3,27±0,37
Каталаза, ммоль/хв. на 1 г Нб	118,60±3,44 ^{*/}	103,28±4,53 ^{*/*}	108,03±2,55
ТБК-активні продукти, нмоль МДА/г Нб	20,7±0,8 ^{*/}	28,6±1,7 ^{*/}	23,6±1,8
Гемоглобін, мг/мл	135,6±10,2	107,8±4,9 ^{*/}	137,4±6,9 ^{*/}
Глутатіон відновлений, мкмоль/ г Нб	125,38±3,15 ^{*/}	125,18±3,45	130,40±2,41
Глутатіонпероксидаза, нмоль/ хв на 1 мг Нб	466,8±31,6	571,3±24,4 ^{*/*}	478,4±33,9

П р и м і т к а. * · / * – $p < 0,05$, результати вірогідні порівняно зі значеннями у телят I (контроль) групи та на 7–8-му добу їхнього життя.

Водночас у тварин II групи через три тижні після одужання зростає активність ГП на 22 %. Крім того, у них також виявлено тенденцію до зниження рівня гемоглобіну, що, як відомо [186], часто призводить до анемії. Останнє, можливо, є наслідком патологічних змін, які зазнають мембрани еритроцитів.

Відразу після зникнення симптомів диспепсії відзначено інші тенденції в динаміці показників у телят III групи порівняно з контролем (табл. 2.15), що супроводжувалося зростанням активності СОД, Кат та ГП та істотним збільшенням вмісту гемоглобіну (на 30 %), які також можуть бути зумовлені дегідратацією організму. При цьому концентрація продуктів ПОЛ у плазмі крові вірогідно знижувалася: ТБК-активних продуктів на 46 %, відповідно на фоні відсутності ДК (дані в таблиці не наведено), що може свідчити про ефективну дію фосфоліпидовмісної БАД на інтенсивність перебігу ПОЛ і функціональну активність факторів АОЗ.

На 28–30-ту добу життя у телят III групи встановлено подібні закономірності щодо активності ензимів (табл. 2.16), які відповідають межах норми та істотно не відрізняються від контролю на 7–8-му добу неонатального періоду. При цьому рівень ДК і ТБК-активних продуктів також не змінюється і є близьким до такого у тварин контрольної групи. Це підтверджується компенсаторним посиленням активності мембранозахисних факторів при надходженні в організм тварин ФЛ молока, тобто їхньою репаративною ефективністю стосовно плазмолемі клітин, уражених за ентеропатології органів та тканин. У тварин зазначеної групи відновлюється також рівень гемоглобіну на 28–30-ту добу постнатального розвитку, що позитивно характеризує біологічну ефективність досліджуваних ФЛ БАД стосовно синтетичної функції червоного кісткового мозку. Зазначена БАД може бути засобом профілактики розвитку гемічної гіпоксії, яка є характерним явищем для телят реабілітаційного періоду [186].

Отже, у телят через три тижні після зникнення клінічних симптомів ентеропатології спостерігається недостатнє відновлення значень показників системи АОЗ і тенденція до підвищення рівня продуктів ПОЛ (II група), що може мати негативний вплив на інтенсивність репаративних процесів в мембранах клітин уражених органів і тканин. На відміну від цих тварин, у телят, які одночасно з традиційною схемою лікування диспепсії отримували БАД «FLP-MD» на основі ФЛ молока (III група), не відбувається змін порівняно з контролем у функціонуванні системи АОЗ (нормалізується активність СОД, Кат і ГП) та інтенсивністю утворення продуктів ПОЛ, чим підтверджується необхідність включення до терапевтичної схеми засобів репаративної терапії, наприклад, фосфоліпидовмісної БАД, оскільки вона характеризується вираженим антиоксидантним ефектом. Таким чином, зазначену БАД доцільно рекомендувати для використання в комплексній схемі терапії новонароджених телят при диспепсії як засіб репаративної дії.

ЗАКЛЮЧЕННЯ ДО ГЛАВИ II

При виникненні ентеропатології у новонароджених і молодняка тварин основні зміни виявляються в епітеліальному шарі слизової оболонки органів травлення, печінці та нирках. Передусім це стосується цитоплазматичних мембран, що складаються переважно з ФЛ, які виконують структурні, регуляторні, захисні та інші функції. Тому в умовах практики слід застосовувати лікувально-профілактичні препарати, які мають репаративний ефект дії. Однак, усі вони переважно рослинного походження (наприклад есенціале форте), коштовні, а їхній лікувальний ефект при застосуванні тваринам порівняно низький. На кафедрі біохімії ім. акад. М. Ф. Гулого НУБіП України розроблено БАД «FLP-MD» на основі ФЛ тваринного походження. Препарат виготовляють із доступної та екологічно безпечної сировини – маслянки. Тобто її ліпідні компоненти за хімічною будовою та фізико-хімічними властивостями максимально відповідають мембранним ліпідам ссавців, у т. ч. новонароджених телят, що в комплексі дає вищий біологічний та клінічний ефекти.

За допомогою клінічних, електронно-мікроскопічних, фізико-хімічних та біохімічних методів дослідження доведено ефективний вплив ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» на основі ФЛ молока щодо відновлення показників крові, клітин і тканин, які характеризують функціональний стан кишечника, печінки, нирок та організму в цілому, що значно відрізняє цих тварин від телят, яких лікували за традиційною схемою. Досліджено, що найкращий терапевтичний ефект відмічається при комплексній схемі застосування традиційних засобів лікування з ліпосомальною формою БАД «FLP-MD» на основі ФЛ молока.

Клітини, як й інші живі системи, здатні до регенерації, тобто до відновлення втрачених ними частин чи оновлення елементів їхньої зовнішньої та внутрішньої структури. Основою багатьох патологічних процесів є патологія репродукції клітин. Затримання входження їх у мітоз

виникає переважно внаслідок порушення метаболізму – передусім зміни синтезу ДНК, РНК і протеїнів. Внутрішньоклітинний синтез біополімерів безпосередньо залежить від структурно-функціонального стану клітинних мембран відповідних структур. У наших попередніх роботах доведено здатність ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» на основі ФЛ молока стимулювати репаративні процеси в уражених органах і тканинах [189, 190].

Взаємодія патологічного чинника з поверхнею цитоплазматичних мембран завжди супроводжується зміною їхніх фізичних і структурно-динамічних характеристик. За умов традиційної схеми лікування залишаються різнобічні деструктивні зміни мембран ентероцитів тонкої кишки, а саме: модифікація поверхневої структури мембран, зменшення структурної впорядкованості ліпідної компоненти й порушення гідروفобних протеїн-ліпідних взаємодій і конформаційна модифікація молекул протеїнів. Проте зазначена структурна модифікація не спостерігається у мембранних препаратах, отриманих від телят при комплексній схемі лікування із включенням ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» репаративної дії, а характеризується відновленням показників фізичного та структурно-динамічного стану апікальних мембран. Особливо це стосується ліпідної компоненти, оскільки конформаційний стан білкових молекул у мембрані відновлюється ще не повністю.

У патогенезі розвитку деструктивних змін клітинних мембран, незалежно від етіології, важливе значення має інтенсифікація руйнівної дії ПОЛ. Пероксидному окисненню підлягають як ВЖК, так і залишки ненасичених ЖК у складі ФЛ і гліколіпідів клітинних мембран. Це, як підтверджено результатами досліджень, зумовлює фрагментацію мембран, змінює конформацію ліпідів, призводить до утворення ковалентних зшивань між молекулами ліпідів і ліпідами та протеїнами. Утворення пероксидів ліпідів може спричинити окиснення мембранних білків [187]. Зазначене призводить до розвитку незворотних змін, які зумовлюють загибель клітин.

Із огляду на це стає зрозумілим використання в терапевтичній схемі ліпосомальної форми БАД «FLP-MD», компоненти якої здатні стимулювати репарацію клітинних мембран. Так, за результатами наших попередніх досліджень [189] у перехворілих тварин відразу після видужування виявлено вірогідне гальмування активності ферментів АОЗ, що може свідчити про виснаження ферментативної ланки цієї системи у період захворювання телят і, відповідно, про неефективні зміни порушеної прооксидантно-антиоксидантної рівноваги. Проте, інтенсивне зменшення вмісту відновленого глутатіону свідчить про одночасну активацію в організмі телят компенсаторних механізмів, спрямованих на відновлення та детоксикацію органічних пероксидів, які активно утворюються в реакціях вільнорадикального окиснення ліпідів. Слід зазначити, що у перехворілих телят виявлено високу інтенсивність ПОЛ, що підтверджується зростанням у крові концентрації ТБК-активних продуктів. На 28–30-ту добу життя у цих телят залишається низькою активність супероксиддисмутази і каталази та підвищеною інтенсивність ПОЛ, про що свідчить значне збільшення у плазмі крові вмісту ТБК-активних продуктів. Однак, у цих же тварин на третій тиждень після видужування зростає активність глутатіонпероксидази, що характеризує розвиток відновлювальних процесів. Крім того, у них також виявлено тенденцію до зниження рівня гемоглобіну, що часто призводить до анемії. Останнє, можливо, є наслідком патологічних змін, яких зазнають мембрани еритроцитів.

Додаткове включення до схеми лікування ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» відразу після зникнення ознак диспепсії супроводжується зростанням активності супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази. При цьому концентрація продуктів ПОЛ у плазмі крові знижується, що може свідчити про ефективну дію фосфоліпидовмісної БАД на інтенсивність перебігу ПОЛ і функціональну активність факторів АОЗ. На 30-ту добу життя у цих телят встановлено відновлення активності ензимів АОЗ і зменшення інтенсивності ПОЛ (зниження вмісту ТБК-активних

продуктів до контрольного рівня). Це свідчить про мембранозахисний вплив ФЛ молока щодо плазмолемі еритроцитів, які зазнають ураження при розвитку у тварин ентеропатології. У цих телят виявлено також відновлення в крові рівня гемоглобіну, що позитивно характеризує біологічну ефективність досліджуваних ФЛ молока щодо гемоглобінсинтезувальної функції червоного кісткового мозку. Зазначена ліпосомальна форма БАД «FLP-MD» може бути засобом профілактики розвитку гемічної гіпоксії, яка є характерним явищем для телят реабілітаційного періоду.

Процес відновлення структурно-функціонального стану клітин має важливе значення в період реабілітації тварин.

Морфологія епітеліоцитів слизової оболонки порожньої кишки 30-добових телят, які перехворіли на диспепсію, не відрізняється від такої у телят, які не хворіли. Проте серед облямівкових епітеліоцитів зустрічається багато клітин у стані апоптозу й некрозу. Мікроворсинки епітеліоцитів цих телят в одній клітині мають неоднакову електронну щільність, що свідчить про порушення будови та функції плазмолемі. Міжклітинні простори розширені й заповнені електроннощільною речовиною, що може свідчити про порушення контактів між облямівковими епітеліоцитами. Зазначені зміни реєструються і в безоблямівкових епітеліоцитах крипт.

Будова та склад епітеліоцитів слизової оболонки порожньої кишки 30-добових телят, які додатково отримували ліпосомальну форму БАД «FLP-MD», подібні до таких у здорових тварин упродовж першого місяця життя. Мікроворсинки облямівкових епітеліоцитів добре виражені, рівномірної електронної щільності. Щільні контакти чітко контуровані, міжклітинний простір не розширений. У цитоплазмі облямівкових епітеліоцитів добре розвинені мітохондрії та елементи ендоплазматичної сітки, помітні лізосоми. Келихоподібні клітини переповнені слизовим секретом. Описана електронно-мікроскопічна картина доводить позитивний вплив ФЛ молока на інтенсивність репаративних процесів в уражених епітеліоцитах, що істотно

відрізняє структурний стан цих клітин від такого у телят, яким застосовували тільки традиційне лікування.

Результати досліджень останніх років переконливо свідчать, що у хворих на диспепсію телят розвивається дисліпідемія. При цьому в уражених тканинах і органах знижуються резерви регенерації. За результатами наших досліджень та даними літератури [168, 191], нормалізація структурно-функціонального стану печінки, кишечника та нирок у телят, які перехворіли на диспепсію, не завершується навіть через три тижні після клінічного видужування, що також може значно ускладнювати відновлення обміну ліпідів в їхньому організмі.

У новонароджених телят відразу після зникнення клінічних ознак диспепсії відмічається вірогідне підвищення в сироватці крові концентрації ЛПВЩ, ТАГ і ХС, а також тенденція до зростання рівня ЛПДНЩ, ЛПНЩ і ФЛ, що пояснює незначне зменшення величини коефіцієнта атерогенності. Вірогідно високий рівень ХС і ТАГ може бути наслідком порушення функціонального стану печінки – жовчотвірної, жовчовидільної, ферментативної та енергетичної функцій, що, як нами доведено і відомо з літератури [191], є частим ускладненням неонатальної диспепсії. На 28–30-ту добу життя у сироватці крові цих тварин залишається вірогідно високий вміст ТАГ і низький – ФЛ, що свідчить про розвиток дисліпідемії. Остання є ознакою недостатнього відновлення структурних і метаболічних дефектів в уражених органах і тканинах, насамперед, у кишечнику та печінці.

Включення до терапевтичної схеми лікування хворих на диспепсію новонароджених телят ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» сприяє відновленню концентрації ХС у сироватці крові та стимулює вірогідне зростання рівня ФЛ. Це має виражений мембранотропний ефект і забезпечує кращу утилізацію ТАГ клітинами печінки та інших органів і тканин, а отже, зумовлює швидший розвиток процесів регенерації. Високий рівень ФЛ у крові цих тварин узгоджується з вірогідним збільшенням вмісту ЛПВЩ. Так, ЛП-спектр сироватки крові телят при комплексному застосуванні

ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» на 7–8-му добу життя відрізняє вірогідно високий вміст ЛПВЩ і тенденція до зростання рівня ЛПНЩ і ЛПДНЩ, що зумовлює нормалізацію величини коефіцієнта атерогенності. Рівень ТАГ і ФЛ, як й у тварин при традиційному лікуванні, вірогідно високий. Різке підвищення вмісту ФЛ у цих телят насамперед пов'язане з інтенсивним надходженням до їхнього організму екзогенних ФЛ БАД «FLP-MD», що також характеризує покращення процесів засвоєння поживних речовин корму та компонентів біодобавки у травному каналі. На 28–30-ту добу життя у цих телят спостерігається вірогідно високий рівень протиатерогенної фракції ЛПВЩ, що позначається на істотному зменшенні величини коефіцієнта атерогенності та свідчить про позитивні зрушення у ЛП-спектрі сироватки крові.

Результати дослідження ліпопротеїнового й ліпідного складу сироватки крові у телят доводять необхідність корекції ліпідних порушень при розвитку диспепсії та свідчать про виражений протиатерогенний ефект і відновлення ліпідного обміну фосфоліпідами молока.

Розподіл індивідуальних класів ліпідів в організмі тварин, які хворіли на диспепсію, за різних схем лікування є нерівномірним.

Так, ліпідний спектр *плазми крові* на 30-у добу життя телят при традиційній схемі лікування диспепсії характеризується гіперліпідемією, яка виникає внаслідок вірогідного зростання вмісту ЗХС (за рахунок фракції ВХС) і ТАГ при одночасному зменшенні у плазмі крові рівня ВЖК і ФЛ. Це типова картина для патології подібного генезу, що свідчить про наявні розлади обміну ліпідів у телят навіть через три тижні після зникнення ознак диспепсії. Водночас це підтверджує наявність функціональних розладів з боку причетних до регуляції обміну ліпідів органів – печінки, кишечника та нирок. Поряд з цим, у плазмі крові телят цієї групи вірогідно знижується вміст ФХ і СМ, основних структурних компонентів зовнішнього шару клітинних мембран, що може уповільнювати інтенсивність їхнього відновлення. Водночас при комплексній схемі лікування із застосуванням ліпосомальної

форми БАД «FLP-MD» у тканинах телят нормалізується вміст як загальних ліпідів, так і окремих фракцій. Виняток становить вірогідно нижчий вміст ВЖК. Це, ймовірно, пов'язано з їхнім інтенсивним використанням для біосинтезу ендогенних ФЛ, що підтверджується зростанням їхнього рівня у плазмі крові цих тварин. Крім того, високий вміст ФЛ у плазмі крові телят при комплексній схемі лікування диспепсії пояснюється ефективним всмоктуванням у кишечнику екзогенних ФЛ БАД. Серед індивідуальних класів ФЛ у плазмі крові цих тварин переважає вміст ЛФХ, ФХ, ФЕ, ЛФЕ і ФС.

Найбільше екзогенних ФЛ затримується печінкою. Проте, інтенсивність їхнього надходження в цей важливий орган прямо залежить від структурно-функціонального стану *ентероцитів тонкого відділу* кишечника. Слід відмітити, що при традиційній схемі лікування диспепсії у кишечнику телят спостерігається вірогідне зменшення вмісту загальних ліпідів, перш за все, ЗХС та його естерної фракції, ТАГ і ФЛ. Зміни ФЛ-спектра кишечника також характеризуються вірогідним зниженням вмісту основних класів ФЛ: ФХ, СМ і ФІ. Зазначені тенденції можуть свідчити про недостатнє відновлення процесів травлення і всмоктування ліпідів в органах травлення перехворілих телят на 30-ту добу життя. При цьому величина співвідношення ліпід/протеїн відповідає контрольному рівню, що підтверджує одночасне зниження інтенсивності ендогенного синтезу білків у цих клітинах.

При комплексній схемі лікування у телят спостерігається відновлення більшості показників ліпідного спектра епітеліальної тканини тонкого відділу кишечника. Передусім, це стосується вмісту ЗЛП. Крім того, подібно до телят при традиційній схемі лікування, встановлено також вірогідне зниження рівня ЕХС і ТАГ. При цьому вміст ЗХС не відрізняється від контрольних значень. Виявлено також вірогідне зниження рівня ВЖК на тлі істотно високого вмісту ФЛ. Серед досліджуваних класів ФЛ кількісно переважає ФХ, що є позитивним фактором перебігу репаративних процесів в

епітеліальному шарі слизової оболонки кишечника. Досліджено також вірогідне зменшення величини співвідношення ліпід/протеїн, що свідчить про підвищення інтенсивності процесів синтезу білка в епітеліоцитах тонкого відділу кишечника.

Наступним пунктом надходження екзогенних і, частково, ендогенних ліпідів із кишечника є *печінка* – основна травна залоза організму, якій належить провідна роль в обміні ліпідів.

Для ліпідного складу печінки телят із традиційною схемою лікування властиве вірогідне зниження рівня ЗЛП водночас зі зменшенням вмісту ЕХС, ТАГ і ФЛ. Вміст ЗХС характеризується тенденцією до зниження. У печінці цих телят значно знижується рівень ФЕ, ФХ, СМ, ФІ, що, ймовірно, відзеркалює порушення у надходженні та ендогенному синтезі зазначених класів ліпідів, навіть у телят 30-добового віку та свідчить про необхідність корекції цих показників.

Кількісний склад ліпідів печінки телят при комплексній схемі лікування характеризується відновленням рівня загальних ліпідів на фоні зниження вмісту ТАГ і підвищення – ФЛ, що відбувається внаслідок позитивних змін у вмісті ФХ.

Дефіцит ЗЛП при виникненні неонатальної диспепсії у телят є характерним і для *нирок*, що повторює ситуацію з кишечником і печінкою та характеризується зниженням вмісту ФЛ. Серед основних класів ФЛ, вміст яких зазнає вірогідного зниження, слід відмітити ФЕ і ФХ. Зазначені ФЛ є основними структурними компонентами зовнішнього шару цитоплазматичної мембрани нефроцитів [177].

На відміну від телят, яких лікували за традиційною схемою, ліпідний спектр нирок у хворих тварин при комплексній схемі лікування практично не відрізняється за кількісним вмістом від контрольного рівня. Водночас його особливістю є вірогідно вищий рівень ФІ.

Розширення уявлення про фізіологічну роль ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот і ФЛ вказує на необхідність вивчення її порушень при неонатальній диспепсії телят.

Так, раніше нами було досліджено вплив тільки традиційної терапії та в комплексі з ліпосомальною формою БАД «FLP-MD» на показники обміну ліпідів у жовчі телят реабілітаційного періоду [189]. Отримані дані свідчать, що на 30-ту добу їхнього життя при традиційній схемі лікування телят, хворих на неонатальну диспепсію, вміст загального білірубіну та більшості індивідуальних ліпідів у жовчі вірогідно зростає на 35–60 %.

Винятком є відсутність вірогідних змін концентрації ТАГ, що узгоджується з вірогідно високим вмістом зазначених показників у плазмі крові цих тварин на 30-ту добу життя. Описана ситуація свідчить про наявність внутрішньопечінкового холестазу у перехворілих телят, навіть через три тижні після зникнення клінічних ознак захворювання. Протилежна ситуація щодо якісної та кількісної характеристик досліджуваних показників жовчі спостерігається у телят при комплексній схемі лікування. У цих тварин вміст більшості хімічних компонентів жовчі вірогідно знижується, що, можливо, пов'язано з активацією перистальтики жовчних протоків внаслідок стимулювальної дії жирних кислот БАД і більш прискореним відновленням змін структурно-функціонального стану гепато- і ендотеліоцитів.

Отже, у телят 30-добового віку, які перехворіли на диспепсію, наявні суттєві розлади обміну ліпідів: дисліпідемія (гіперліпідемія, гіперхолестеролемія, гіпертриацилгліцеролемія), вірогідне зниження вмісту індивідуальних ліпідів у тканинах (печінці, кишечнику, нирках) та інтенсивне зростання їхнього рівня у жовчі, що свідчить про розвиток внутрішньопечінкового холестазу. І навпаки, застосування хворим телятам комплексної схеми лікування сприяє швидшому відновленню порушень в обміні ліпідів і нормалізації відповідних показників. Це дає підставу стверджувати про необхідність комплексного застосування засобів репаративної терапії при лікуванні тварин, хворих на неонатальну диспепсію.

У тканинах телят серед ЖК найбільш представленими є пальмітинова, стеаринова, олеїнова та лінолева кислоти, що становить 9–37 % від їхнього сумарного вмісту.

Характерною особливістю ЖК-спектра плазми крові телят відразу після зникнення ознак диспепсії є вірогідне зростання вмісту більшості НЖК, за винятком лігноцеринової кислоти (нормалізація рівня), переважної більшості МНЖК, окрім олеїнової, ейкозанової та нервонової кислот, і вірогідне зниження рівня ПНЖК. Така тенденція кількісного перерозподілу окремих представників ЖК зберігається і на 28–30-ту добу життя тварин, а також стає більш вираженою.

І навпаки, ЖК-спектр плазми крові в телят при комплексному лікуванні із застосуванням ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» на 7–8-му добу життя характеризується вірогідним зменшенням вмісту більшої частини НЖК. При цьому вірогідно зростає рівень бегенової кислоти, підвищується вміст МНЖК, особливо пальмітоолеїнової, гептадеценової, ейкозанової, еуронової та нервонової кислот, при одночасному зниженні вмісту олеїнової кислоти та вірогідно зростає вміст усіх ненасичених ЖК, перш за все γ -ліноленої, ліноленої, докозадієнової та докозагексаєнової. На 28–30-ту добу життя цих телят виявляються ті самі закономірності, проте зменшується вміст бегенової та олеїнової кислот. ЖК решти видів зазнають кількісних змін, подібних до таких у плазмі крові тварин на 7–8-му добу життя.

Досліджені зміни ЖК-спектра плазми крові дозволяють охарактеризувати стан тварин на момент видужування як тяжкий та ускладнений. Застосування біодобавки, що містить окрім ФЛ суміш есенційних ЖК, здійснює протиатерогенний вплив і стимулює репаративні процеси.

Коефіцієнт співвідношення зазначених ЖК у плазмі крові телят на 7–8-му добу життя становить: 1,01; 1,24 і 1,12 у тварин контрольної групи, при традиційній і комплексній схемах лікування відповідно. Наведені коефіцієнти доводять наявність запального процесу в організмі телят у період

зникнення ознак диспепсії, що має більш виражений характер у тварин після традиційного лікування.

На 28–30-ту добу життя телят коефіцієнт співвідношення ω -6 і ω -3 ЖК у плазмі крові тварин контрольній групі становить 1,15, у телят при традиційному лікуванні – 1,27 і у тварин при комплексній схемі лікування – 1,11. Ці результати підтверджують протизапальний ефект дії ліпосомальної форми БАД «FLP-MD».

Ступінь засвоєння ЖК корму визначається функціональним станом кишечника. В епітелії кишечника телят при традиційному лікуванні на 30-ту добу життя істотно зростає вміст майже усіх НЖК, підвищується рівень МНЖК, за винятком олеїнової та нервонової кислот, і знижується рівень ПНЖК.

За умови застосування телятам комплексної схеми лікування виявлено переважне зниження вмісту НЖК, окрім вірогідного зростання у 2 рази рівня бегенової кислоти. У відношенні МНЖК і ПНЖК відмічається подібна закономірність, що проявляється зростанням їхнього вмісту в епітелії слизової оболонки тонкого відділу кишечника та у більшості випадків має вірогідний характер.

Збільшення величини коефіцієнта співвідношення сумарного вмісту ω -6 і ω -3 ЖК на 16 % свідчить про наявний дисбаланс в їхньому кількісному перерозподілі в епітелії кишечника телят при традиційному лікуванні. Водночас у телят, які перехворіли на диспепсію, при комплексній схемі лікування величина коефіцієнта відповідає контрольному рівню.

У проміжному обміну ліпідів важливе значення належить печінці. Так, при традиційному підході до лікування телят, які хворіли на диспепсію, на 30-ту добу життя вміст усіх НЖК зростає (вісім результатів із десяти є вірогідними), вірогідно підвищується рівень деяких МНЖК: міристоолеїнової та пентадеценової на фоні істотного зниження рівня олеїнової та нервонової кислот, а також вірогідно зменшується вміст низки ПНЖК: лінолеїнової, γ -лінолеїнової, ейкозатетраєнової та докозадієнової. Це свідчить, що у

телят 30-добового віку посилюється синтез і мобілізація із жирових депо ЖК і водночас спостерігається дефіцит ПНЖК, що може негативно впливати на відновлення структурно-функціонального стану мембран гепатоцитів і внутрішньоклітинного метаболізму.

Проте у тварин при комплексній схемі терапії відмічено протилежні зміни ЖК-спектра печінки. Кількісні зміни вмісту НЖК у печінці цих телят характеризуються тенденцією до зменшення, серед них три результати є вірогідними: у випадку міристинової, пальмітинової та стеаринової кислот. На відміну від попередніх ЖК, вміст бегенової кислоти вірогідно зростає у 2,9 рази. Рівень МНЖК і ПНЖК у печінці цих телят характеризується тенденцією до підвищення, а вміст міристоолеїнової, пентадеценової, пальмітоолеїнової, олеїнової, ейкозанової, нервонової, γ -ліноленої, ліноленої, ейкозапентаєнової, докозагексаєнової кислот змінюється вірогідно. Зазначені тенденції підтверджуються змінами величини коефіцієнта співвідношення у тварин цих дослідних груп ω -6 і ω -3 ЖК.

Так, у контролі цей показник становив 3,9, у телят при традиційному лікуванні – 4,6 і у тварин при комплексному лікуванні – 2,8. Підвищення вмісту ПНЖК у печінці, яка зазнає патологічних змін (гепатодистрофія) під час розвитку диспепсії, свідчить про активацію репаративних процесів в її паренхімі.

Результати клініко-біохімічних досліджень указують на розвиток нефропатії у телят, хворих на диспепсію, що є наслідком дегідратації організму та інтоксикації. Тому метою наших подальших досліджень було вивчення змін ЖК-спектра нирок у телят 30-добового віку, тобто через три тижні після зникнення клінічних ознак захворювання.

Так, в нирках телят при традиційному лікуванні виявлено подібну до розглянутих вище внутрішніх органів закономірність щодо кількісних змін НЖК, МНЖК і ПНЖК. Рівень десяти НЖК характеризується зростанням. Вміст МНЖК відзначається вірогідним збільшенням, а саме: міристоолеїнової, пентадеценової, гептадеценової, ейкозанової та еуронової

кислот. Істотно знижується вміст олеїнової та нервонової кислот. Водночас вміст більшості ПНЖК (дев'яти з десяти) вірогідно зменшується в тканинах нирок, особливо γ -ліноленової кислоти.

На відміну від зазначених телят, у тварин, які додатково отримували ліпосомальну форму БАД «FLP-MD», відмічається вірогідне зменшення вмісту більшості НЖК, за винятком бегенової та лігноцеринової, рівень яких у нирках відрізняється вірогідним зростанням на 30-ту добу життя телят. Характер змін МНЖК відзначається вірогідним зростанням умісту всіх представників цієї групи. Подібна тенденція відмічається і щодо ПНЖК, вісім із десяти вірогідно відрізняються від контролю ступенем збільшення їхнього рівня.

Слід підкреслити, що у телят при комплексному лікуванні відбувається відновлення в нирках величини співвідношення сумарної кількості ω -6 ЖК до ω -3 у, що становить 2,5 (контроль 2,5) і підвищення величини цього коефіцієнта до 3,2 у тварин, які не отримували ліпосомальну форму БАД «FLP-MD». Це доводить незавершений характер відновлювальних процесів у паренхімі нирок телят при традиційному лікуванні навіть у 30-добовому віці та можливість прогресування запальних процесів.

Розвиток ентеропатології в ранній постнатальний період жуйних тварин негативно позначається на засвоєнні поживних речовин корму, у т. ч. вітамінів, необхідних для інтенсивного росту та розвитку новонароджених. Водночас жиророзчинні вітаміни А і Е є природними антиоксидантами й активаторами репаративних процесів у патологічно змінених клітинах внутрішніх органів.

Результати досліджень свідчать про формування у телят, які перехворіли на диспепсію, дефіцитного рівня вітамінів А і Е у сироватці крові та в печінці порівняно з відповідним контролем, що вказує на недостатнє відновлення обміну цих вітамінів при традиційній схемі лікування тварин.

І навпаки, у телят, які додатково отримували ліпосомальну форму БАД «FLP-MD» із зазначеними вітамінами, спостерігається відновлення їхнього рівня в печінці та сироватці крові. Це підтверджує доцільність застосування в терапевтичних схемах вітамінних препаратів, у т. ч. й компонентів БАД «FLP-MD», що сприятиме відновленню пулу вітамінів А і Е в організмі телят, перехворілих на шлунково-кишкову патологію.

Таким чином, реабілітаційні процеси тісно пов'язані з інтенсивністю репаративних – у мембранах, що, в цілому, визначає швидкість відновлення взаємопов'язаного з ними внутрішньоклітинного метаболізму, в т. ч. визначає час, який буде затрачений на відновлення кислотно-лужного стану і водно-електролітного балансу в організмі перехворілих телят.

Водночас при традиційній схемі лікування телят виявляється триваліший і тяжчий перебіг захворювання (до 8 діб) з повторними рецидивами (у 45 % тварин) і високим відсотком летальності (50 % і більше).

І навпаки, у тварин, які з другої доби після народження впродовж місяця додатково отримували ліпосомальну форму БАД «FLP-MD» репаративної дії, встановлено відсутність зазначених ускладнень ентеропатології, окрім поодиноких випадків летальності, а також тенденцію до прискорення відновлення змінених під час захворювання досліджуваних показників метаболізму ліпідів. Клінічний стан організму перехворілих на ентеропатологію телят, значна напруженість метаболізму в тканинах і повільний характер його відновлення, одночасно з дисфункцією ентероцитів, гепатоцитів та інших клітин організму, свідчать про необхідність застосування для видужування таких тварин засобів репаративної терапії, у т. ч. в період реабілітації. Це може значно прискорити відновлення ушкоджених клітинних мембран і, загалом, функціонального стану клітин, тканин та органів при патологічному процесі.

На рис. 2.2 узагальнено результати експериментальних досліджень про особливості порушень обміну ліпідів і структурно-функціональні зміни ентероцитів при спонтанній ентеропатології у новонароджених телят та

ефективність проведення репаративної терапії шляхом застосування ліпосомальної форми мембранотропної ліпосомальної форми БАД «FLP-MD».

Отже, комплексні дослідження телят реабілітаційного періоду, які перехворіли на тяжку форму диспепсії, свідчать про недостатнє відновлення структури й функцій уражених органів і тканин, а також взаємопов'язаного з ними обміну ліпідів навіть через три тижні після клінічного одужання. Це вказує на необхідність впровадження у виробництво засобів репаративної терапії типу ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» на основі ФЛ молока для прискорення відновлення структурно-функціонального стану уражених при неонатальній ентеропатології тканин та органів і метаболізму ліпідів в їхньому організмі.

МЕТАБОЛІЗМ ЛІПІДІВ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ФОСФОЛІПІДІВ МОЛОКА ПРИ ЕНТЕРОПАТОЛОГІЇ ТЕЛЯТ		
Показник	Характер змін показника	Примітка
ліпопротеїни та ліпіди сироватки крові: ЛПВЩ↑, ЛПДНЩ↓, ЛПНЩ↓, ФЛ↑, ТАГ↑, коефіцієнт атерогенності↓	компенсаторні зміни	щодо контролю, протиатерогенний ефект
ліпідний спектр плазми крові: ЗЛП (N), ЗХС та його фракції (N), ВЖК↓, ТАГ (N), ФЛ↑, у т.ч. ФХ↑, ЛФХ↑, ФЕ↑, ЛФЕ↑, ФС↑, СМ (N)	відновлювальні процеси	щодо контролю
ліпідний спектр епітелію слизової оболонки порожньої кишки: ЗЛП (N), ЗХС (N), ЕХС↓, ВХС (N), ВЖК↓, ТАГ↓, ФЛ↑, у т.ч. ФХ↑, ЛФХ↑, ЛФЕ (N), ФС (N), ЛСМ ↓, СМ (N), ФІ (N), ліпід/протеїн ↓	відновлювальні процеси	щодо контролю

ліпідний спектр печінки: ЗЛП (N), ЗХС (N), ЕХС (N), ВХС (N), ВЖК (N), ТАГ↓, ФЛ↑, у т.ч. ФХ↑, ЛФХ (N), ФЕ (N), ФС (N), СМ (N), ФІ↓	відновлювальні процеси	щодо контролю
ліпідний склад нирок: ЗЛП (N), ЗХС (N), ЕХС (N), ВХС (N), ВЖК (N), ТАГ (N), ФЛ (N), у т.ч. ФХ↑, ЛФХ (N), ФЕ (N), ФС (N), СМ (N), ФІ ↑	відновлювальні процеси	у відношенні до контролю
ліпідний склад жовчі: ЗЛП↓, ЗХС↓, ЕХС↓, ВХС↓, ВЖК (N), ТАГ (N), ФЛ↓	компенсаторні зміни	жовчогінний ефект
жирні кислоти плазми крові: НЖК↓ (за винятком С _{22:0}); МНЖК↑ (особливо С _{16:1} , С _{17:1} , С _{20:1} , С _{22:1} , С _{24:1} , за винятком С _{18:1}); ПНЖК↑ (особливо С _{18:3 ω6} , С _{18:3 ω3} , С _{22:2} , С _{22:2 ω3})	відновлювальні процеси	величина коефіцієнта співвідношення ω6/ω3↓ – протизапальний ефект
жирні кислоти епітелію слизової оболонки порожньої кишки: НЖК↓ (за винятком С _{22:0}); МНЖК↑; ПНЖК↑	відновлювальні процеси	величина коефіцієнта співвідношення ω6/ω3 N
жирні кислоти печінки: НЖК↓ (особливо С _{14:0} , С _{16:0} , С _{18:0} , за винятком С _{22:0}); МНЖК↑ (особливо С _{14:1} , С _{15:1} , С _{16:1} , С _{18:1 ω9} , С _{20:1}); ПНЖК↑ (особливо С _{18:3 ω6} , С _{18:3 ω3} , С _{20:5 ω3} , С _{20:6 ω3})	відновлювальні процеси	величина коефіцієнта співвідношення ω6/ω3↓ – протизапальний ефект
жирні кислоти нирок: НЖК↓ (за винятком С _{22:0} , С _{24:0}); МНЖК↑; ПНЖК↑ (8 із 9 вірогідно)	відновлювальні процеси	величина коефіцієнта співвідношення ω6/ω3 N

<i>Продовження рис. 2.2</i>		
жиророзчинні вітаміни А і Е у сироватці крові та печінці	N / ↑	покращення засвоєння при екзогенному надходженні у складі ліпосомальної форми БАД «FLP-MD»
про-антиоксидантні процеси	↑	зростає активність ферментів АОЗ (СОД, К, ГП) та зменшується інтенсивність ПОЛ (ТБК-активні продукти ↓)

Рис. 2.2. Особливості впливу ФЛ молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD» на структурно-функціональний стан ентероцитів кишечника, метаболізм ліпідів і клінічні показники організму телят після перехворювання на диспепсію: N – відновлення значення показника; T↑ – тенденція до підвищення величини показника; ↑ – вірогідне збільшення величини показника; ↓ – вірогідне зменшення величини показника

СПИСОК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ

АДГ	– алкогольдегідрогеназа (ЕС 1.1.1.1);
АК	– арахідонова кислота;
АлАТ	– аланінамінотрансфераза (ЕС 2.6.1.2);
АЛДГ	– ацетальдегіддегідрогеназа (ЕС 1.2.1.3);
АМ	– апікальна мембрана;
АНС	– 1-анілінонафталін-8-сульфонат;
АОЗ	– антиоксидантний захист;
АсАТ	– аспаратамінотрансфераза (ЕС 2.6.1.1);
АТФ	– аденозинтрифосфорна кислота;
БАД FLP-MD	– біологічно активна добавка FLP-MD;
БАР	– біологічно активні речовини;
ВГЛ	– відновлений глутатіон;
Вгл	- великі гранулярні лімфоцити;
ВЖК	– вільні жирні кислоти;
ВХС	– вільний холестерол;
ГГТП	– гамма-глутамілтранспептидаза (ЕС 2.3.2.2);
ГЛ	- гліколіпіди;
ГЛДГ	– глутаматдегідрогеназа (ЕС 1.4.1.2);
ГП	– глутатіонпероксидаза (ЕС 1.11.1.9);
ГР	– глутатіонредуктаза (ЕС 1.6.4.2);
Г-6-ФДГ	– глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа (ЕС 1.1.1.49);
ГХДХК +ГДХК	– глікохено- і глікодезоксихолева кислоти;
ГХК	– глікохолева кислота;
ДГК	– докозагексаєнова кислота;
ДК	– дієнові кон'югати;
ДПК	– докозапентаєнова кислота;
ЕВ	– екамулінове відношення;
ЕЖК	– есенційні жирні кислоти;

ЕХС	– естерифікований холестерол;
ЖК	– жирні кислоти;
ЗЛП	– загальні ліпіди;
ЗФЛ	– загальні фосfolіпіди;
ЗХС	– загальний холестерол;
ПА	– індекс проліферативної активності;
Кат	– каталаза (ЕС 1.11.1.6);
КЛ	– кардіоліпін;
КЛС	- кислотно-лужний стан;
ЛДГ	– лактатдегідрогеназа (ЕС 1.1.1.27);
ЛП	– ліпопротеїн;
ЛПВЩ	– ліпопротеїни високої щільності;
ЛПДНЩ	– ліпопротеїни дуже низької щільності;
ЛПЛ	– ліпопротеїнліпази (ЕС 3.1.1.34);
ЛПНЩ	– ліпопротеїни низької щільності;
ЛФ	– лужна фосфатаза (ЕС 3.1.3.1);
ЛФЕ	– лізофосфатидилетаноламін;
ЛФК	– лізофосфатидна кислота;
ЛФЛ	– лізофосфатидилліпіди;
ЛФХ	– лізофосфатидилхолін;
ЛХК	– літохолева кислота;
МЕ	– малікензим (ЕС 1.1.1.39);
МЕОС	– мікросомальна ензимна окиснювальна система;
МК	– мікросомальна мембрана;
МНЖК	– мононенасичені жирні кислоти;
НАДН	– нікотинамідаденіндинуклеотид відновлений;
НАДФН	– нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат відновлений;
НЖК	– насичені жирні кислоти;
НЕЖК	– ненасичені жирні кислоти;

НПЗП	– нестероїдні протизапальні препарати;
НУБіП України	- Національний університет біоресурсів і природокористування України;
ПВ	– протромбінове відношення;
ПНЖК	– поліненасичені жирні кислоти;
ПОЛ	– пероксидне окиснення ліпідів;
СМ	– сфінгомієлін;
СМЧЕ	– субмітохондріальні частини (ентероцити);
СМЧП	– субмітохондріальні частини (печінка);
СОД	– супероксиддисмутаза (ЕС 1.15.1.1);
ТАГ	– триацилгліцерол(и);
ТБК-активні продукти	– тіобарбітурової кислоти активні продукти;
ТСФ	– тимічний сироватковий фактор;
ТХДХК + ТДХК	– таурохено- і тауродезоксихолева кислоти;
ТХК	– таурохолева кислота;
ФГЛ	– фосфатидилгліцерол;
6-ФГДГ	– 6-фосфоглюкуронатдегідрогеназа (ЕС 1.1.1.44);
ФЕ	– фосфатидилетаноламін;
ФІ	– фосфатидилінозитол;
ФК	– фосфатидна кислота;
ФЛ	– фосфоліпід(и);
ФС	– фосфатидилсерин;
ФХ	– фосфатидилхолін;
ХДХК + ДХК	– хено- і дезоксихолева кислоти;
ХК	– холева кислота;
ХС	– холестерол;
ЦТК	– цикл трикарбонових кислот (цикл Кребса);
ЦФ	– циклофосфан;
Arg	– аргінін;

Asn	– аспарагін;
Asp	– аспарагінова кислота;
Ctr	– цитрулін;
Cys	– цистеїн;
Gln	– глютамін;
Glu	– глютамінова кислота;
Ile	– ізолейцин;
F	– інтенсивність флуоресценції АНС;
Leu	– лейцин;
Met	– метіонін;
Phe	– фенілаланін;
Trp	– триптофан.

ГЛАВА III

МЕТАБОЛІЗМ ЛІПІДІВ ТА ЙОГО КОРИГУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ФОСФОЛІПІДІВ МОЛОКА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ЕНТЕРОПАТОЛОГІЇ

У більшості випадків диспепсія може припинитися самостійно, але її гостра форма перебігу все ще залишається актуальним питанням захворюваності та смертності молодняку тварин. Профілактика та лікування тварин, хворих на диспепсію, залишається темою численних досліджень у яких важливе значення належить саме експерименту. Тому, експериментальне відтворення диспепсії у лабораторних мишей є перспективним кроком у проведенні будь-якої складності досліджень *in vivo* як на рівні цілісного організму, так й окремих систем, органів, тканин та їхніх клітин, в умовах лабораторії, без залучення в дослід продуктивних тварин.

Нині є актуальним пошук і випробування нових препаратів і лікувально-профілактичних схем при диспепсії тварин. Використання лабораторних тварин як зручних і економічно-вигідних біологічних об'єктів дає можливість в умовах лабораторії на моделі експериментальної диспепсії провести випробування ефективності лікувальних схем і новостворених лікувальних препаратів.

Так, нами було експериментально відтворено гостру форму диспепсії, досліджено порушення метаболізму ліпідів в організмі мишей за цієї патології та можливість їхнього коригування за допомогою новоствореної ліпосомальної форми біологічно активної добавки (БАД) «FLP-MD» на основі фосфоліпідів молока. Крім того, було проведено порівняльну оцінку характеру відновлення ліпідного (ЛП)-спектра тканин при застосуванні БАД «FLP-MD» та препарату есенціале-форте, який вже багато років є лідером на ринку фармакологічних препаратів у гуманній медицині.

3.1. Біохімічні механізми регуляції функціонування органів системи травлення при експериментальній ентеропатології

Функціональна та морфологічна цілісність органів травного тракту, та зокрема кишечника, в значній мірі залежать від парціального тиску кисню в тканині та нутрієнтів, що доставляються по кровоносних мікросудинах. Одним із наслідків порушення оксигенації органу є розвиток гіпоксії, що, в свою чергу, може призвести до ураження епітеліоцитів, розвитку виразок та навіть некрозу, внаслідок активації вільно-радикальних реакцій, пероксидації ліпідів, збільшення числа вільних форм кисню і продукції запальних медіаторів. Гіпоксичні зміни є ключовим патогенетичним чинником захворювань кишечника (запальні захворювання кишечника), а також часто летальним чинником розвитку некрозу кишкового трансплантату при черевно-анальних резекціях прямої кишки та непередбаченого і майже стовідсотково летального захворювання як інфаркт кишки внаслідок гострої мезентеральної ішемії.

Зважаючи на масштабність та безперечну важливість даної проблеми для практичної гастроентерології, абдомінальної хірургії та онкології вченими зроблено вагомий внесок у її вирішення [1–5]:

Запальні захворювання кишечника, до яких належать виразковий коліт та хвороба Крона, характеризуються хронічним неспецифічним запаленням та виразками стінки кишечника невизначеної етіології. В останнє десятиріччя, за даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я та вітчизняної і зарубіжної літератури, спостерігається стійка тенденція до зростання захворюваності на запальні захворювання кишечника. Щорічно реєструється від 5 до 60 нових хворих на 100 тис. населення. Понад 50 % хворих знаходиться в працездатному віці. За тяжкістю протікання та частотою ускладнень, що нерідко є причиною збільшення терміну непрацездатності, а також інвалідності і навіть смерті хворих, запальні захворювання кишечника займають одне з провідних місць серед захворювань шлунково-кишкового тракту.

Сучасна терапія запальних захворювань кишечника спрямована на зменшення запалення (5-аміносаліцилат, стероїдна терапія), корекції імунологічної відповіді (антитіло до TNF- α «Інфліксімаб») та пригнічення можливих патогенних чинників (антибіотики), що в більшості випадків має потужну побічну дію. Водночас поза увагою залишаються терапевтичні заходи, направлені на відновлення кишечного бар'єру.

Кишечний бар'єр складається з шару епітеліальних та ендотеліальних клітин. Епітеліальний бар'єр сформований безперервним шаром клітин поверхневого епітелію і попереджує penetрацію бактерій та інших антигенів в слизову оболонку кишечника. Функціональна та морфологічна цілісність епітеліального бар'єру суттєво залежить від кисню та нутрієнтів, що доставляються кровоносними мікросудинами слизової оболонки кишечника. Отже, будь-які патологічні зміни кровоносних судин призводять до розвитку гіпоксії з наступним ураженням епітеліоцитів, порушенням кишкового бар'єру, розвитком ерозій та виразок.

Порушення процесу формування нових кровоносних судин (ангіогенез) та функціональної активності мікросудин кишечника за умов хронічного протікання запальних захворювань кишечника було показано численними клінічними та експериментальними дослідженнями. Не дивлячись на різнобічне дослідження анатомічних, морфологічних, функціональних змін ендотелію/мікросудин слизової оболонки кишечника в патогенезі запальних захворювань кишечника та за умов дії про-запальних медіаторів, прямої відповіді на питання про роль ендотеліального бар'єру в механізмах ініціації ураження кишечної стінки, а також ролі факторів з ангіогенною активністю в патогенезі запальних захворювань кишечника відсутні чи залишаються на рівні припущень та гіпотез.

У результаті встановлено [6, 7], що початкові стадії розвитку спонтанних запальних захворювань кишечника (до появи виразок) характеризуються наявністю ділянок з ознаками периваскулярного набряку, вкритих інтактним шаром поверхневих епітеліоцитів. Ці дані отримані на

відносно молодих (вік 6 тижнів) мишах з дефіцитом гена α -субодиниці 2-го типу інгібувального G протеїну ($G\alpha-i2^{-/-}$). Більш пізні стадії хронічних запальних захворювань кишечника у цих мишей (віком 16 та 45 тижнів), коли гістологічно виявлялись виразки та ерозії, характеризувалися присутністю фокальних зон з периваскулярним набряком, що були інфільтровані лейкоцитами і вкриті інтактним епітелієм. Дослідження на іншій моделі спонтанних запальних захворювань кишечника в мишей віком 10 і 12 тижнів на фоні дефіциту інтерлейкіну-10 (миші $IL-10^{-/-}$) – підтвердили ці дані. Так, в обох вікових групах у 100 % випадків було виявлено ділянки слизової оболонки товстої кишки з периваскулярним набряком власної пластинки слизової оболонки (*lamina propria*), повністю вкриті інтактним шаром поверхневих епітеліоцитів.

На цій підставі зроблено припущення, що ураження ендотеліальних клітин та підвищення проникності мікросудин відіграють критичну роль у розвитку ерозій та виразок у патогенезі запальних захворювань кишечника та можуть бути однією із причин рецидиву даного захворювання.

Для підтвердження участі ендотеліального бар'єру в розвитку порушень цілісності епітелію при запальних захворювань кишечника, досліджено зміни проникності ендотеліального та епітеліального шарів слизової оболонки товстої кишки на ранніх стадіях розвитку хімічно-викликаного коліту (до виникнення уражень), який характеризується чітко визначеним часом розвитку різних стадій запалення/ураження. Дослідження проводили на моделі йодоацетамід-зумовленого коліту, при якому ураження слизової оболонки товстої кишки розвиваються вже в перші години після введення йодоацетаміду. Крім того, застосовано модель декстран сульфат натрію(DSS)-зумовленого коліту, який протікає повільніше і характеризується розвитком перших клінічних ознак хвороби у вигляді крові у калі, втрати маси тіла тварин лише на 3-ю добу, а макроскопічні ураження товстої кишки спостерігаються лише на 7-у добу введення DSS. Одержані результати вперше показали, що ураження ендотеліальних клітин та

збільшення проникності ендотеліального шару мікросудин слизової оболонки товстої кишки на фоні йодоацетамід- чи DSS-зумовленого коліту розвиваються значно раніше збільшення проникності її епітелію, передуючи розвитку ерозій та виразок. Збільшення проникності мікросудин слизової оболонки товстої кишки супроводжувалось поступовим розвитком набряку *lamina propria*, призводячи до відшарування епітелію від базальної мембрани. При цьому не спостерігалось порушення цілісності епітеліального шару та інфільтрації лейкоцитів на обох моделях хімічно-зумовленого коліту.

Ультроструктурні дослідження стану ендотеліальних та епітеліальних клітин слизової оболонки товстої кишки щурів підтвердили дані кількісного аналізу і виявили незмінні поверхневі епітеліоцити з інтактною щітковою облямівкою та щільними контактами на ранніх стадіях розвитку експериментального коліту. За цих умов у капілярах підслизового шару виявлено стаз еритроцитів, що асоціювався з периваскулярним та міжепітеліальним набряком. Це свідчить про збільшення проникності судин, яке було підтверджено наявністю проміжків між ендотеліальними клітинами мікросудин. Відповідно до змін в капілярах посилювалась агрегація тромбоцитів та їх екстравазація в периваскулярний простір, який був збільшений та заповнений фібрилярними структурами (скоріше за все фібрином).

Одним із наслідків порушення нормального функціонування ендотелію судин є розвиток гіпоксії, що, свою чергу, може призвести до ураження епітеліоцитів кишечнику внаслідок активації вільно-радикальних реакцій, пероксидації ліпідів, збільшення числа вільних форм кисню і продукції запальних медіаторів. Встановлено [8], що, крім уражень ендотелію та стазу капілярів слизової оболонки товстої кишки експериментальних тварин, спостерігається посилення гіпоксії у поверхневих колоноцитах, яке за динамікою передуює підвищенню проникності епітеліального шару. Розвиток гіпоксії асоціювався зі збільшенням вмісту транскрипційного фактора

ИФ-1 α , котрий є ключовим регулятором відповіді клітин на зміни кисневого гомеостазу.

Оскільки запальні захворювання кишечника є хронічними хворобами з частими рецидивами, встановлені дані щодо раннього підвищення проникності кровоносних мікросудин можуть стати діагностичним маркером місця виникнення уражень та прогнозування можливого рецидиву хвороби. Місце екстравазації фарби візуалізувати за методикою Еванса (24-48 год для DSS- та 15–30 хв для йодоацетамід-зумовленого коліту) у вигляді синьої плями, яка локалізувалась виключно в дистальному відділі товстої кишки (де пізніше виникають ураження при DSS- та йодоацетамід-зумовленому коліті), коли макроскопічні зміни в стінці кишки ще не спостерігаються.

Так встановлено, що набряк *lamina propria* та інфільтрація стінки кишечника лейкоцитами, які є характерними ознаками патогенезу запальних захворювань кишечника в людини, виникають на фоні збільшеної проникності кровоносних мікросудин. Збільшення проникності кровоносних мікросудин супроводжувалось підвищенням рівня найпотужнішого стимулятора проникності кровоносних судин, VEGF.

Слід також підкреслити, підвищення адгезії тромбоцитів на ранніх стадіях розвитку експериментального коліту. Тромбоцитоз є супутньою патологією хворих на запальні захворювання кишечника, більш того тромбоцити хворих на запальні захворювання кишечника знаходяться в активованому стані, що, по-перше, збільшує їх агрегацію та адгезію, а по-друге підвищує вивільнення про-запальних медіаторів (CD40L, IL-1 β , тромбоцитарний фактор-4, RANTES) та факторів з ангіогенною активністю (VEGF). Отже, за умов ремісії активовані тромбоцити є, так би мовити, «бомбою повільної дії», які можуть спричинювати збільшення проникності судин через надмірне виділення VEGF чи викликати гіпоксію в слизовій оболонці кишечника за рахунок тромбозу мікросудин. Зазначені фактори призводять до порушення цілісності епітеліального шару та рецидиву хвороби .

Ураження ендотелію призводить до значних змін функціональної активності ендотеліальних клітин, підвищення їх адгезії до клітин запалення та тромбоцитів, а також активації процесів ангиогенезу. В основі цих подій лежать зміни транскрипційної активності клітин і запуску експресії генів асоційованих з розвитком судинної патології.

Вважається, що Egr-1 є ключовим регуляторним протеїном, в запуску про-запальної відповіді на пошкоджувальні стимули при судинній патології. Його експресія дуже швидко активується великою кількістю різних стимулів (фактори росту, цитокіни, оксидативний стрес, гіпоксія, іонізуюче випромінювання, механічне напруження, ураження судин). У свою чергу, Egr-1 сам, або через взаємодію з іншими транскрипційними факторами, бере участь в регуляції експресії про-ангіогенних факторів (bFGF, PDGF-A, PDGF-B, VEGF, VEGFR-1, ангіопоектин-1, протеази), а також про-запальних медіаторів (ICAM-1, VCAM-1, TNF- α , IL-1 β , IL-2, хемотаксичний білок моноцитів-1, тканинний фактор, GM-CSF).

Показано [9, 10], що вміст Egr-1 протеїну та рівень мРНК на різних стадіях розвитку експериментального коліту, спричиненого йодоацетамідом, зростає вже на 30-й хв. Максимальні значення цих показників підтримуються впродовж першої доби, з наступним зниженням до 7-ої доби експерименту. Ці зміни співпадають в часі з активацією Erk1/2-кіназного шляху трансдукції сигналу в слизовій оболонці товстої кишки, який може запускати експресію та активувати Egr-1. Розвиток експериментального коліту спричинює також швидку транслокацію Egr-1 із цитоплазми в ядро, де він ефективно зв'язується з відповідними cis-елементами ДНК.

Встановлено [8, 9, 11] низку транскрипційних факторів, що формують протеїнові комплекси з Egr-1, в патогенезі експериментального коліту за допомогою «TranSignal™ Protein/DNA Array». За даними літератури регуляторна активність Egr-1 пов'язана з іншим транскрипційним фактором – Sp1, їх сайти зв'язування частково перекриваються в спільній (-GGGCGG-) ділянці промотора низки генів. Ці транскрипційні фактори

можуть конкурувати один з одним за центри зв'язування в промоторній ділянці залежно від їх концентрації в ядрі ендотеліальних клітин. З'ясовано [11], що за нормальних умов Egr-1 формує стійкий комплекс з Sp1. Розвиток запалення з наступним формуванням ерозій та виразок на фоні експериментального коліту супроводжувався зменшенням вмісту протеїну Sp1 і, відповідно, рівня його взаємодії з Egr-1.

Також показано, що Egr-1 формує протеїнові комплекси з іншими транскрипційними факторами, а саме: PPAR, GAS/ISRE, USF-1, AP-2, NF-E1, NF-E2, NF-κB, MEF-1, Muc-Max, PAR(DR5), E2F1, MRE, TR, GAG, ADR1, GATA-1/2, CREB-BP1, FKHR, рівень взаємодії з якими змінюється залежно від стадії розвитку коліту. В процесі розвитку запалення на фоні коліту найміцніший комплекс формується між Egr-1 та NF-κB [12]. NF-κB бере участь у регуляції експресії генів імунної відповіді та запального процесу і активується при порушенні редокс-гомеостазу клітин та дії про-запального цитокіну TNF-α. NF-κB вважається центральним про-запальним транскрипційним фактором у патогенезі запальних захворювань кишечника та з'єднувальним ланцюгом між хронічним виразковим колітом та розвитком колоректального раку.

За нормальних умов Egr-1 формує стійкий протеїновий комплекс з PPAR, який практично не змінюється на фоні розвитку експериментального коліту [12]. Відомо, що PPAR відіграє захисну роль у патогенезі запальних захворювань кишечника, а введення тваринам агоністів PPAR значно покращує стан при експериментальному коліті за рахунок зниження експресії маркерів запалення, в т. ч. NF-κB. У роботі припускається, що отримана стійка взаємодія між Egr-1 та PPAR за нормальних умов може бути одним із захисних механізмів у патогенезі запальних захворювань кишечника.

Egr-1 є чутливим до гіпоксії транскрипційним фактором, який запускає експресію низки генів, залучених до реалізації клітинної відповіді на зниження рО₂; таких як тканинного фактора, факторів росту, цитокінів/хемокінів та рецепторів адгезії. Крім того, сайт зв'язування з Egr-1 був знайдений в

промоторній ділянці гена VEGF, основним регулятором транскрипції якого є HIF-1. Встановлено [8], що регуляторна активність Egr-1 не залежить від HIF-1 в патогенезі запальних захворювань кишечника.

З метою подальшого з'ясування ролі Egr-1 як можливого патогенетичного чинника розвитку уражень при запальних захворюваннях кишечника проведено порівняння морфологічних ознак експериментального коліту в мишей з гомозиготною (Egr-1^{-/-}) та гетерозиготною (Egr-1^{+/-}) мутацією в гені протеїну Egr-1 та диким типом. Було знайдено, що дефіцит Egr-1 призводить до значного зменшення проявів морфологічних ознак йодоацетамід-зумовленого коліту. Отже, активація Egr-1 запускає експресію пошкоджувальних стимулів і є однією із причин розвитку уражень в патогенезі запальних захворювань кишечника.

Розвиток будь-якого запального процесу складається із двох стадій: гострої та хронічної. В перші години розвитку запального процесу (гостра фаза) спостерігається збільшення проникності ендотеліального шару з наступним підвищенням адгезії до лейкоцитів, активація процесів коагуляції, а на більш пізніх стадіях (фаза хронічного запалення) – формування нових кровоносних мікросудин (ангіогенез). Початкові етапи розвитку запальних захворювань кишечника характеризуються переважанням гострого запалення, яке поступово переходить у стадію хронічного. VEGF є унікальним фактором, здатним, з одного боку, посилювати проникність кровоносних судин та збільшувати експресію протеїнів адгезії ендотеліальними клітинами, а, з другого боку, стимулювати ангіогенез.

У науковій літературі продемонстровано [13] підвищення експресії протеїну та мРНК VEGF за умов гострого йодоацетамід-зумовленого коліту та хронічних спонтанних колітів у IL-10^{-/-} мишей. Імуногістохімічне барвлення стінки товстої кишки виявило [14], що основним джерелом VEGF у слизовій оболонці товстої кишки є ендотеліальні, епітеліальні клітини та лейкоцити. За допомогою імуноблот-аналізу встановлено [13, 15] зростання вмісту VEGFR-2, який є основним рецептором в опосередкуванні VEGF-

стимульованої проникності кровоносних судин та його про-ангіогенних ефектів. Вміст протеїну VEGFR-1 підвищується лише на стадіях хронічного протікання хвороби, що може пояснюватися збільшенням його експресії інфільтрованими моноцитами/макрофагами [15].

Відомо [16, 17], що нейтралізація активності VEGF введенням антитіла до VEGF призводить до значного зменшення клінічних та морфологічних параметрів експериментального коліту і за ступенем ефективності не відрізняється від загальноживаного препарату в лікуванні виразкового коліту у людей – 5-аміносаліцилової кислоти (месалазін). Важливо відмітити, що введення антитіла до VEGF не призводило до зменшення кількості кровоносних судин в ділянках грануляційної тканини порівняно з тваринами контрольних груп, що вимірювали за кількістю судин, позитивних до маркеру ендотеліальних клітин – фактора фон Віллебранда.

Новоутворені кровоносні судини в патогенезі запальних захворювань кишечника характеризуються підвищеною проникністю та незрілістю, що сприяє інфільтрації лейкоцитів та переходу хвороби у хронічну стадію. Так доведено, що введення нейтралізувального антитіла до VEGF значно зменшує трансудацію фарби Еванса в слизову оболонку товстої кишки при йодоацетамід-зумовленому коліті. Таким чином, показано [16], що зростання рівня VEGF призводить до збільшення проникності кровоносних мікросудин слизової оболонки товстої кишки. Водночас, загоєння виразок на фоні введення нейтралізувального антитіла до VEGF було пов'язано зі зменшенням числа лейкоцитів у ділянці ураження.

Ефекти VEGF на функції ендотеліальних клітин, а саме проліферацію, міграцію, виживання та проникність кровоносних судин, опосередковуються різними внутрішньоклітинними сигнальними шляхами (Erk1/2, Akt, Src) через активацію VEGFR-2.

Встановлено [16, 18] провідну роль Src-тирозинкінази в VEGF-опосередкованому посиленні проникності кровоносних судин у патогенезі експериментального коліту та досліджено внутрішньоклітинний механізм

цього процесу. Розвиток йодоацетамід-зумовленого коліту супроводжується підвищенням вмісту загального протеїну VEGFR-2 та його фосфорилування за залишком Tyr951 у слизовій оболонці товстої кишки щурів. Паралельно спостерігається активація Src-тирозинкінази та підвищення міжпротеїнової взаємодії між β -арестином 2 та VE-кадгерином, тоді як загальний вміст протеїну VE-кадгерину залишається без змін.

У літературі вже підтверджено провідну роль посилення проникності кровоносних мікросудин у патогенетичній дії VEGF при запальних захворюваннях кишечника [5, 19]. І в цьому випадку, продемонстровано активацію Src-кінази, яка відіграє провідну роль в VEGF/VEGFR-2-зумовленому збільшенні проникності кровоносних судин. Фосфорилування кінази Akt, яка також частково опосередковує дію VEGF на проникність кровоносних судин і, в значній мірі, зумовлює виживання ендотеліальних клітин, також посилюється, але в меншій мірі. При цьому рівень активації Erk1/2, навпаки, є знижений у мишей IL-10^{-/-}.

Ще одним доказом важливої ролі шляху VEGF/VEGFR-2 у збільшенні проникності кровоносних мікросудин у патогенезі запальних захворювань кишечника є дані літератури [20, 21] щодо активації D2-дофамінових рецепторів. Зокрема показано, що взаємодія дофаміну з D2-дофаміновими рецепторами ендотеліальних клітин супроводжується пригніченням фосфорилування VEGFR-2 і, як результат, зменшенням проникності кровоносних судин. Згідно з отриманими даними, розвиток експериментального коліту пов'язаний з порушенням синтезу дофаміну, який визначають за рівнем тирозингідроксилази в слизовій оболонці товстої кишки щурів. Агоністи D2-дофамінових рецепторів, квінпірол (1 мг/100 г) та бромокриптин (5 мг/100 г) майже вдвічі зменшують проникність кровоносних судин слизової оболонки товстої кишки щурів з йодоацетамід-зумовленим колітом. Так як, агоністи D2-дофамінових рецепторів широко використовуються в клінічній практиці для пригнічення лактації у жінок (каберголін), а також у пацієнтів з хворобою Паркінсона (бромокриптин) вони можуть стати

потенційно новими терапевтичними засобами в терапії запальних захворювань кишечника.

У науковій літературі описано механізм паралельного підвищення рівня про-ангіогенних та анти-ангіогенних факторів у патогенезі запальних захворювань кишечника [22, 23, 24]. Так, встановлено роль ендостатину, який є одним з найпотужніших ендогенних анти-ангіогенних факторів, що має анти-канцерогенні властивості. Він утворюється в результаті протеолітичної деградації колагену XVIII при дії протеїназ, у т. ч. матриксної металопротеїназ-9 (ММР-9).

Показано підвищення вмісту ендостатину в товстій кишці щурів як з йодоацетамід-зумовленим колітом, так і на моделі спонтанних запальних захворювань кишечника в мишей IL-10^{-/-}, яке корелювало зі збільшенням активності та вмісту протеїну ММР-9. Миші з дефіцитом ММР-9 (миші ММР-9^{-/-}) відрізнялися значно нижчим рівнем ендостатину в нормі та на фоні DSS-зумовленого коліту відносно відповідних показників у мишей дикого типу. Водночас рівень іншого анти-ангіогенного фактора – ангіостатину, який також може утворюватись у результаті протеолітичної деградації плазміногену під дією ММР-9, не змінювався. Таким чином встановлено [23, 25], що ММР-9 відіграє провідну роль в утворенні ендостатину за нормальних умов та при експериментальному коліті.

У літературі [26] продемонстровано паралельне підвищення вмісту ендостатину та двох про-ангіогенних факторів VEGF та PDGF на моделі йодоацетамід-зумовленого коліту та в IL-10^{-/-} мишей. Крім того, знайдено позитивний кореляційний зв'язок між розміром уражень товстої кишки при експериментальному коліті та вмістом ендостатину. Ці дані узгоджуються з результатами щодо збільшення рівня про-ангіогенних факторів ангіогеніну та ангіопоентину-2 у сироватці хворих на запальні захворювання кишечника і вищого рівня ендостатину в хворих з прогресуючим виразковим колітом.

Одночасне підвищення вмісту VEGF, PDGF та ендостатину припускає існування функціонального взаємозв'язку між цими факторами в патогенезі

експериментальних запальних захворювань кишечника. Порівняльними дослідженнями на мишах MMP-9^{-/-}, що мали знижений рівень ендостатину, та мишах дикого типу з його підвищеним рівнем при DSS-зумовленому коліті показано значне падіння рівня PDGF у мишей MMP-9^{-/-}, яке за своїм характером відповідало змінам у рівні ендостатину.

Результати зазначених вище досліджень дозволили припустити участь ендостатину в регуляції експресії PDGF. Паралельне підвищення PDGF та ендостатину може позитивно впливати на патогенез запальних захворювань кишечника за рахунок відновлення процесів фізіологічного ангиогенезу. Протилежна картина спостерігалась для VEGF: рівень якого був навіть вищим у мишей MMP-9^{-/-} порівняно з диким типом на фоні коліту, спричиненого DSS. Малоімовірно, що MMP-9 безпосередньо впливає на рівень VEGF, оскільки індукція експресії MMP-9, введенням рекомбінантного аденовірусу, не змінювала цей показник. Ймовірно, підвищення рівня VEGF у мишей MMP-9^{-/-} пов'язане зі зменшенням рівня ендостатину. У літературі показано, що нейтралізація активності VEGF за допомогою антитіла до VEGF призводить до зниження рівня не лише VEGF, але й ендостатину в товстій кишці щурів з експериментальним колітом. Таким чином, встановлено існування регуляторного взаємозв'язку між ендостатином та VEGF.

В оглядових [22, 27] та експериментальних статтях [16, 23] доведено, що, на відміну від про-ангіогенних факторів bFGF, PDGF, HGF, ефекти VEGF протилежні в механізмах виразкоутворення при виразковій хворобі гастродуоденальної зони та запальних захворюваннях кишечника. Пригнічення активності VEGF значно покращує клінічні та морфологічні показники експериментального коліту, та має протилежну дію при експериментальній виразковій хворобі гастродуоденальної зони. У той час, як введення bFGF, PDGF чи HGF значно посилює загоєння уражень як при експериментальних запальних захворюваннях кишечника, так і при виразковій хворобі гастродуоденальної зони.

Отже, припускається, що VEGF здатен стимулювати як нормальний/фізіологічний ангіогенез (виразкова хвороба гастродуоденальної зони), так і надмірний/патологічний ангіогенез (запальні захворювання кишечника) в залежності від особливостей патогенезу хвороби, а ендостатин може бути своєрідним антагоністом VEGF-опосередкованих ефектів. Одночасне підвищення рівня ендостатину та VEGF у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки також показано на моделі експериментальної виразки дванадцятипалої кишки [28]. Крім того показано, що введення щурам рекомбінантного ендостатину значно покращує клінічні (втрата маси тіла, консистенція випорожнень, наявність крові в випорожненнях) та морфологічні ознаки DSS-зумовленого коліту в мишей. Введення ендостатину щурам з цистеамін-зумовленою виразкою дванадцятипалої кишки, навпаки, справляє негативний ефект на швидкість загоєння виразок.

Таким чином, паралельне підвищення ендостатину в патогенезі запальних захворювань кишечника (патологічний ангіогенез) є важливою ланкою в системі захисту організму від патологічного впливу надекспресії VEGF [29]. Це положення підтверджується визначеною ефективністю 5-аміносаліциловою кислотою-зумовленого покращення клінічних та морфологічних параметрів експериментального коліту при відновленні балансу між VEGF та ендостатином [29]. Так визначено роль ендотеліального бар'єру в патогенезі запальних захворювань кишечника.

Сформульовано нову концепцію молекулярних механізмів патогенезу запальних захворювань кишечника з огляду на роль кишечного бар'єру в ньому. Зокрема фактори, що призводять до збільшення проникності кровоносних мікросудин (VEGF) та змінюють функціональну активність ендотеліальних клітин (гіпоксія) можуть сприяти рецидиву хвороби. У літературі припускається, що генетичні чи зовнішні фактори, які призводять до спонтанної зміни щільності міжендотеліальних адгезивних контактів (VE-кадгерин) чи порушення експресії асоційованих з ендотелієм транскрипційних факторів (Egr-1) одночасно є етіологічними факторами

схильності до запальних захворювань кишечника. Надмірна активація про-ангіогенного потенціалу в патогенезі запальних захворювань кишечника супроводжується захисною відповіддю організму у вигляді експресії анти-ангіогенних факторів, одним із яких є ендостатин. Фармакологічна корекція балансу між про- та анти-ангіогенними факторами і приведення його до фізіологічної норми може бути використано у лікуванні хворих на запальні захворювання кишечника. Діагностування посилення проникності кровоносних мікросудин у слизовій оболонці кишечника хворих на ЗЗК рекомендовано як маркер для підбору ефективної терапії, а також як прогностичний маркер при рецидиві хвороби.

Хронічний перебіг запальних захворювань кишечника, пов'язаний з порушенням балансу між про- та анти-ангіогенними факторами, супроводжується розвитком патологічного ангіогенезу і може бути передумовою розвитку коліт-асоційованого канцерогенезу.

У літературі наведено результати комплексного дослідження функціонального стану основних елементів Ca^{2+} -залежного сигнального шляху (фосфоліпази С, фосфоліпідів (ФЛ), Ca^{2+} , протеїнкінази С, Ca^{2+} /кальмоду-лінзалежної протеїнкінази) та їх функціональних зв'язків з окремими ланками інших сигнальних систем (NO-синтази, протеїнкінази А, протеїнкінази G та тирозинової протеїнкінази) в епітеліоцитах слизової оболонки товстої кишки за умов експериментального коліт-асоційованого канцерогенезу [30, 31, 32, 33, 34]. Відмічено участь Ca^{2+} та NO-синтази у формуванні первинних проявів запалення при виразковому коліті. Показано накопичення протеїнів-модуляторів мітохондріальної ланки апоптоз, про-(Bax) і анти-апоптичного (Bcl-2) протеїнів, на пізніх строках формування онкопатології [35]. Отримані результати є теоретичною основою для науково-обгрунтованої корекції виявлених метаболічних порушень.

3.2. Експериментальне відтворення гострої форми ентеропатології

Експериментальну роботу було проведено в три етапи. На першому етапі роботи було поставлено завдання відтворити гостру форму диспепсії на лабораторних мишах. Другий етап передбачав дослідження розладів ЛП-спектра внутрішніх органів у лабораторних мишей при експериментальній диспепсії, а третій – визначення ефективності різних способів корекції порушень обміну ліпідів на моделі експериментальної диспепсії у лабораторних мишей.

На всіх етапах експерименту використовували мишей лінії СВА 5-тижневого віку з середньою масою тіла 17–18 г, з яких формували дослідні групи по 8 голів у кожній. Для цього тварин окремо поміщали у клітки. Перед початком експерименту мишей витримували на карантині з клінічним обстеженням упродовж тижня [36]. За 15 діб до початку експерименту лабораторних мишей розміщали у приміщенні віварію з такими зоогігієнічними параметрами: температура 25–28°C, відносна вологість – 50–70 %, фотоперіод – 10 год денного освітлення. Під час проведення досліду температура, вологість та освітленість у приміщенні не змінювалися. У мишей був вільний доступ до корму та води. Проводили моніторинг змін маси тіла та спожитого корму мишами дослідних і контрольної груп.

Для відтворення гострої форми диспепсії було сформовано чотири групи тварин. Захворювання викликали за допомогою введення в їхній організм розчину диклофенаку, який відноситься до групи нестероїдних протизапальних препаратів (НПП). Для звільнення кишечника від хімусу і калових мас перед застосуванням диклофенаку тваринам вводили гуталакс. Основний механізм дії диклофенаку на органи травлення пов'язаний з його гальмівним впливом на синтез простагландинів. Він інгібує активність циклооксигенази (ЦОГ), проте не є селективним препаратом. Диклофенак пригнічує активність не лише ЦОГ₂, що призводить до зменшення запального процесу, але й ЦОГ₁, яка забезпечує у слизовій оболонці синтез

простагландинів – регуляторів секреції захисного слизу, бікарбонатів, вільної гідрохлоридної кислоти у шлунку та повноцінне кровопостачання [37]. Препарат вводили перорально, одноразово за добу, впродовж двох діб у дозах 37,5 мг/кг, 25,0 та 12,5 мг/кг маси тіла [38]. Спостерігали за змінами загального стану тварин, наявністю симптомів інтоксикації. Кожні 24 год досліду мишей зважували, контролювали кількість спожитого корму.

Після відтворення гострої форми диспепсії, доказом якої були виявлені характерні для цієї патології клінічні симптоми [39], які оцінювали за поведінкою, апетитом, масою тіла, станом шкіри та шерстного покриву, формою і розмірами живота, консистенцією калових мас [40]. Під етерним наркозом мишей декапітували з наступним патолого-анатомічним розтином [41]. Для підтвердження діагнозу захворювання було проведено гістологічні дослідження шлунка, дванадцятипалої кишки та печінки. Відібрані зразки фіксували у 10 %-ному водному розчині нейтрального формаліну, промивали у проточній воді, проводили зневоднення в етанолі зростаючої концентрації (70°, 96 і 100°), витримували в хлороформі, а пізніше – у парафіні та заливали останнім у пластмасових ванночках. Після охолодження парафінові блоки прикріплювали до дерев'яних кубиків. Після фіксації за допомогою санного мікротома, одержували зрізи товщиною 10 мкм, які фарбували гематоксилином Караці та еозином [42].

У дослідних мишей I (контрольна) та II–IV дослідних груп було відібрано зразки кров й наступних органів: шлунка, печінки, тонкого відділу кишечника, нирок, серця, легенів і головного мозку для проведення біохімічних досліджень щодо кількісного і якісного складу ліпідів, з метою визначення ступеня розладу ЛПП-спектра тканин при експериментальній диспепсії.

Для проведення порівняльної оцінки різних способів коригування розладів ЛПП-спектра досліджуваних тканин додатково було сформовано 4 групи мишей у вигляді пар-аналогів. Відтворивши гостру форму диспепсії, мишам III групи застосовували розчин есенціале-форте (Німеччина), у 15 мл

якого міститься 250 мг “есенційних” ФЛ: дигліцерольних етерів, холінфосфорної кислоти рослинного походження, що містить надлишок ненасичених ЖК, переважно лінолеву (70 %), ліноленову та олеїнову [43].

Мишам IV групи застосовували 1 % розчин ліпосомальної форми БАД «FLP-MD», виготовлену на основі ФЛ молока, розроблену на кафедрі біохімії ім. акад. М. Ф. Гулого НУБіП України [44]. Аналіз складу жирних кислот (ЖК) нейтральних і полярних ліпідів мембран жирових глобул маслянки свідчить, що в них переважає пальмітинова, стеаринова, олеїнова і лінолева кислоти, які становлять 84–90 % усіх ЖК. Найненасиченішими полярними ліпідами є фосфатидилетаноламін (ФЕ) і фосфатидилсерин (ФС), які містять олеїнову (53,8–60,6 %) і лінолеву (9,7–18,7) кислоти, а також пальмітинову та стеаринову (по 10–15 %). У фракціях фосфатидилхоліну (ФХ) виявлено 33–42 % олеїнової, 28,2–39,0 пальмітинової і 10–22 % стеаринової кислот, тоді як у сфингомієліні (СМ) – 31–67 % трикозанової та бегенової [45]. Мишей II групи піддали самореабілітації впродовж періоду лікування тварин III та IV груп. Засоби корекції вводили перорально 1 раз на добу впродовж 30 діб. Дози препаратів були терапевтичними.

Мишей контрольних груп утримували на традиційному раціоні віварію з пероральним введенням їм еквівалентного об’єму дистильованої води.

Гостру форму диспепсії було відтворено на лабораторних мишах лінії СВА 5-тижневого віку з середньою масою тіла 18,0 г.

Диспепсію викликали поетапним пероральним введенням гуталаксу та диклофенаку за такою схемою: гуталакс упродовж п’яти діб двічі на добу, потім диклофенак упродовж двох діб одноразово за добу в дозах, наведених у табл. 3.1.

Під час введення гуталаксу впродовж п’яти діб спостерігався послаблювальний ефект, який характеризувався розм’якшенням консистенції калових мас.

Після введення диклофенаку у тварин II, III та IV груп спостерігались клінічні ознаки, характерні для диспепсії, ступінь вираженості яких залежала від дози диклофенаку. Ознаки захворювання наведені в табл. 3.2.

Таблиця 3.1

Дозування препаратів для перорального застосування за групами мишей

Група мишей	Доза препаратів	
	гуталакс, мкг/кг маси тіла	диклофенак, мкг/кг маси тіла
I (контроль)	Не отримували	Не отримували
II	750 мкг/кг	37,5 мг/кг
III	750 мкг/кг	25 мг/кг
IV	750 мкг/кг	12,5 мг/кг

У II групі спостерігались випадки летальності тварин на другу добу застосування диклофенаку, коли його доза була найвищою. При цьому загинуло дві тварини з ознаками виснаження. При патолого-анатомічному розтині цих мишей виявлено дифузне геморагічно-катаральне запалення та набряк слизових оболонок шлунка і тонкого відділу кишечника, дистрофію міокарда, печінки та нирок. Відсоток летальності мишей у дослідних групах наведено в табл. 3.3.

Таблиця 3.2

Клінічний стан мишей при застосуванні різних доз диклофенаку

Клінічні симптоми	I (контроль) група	II група	III група	IV група
Поведінка	Активні	Пригнічені, тривалий час знаходяться у лежачому положенні	Пригнічені, тривалий час знаходяться у лежачому положенні	Деяко пригнічені, рухаються активно
Апетит	Збережений	Відсутній	Знижений	Збережений

<i>Продовження табл. 3.2</i>				
Маса тіла на завершених досліді, %	Збільшена на 7	Зменшена на 15	Зменшена на 11	Зменшена на 4
Стан шкіри і шерстного покриву	Шерстний покрив рівномірний, блискучий, шкірна складка розгладжується миттєво	Шерстний покрив скуйовджений, тьмянний, шкіра суха, шкірна складка розгладжується повільно впродовж 10 с, поодинокі висипи на шкірі в ділянці спини	Шерстний покрив скуйовджений, тьмянний, шкіра суха, шкірна складка розгладжується повільно впродовж 8 с	Шерстний покрив тьмянний, шкірна складка розгладжується повільно впродовж 6 с
Живіт	Симетричний, ненапружений, неболючий	Асиметричний, напружений, болючий	Асиметричний, напружений, болючий	Симетричний, напружений, неболючий
Характеристика калових мас	Твердої консистенції, коричневого кольору, без сторонніх домішок	Розм'якшеної консистенції, темно-коричневого кольору, з великою кількістю слизу і неперетравлених рештків корму	Розм'якшеної консистенції темно-коричневого кольору з великою кількістю слизу і неперетравлених рештків	Депо розм'якшеної консистенції, коричневого кольору з поодинокими включеннями слизу

Патолого-анатомічні зміни у загиблих мишей були характерні для гострої форми диспепсії. Тому всі піддослідні тварини під етерним наркозом були декапітовані для проведення патолого-анатомічного розтину та відбору зразків органів для гісто-морфологічних і біохімічних досліджень.

Під час розтину дослідних мишей було виявлені патолого-анатомічні зміни, характерні для гострої форми диспепсії, ступінь прояву яких залежала від дози введеного диклофенаку. Це саме спостерігали й при гісто-морфологічному дослідженні шлунка, тонкого відділу кишечника та печінки.

Летальність лабораторних мишей за групами

Показник	Група мишей			
	I (контроль)	II	III	IV
Летальність %	0	25	0	0

Патолого-анатомічні зміни у мишей дослідних груп наведено в табл. 3.4, а гісто-морфологічні зміни в досліджуваних органах описані в табл. 3.5.

Встановлені під час досліду клінічні, патолого-анатомічні та патолого-гістологічні ознаки в мишей усіх груп, які перорально отримували диклофенак, характерні для гострого перебігу розладів травлення – диспепсії, ступінь вираженості яких визначається дозою введеного препарату.

У результаті проведених численних експериментальних і лабораторних досліджень нами було визначено, що для відтворення гострої форми диспепсії на лабораторних мишах оптимальною дозою диклофенаку є 25 мг/кг маси тіла тварини, яку вводили мишам III групи.

У подальшому, з метою вивчення змін ЛП-складу тканин організму в мишей I (контрольної) та трьох дослідних груп було відібрано відповідні зразки біоматеріалу: кров (плазма крові), шлунок, печінку, тонкий відділ кишечника, нирки, серце, легені та головний мозок).

**Патолого-анатомічні зміни внутрішніх органів у дослідних мишей за
гострої форми експериментальної диспепсії**

Патолого-анатомічні зміни органа	I (контроль) група	II група	III група	IV група
Шлунок	Слизова оболонка блідо-рожевого кольору, кровоносні судини помірно наповнені кров'ю	Стінка шлунка потовщена, слизова оболонка набрякла синьо-червоного відтінку з дифузною серозно-геморагічною інфільтрацією, складки шлунка валикоподібно потовщені, кровоносні судини кровонаповнені	Стінка шлунка потовщена, геморагічне запалення слизової оболонки та її набряк, кровоносні судини кровонаповнені	Слизова оболонка темно-рожевого кольору, незначно набрякла, кровоносні судини кровонаповнені
Тонкий відділ кишечника	Слизова оболонка рожевого кольору з іктеричним відтінком, помірно вкрита слизом, кровоносні судини помірно наповнені кров'ю	Стінка кишечника потоншена з катарально-геморагічним запаленням слизової оболонки та її набряком, вкрита густим шаром слизу, множинними крапчастими крововиливами, кровоносні судини переповнені кров'ю	Стінка кишечника дещо потоншена з катарально-геморагічним запаленням слизової оболонки та її набряком, вкрита густим шаром слизу, поодинокими крапчастими крововиливами, кровоносні судини переповнені кров'ю	Слизова оболонка темно-рожевого кольору, дещо набрякла, вкрита значним шаром слизу, кровоносні судини переповнені кров'ю

Продовження табл. 3.4

Брижа	Кровоносні судини помірно наповнені кров'ю	Набрякла, кровоносні судини переповнені кров'ю	Набрякла, кровоносні судини переповнені кров'ю	Дещо набрякла, кровоносні судини переповнені кров'ю
Печінка та жовчний міхур	Печінка рівномірного червоно-бурого кольору, жовчний міхур помірно наповнений жовчю рідкої консистенції	Печінка коричневого кольору з сірувато-іктеричним відтінком, дряблої консистенції, кровонаповнена, жовчний міхур переповнений густою жовчю	Печінка коричневого кольору з сірувато-іктеричним відтінком, дряблої консистенції та кровонаповнена, жовчний міхур переповнений густою жовчю	Печінка коричнево-червоного кольору з сіруватим відтінком, кровонаповнена, жовчний міхур переповнений жовчю
Вміст кишечника	Розріджений, кислого запаху, містить слиз і рештки неперетравленого корму в тонкому відділі, а в товстому – сформовані калові маси	В усіх відділах кишечника вміст рідкий, кисло-гнильного запаху з великою кількістю слизу, домішками крові та неперетравленого корму	В усіх відділах кишечника вміст рідкий, кисло-гнильного запаху з великою кількістю слизу та неперетравленого корму	Розріджений, кислого запаху, містить слиз та рештки неперетравленого корму в тонкому відділі, а в товстому – сформовані калові маси
Нирки	Коричневого кольору	Коричневого кольору з сірувато-іктеричним відтінком	Коричневого кольору з сірувато-іктеричним відтінком	Коричневого кольору

**Гісто-морфологічні зміни зразків внутрішніх органів у дослідних мишей
при гострій формі експериментальної диспепсії**

Внутрішній орган	I (контроль) група	II група	III група	IV група
Шлунок	Кровоносні судини помірно наповнені еритроцитами, залози помірно наповнені секретом	Кровоносні судини розширені та переповнені еритроцитами, які інфільтрують слизову оболонку, переваскулярний простір та сполучнотканинну основу, залози розтягнені, переповнені секретом, в міжклітинному просвіті велика кількість слизу із десквамованими клітинами епітелію, слизова оболонка набрякла та інфільтрована лімфоїдними клітинами	Кровоносні судини розширені та переповнені еритроцитами, які інфільтрують слизову оболонку та сполучнотканинну основу, залози розтягнені, переповнені секретом, у міжклітинному просвіті велика кількість слизу з десквамованими клітинами епітелію, слизова оболонка набрякла та інфільтрована лімфоїдними клітинами	Кровоносні судини переповнені еритроцитами, залози переповнені секретом, міжклітинний просвіт заповнений слизом і поодинокими десквамованими клітинами епітелію, слизова оболонка набрякла, дещо інфільтрована лімфоїдними клітинами

Тонкий відділ кишечника	Кровоносні судини помірно наповнені, залози містять помірну кількість секрету	Кровоносні судини розширені та переповнені еритроцитами, слизовий та інтерстеціальний шари інфільтровані еритроцитами, лімфоїдними клітинами та ексудатом, залози розширені, переповнені секретом, у міжклітинному просторі велика кількість слизу з десквамованими клітинами епітелію	Кровоносні судини розширені та переповнені еритроцитами, слизова оболонка інфільтрована еритроцитами та лімфоїдними клітинами, залози розширені, переповнені секретом, у міжклітинному просторі велика кількість слизу з десквамованими клітинами епітелію	Кровоносні судини переповнені еритроцитами, залози розширені, переповнені секретом, слизова оболонка набрякла, інфільтрована серозним ексудатом та лімфоїдними клітинами, у міжклітинному просторі значна кількість слизу з десквамованими клітинами епітелію
Печінка	Кровоносні судини помірно розширені й наповнені, в структурі печінкових балок і гепатоцитів патологічних змін не виявлено	Кровоносні судини розширені та переповнені еритроцитами, спостерігається дисконплексація печінкових балок, гепатоцити в стані зернистої та жирової дистрофії, в міжбалковому просторі накопичення серозного ексудату	Кровоносні судини розширені та переповнені еритроцитами, гепатоцити в стані зернистої та жирової дистрофії, в міжбалковому просторі накопичення серозного ексудату та лімфоїдних клітин	Кровоносні судини розширені, гепатоцити в стані зернистої та жирової дистрофії, в міжбалковому просторі накопичення серозного ексудату

3.3. Ліпідний спектр плазми крові та внутрішніх органів при експериментальній ентеропатології

При гострій формі експериментальної диспепсії в усіх досліджуваних зразках, порівняно з контролем, було виявлено значне зниження вмісту як загальної ліпідної фракції, так і окремих класів ліпідів. Це в першу чергу пов'язано з недостатнім надходженням ліпідів із кормом (у хворих мишей суттєво знижується апетит) і погіршенням їхнього засвоєння у шлунково-кишковому каналі внаслідок його ураження. Проте ступінь вираженості цих змін у плазмі крові, печінці, тонкому відділі кишечника, шлунку, серці, нирках, головному мозку та легенях була неоднаковою.

У табл. 3.6 наведено дані щодо якісного та кількісного складу ліпідів, екстрагованих із плазми крові здорових і хворих на експериментальну диспепсію лабораторних мишей.

Таблиця 3.6

Ліпідний склад плазми крові у лабораторних мишей при гострому перебігу експериментальної диспепсії, мг % (M ± m, n = 8)

Показник	Контроль	Модель диспепсії
Загальні ліпіди	365,4±6,2	247,6±6,8
Фосфоліпіди	170,6±5,2	133,3±3,8*
Загальний холестерол	145,9±6,0	85,3±6,0
Вільний холестерол	66,1±5,8	44,1±3,9*
Естерифікований холестерол	79,8±3,8	41,2±5,4*
Вільні жирні кислоти	17,2±1,5	11,4±1,0*
Триацилгліцероли	31,6±2,9	17,6±1,6*

П р и м і т к а. Тут і у табл. 3.7–3.12 * – $p < 0,05$, результати вірогідні порівняно зі значеннями у контрольній групі мишей.

У пік хвороби в плазмі крові хворих мишей, порівняно зі значеннями контрольної групи, вірогідно зменшується вміст ЗЛП (на 31 %), що, можливо, зумовлено недостатнім їхнім надходженням в організм у складі корму внаслідок зниженого апетиту та порушенням процесів травлення і всмоктування поживних речовин у шлунку та кишечнику.

Водночас у плазмі крові мишей, хворих на диспепсію, вірогідно зменшується вміст більшості ліпідних фракцій: ФЛ, естерифікованого холестеролу (ЕХС) та вільного холестеролу (ВХС), вільних жирних кислот (ВЖК) і триацилгліцеролів (ТАГ) – відповідно на 28 %, 29, 33, 33 і 44 % порівняно з контролем. Зазначені зміни в ліпідограмі плазми крові пов'язані як із розладами екзогенного надходження ліпідів в організм, так із недостатнім їх ендogenous синтезом при патологічному ураженні тканин та органів під час розвитку диспепсії. У розвитку гіполіпідемії важливе значення має також дискинезія, яка часто спостерігається в жовчовивідних шляхах при захворюванні тварин на диспепсію [46].

У табл. 3.7 наведено дані щодо якісного й кількісного складу ЛП, екстрагованих із гомогенату тканин шлунка та слизової оболонки тонкого відділу кишечника здорових і хворих на експериментальну диспепсію мишей. Встановлено, що якісний склад ліпідів цих органів у мишей обох груп був однаковий. Проте за кількісним складом ліпідів між ними була істотна різниця. Вміст загальних ліпідів (ЗЛП) у шлунку та тонкому відділі кишечника мишей, хворих на диспепсію, порівняно з контролем зменшувався в середньому в 2 рази за рахунок значного зниження рівня усіх ліпідних фракцій.

У шлунку та тонкому відділі кишечника в хворих на диспепсію тварин вміст ФЛ зменшується у 2 рази, що пояснюється дифузним пошкодженням гастро- та ентероцитів, передусім, їхніх мембран та внутрішньоклітинних компонентів, основною структурною одиницею яких є ФЛ та холестеролу (ХС) [47, 48].

Істотніше зменшення вмісту ВХС та ЕХС у мишей, хворих на диспепсію, у 4,0 і 3,0 рази відповідно відмічалось в тонкому відділі кишечника, а у шлунку – в 2,3 та 2,4 рази відповідно. Це, можливо, пов'язано з порушенням у хворих тварин ендogenous синтезу ХС, що відбувається в тонкому відділі кишечника, та пояснюється катарально-геморагічним запаленням останнього при розвитку диспепсії. При цьому рівень загального холестеролу (ЗХС) у мишей дослідної групи відповідно знизився у тонкому відділі кишечника в 3,6 рази, а в шлунку – у 2,4 рази порівняно з контролем. Зниження величини цих показників також може бути пов'язано з порушенням екзогенного надходження ХС в організм хворих тварин.

Таблиця 3.7

Зміни ліпідного складу шлунка й тонкого відділу кишечника в лабораторних мишей при гострому перебігу експериментальної диспепсії, мг % (M ± m, n = 8)

Показник	Шлунок		Тонкий відділ кишечника	
	контроль	модель диспепсії	контроль	модель диспепсії
Загальні ліпіди	3992,9±43,3	2064,5±71,7	3725,3±101,7	1811,3±68,7
Фосфоліпіди	2925,2±44,6	1471,0±63,0	2475,0±120,6	1273,9±92,7
Загальний холестерол	310,8±11,4	131,4±5,5	337,4±14,3	93,4±13,4
Вільний холестерол	244,2±13,7	103,2±5,0	263,5±14,9	67,7±13,6
Естерифікований холестерол	66,6±6,6	28,1±1,8*	73,9±5,5	25,7±3,6
Вільні жирні кислоти	52,8±4,9	21,1±3,8*	70,9±5,9	33,2±2,5*
Триацилгліцери	703,9±16,7	440,9±24,1	842,0±35,1	410,8±16,1

Рівень ВЖК і ТАГ у шлунку та тонкому відділі кишечника в мишей з експериментальною диспепсією знижувався майже однаково – відповідно у 2,3 та 1,8 раза порівняно зі значеннями у контрольній групі тварин. Зазначені зміни, можливо, пояснюються інтенсивним окисненням ВЖК і ЖК-ланцюгів ТАГ у тканинах шлунка і тонкого відділу кишечника, що підтримує енергетичний баланс в організмі хворих тварин.

У табл. 3.8 наведено дані щодо якісного складу та кількісного вмісту ліпідів, екстрагованих із печінки здорових і хворих на гостру форму експериментальної диспепсії мишей.

Таблиця 3.8

Зміни ліпідного складу печінки у лабораторних мишей при гострому перебігу експериментальної диспепсії, мг % (M ± m, n = 8)

Показник	Контроль	Модель диспепсії
Загальні ліпіди	4739,1±60,7	1913,8±44,2
Фосфоліпіди	3345,4±46,6	1052,9±49,6
Загальний холестерол	467,5±3,7	225,4±10,6
Вільний холестерол	297,7±4,6	134,4±8,2
Естерифікований холестерол	169,8±4,8	91,0±6,7
Вільні жирні кислоти	68,1±6,4	33,4±4,4*
Триацилгліцероли	858,0±30,5	602,1±13,4

За допомогою хроматографічного методу дослідження в печінці дослідних мишей було ідентифіковано 5 фракцій ліпідів (табл. 3.8). Вміст ЗЛП відзначився істотним зменшенням у тварин з експериментально відтвореною диспепсією (в 2,5 раза) порівняно з тваринами контрольної групи. У мишей, хворих на диспепсію, у печінці виявлено зменшення вмісту ФЛ у 3,2 раза, ВХС – у 2,3 і ЕХС – у 2,0 рази. При цьому вміст ЗХС

зменшувався у 2,1 раза порівняно з контролем. Рівень ВЖК у печінці мишей, хворих на диспепсію, знижувався в 2,0 рази, а ТАГ – у 1,5 порівняно зі значеннями в контрольній групі.

Різде зменшення вмісту ЗЛП та окремих фракцій у печінці мишей, хворих на диспепсію, ймовірно, пов'язано з недостатнім надходженням екзогенних ліпідів і розладами їхнього ендogenous синтезу передусім у печінці. Продукти гниття, що утворюються в кишечнику, всмоктуючись у кров, викликають токсичне ураження печінки та її запалення, що супроводжується інтенсивним цитолізом і дистрофічними змінами гепатоцитів. До зниження вмісту ліпідів у печінці призводить також посилене ПОЛ мембран гепатоцитів, які на 60 % і більше складаються з ФЛ.

У табл. 3.9 наведено дані якісного та кількісного складу ЛП-спектра серця здорових і хворих на експериментальну диспепсію мишей. Відмінностей щодо якісного складу ліпідів у серці дослідних мишей не спостерігалось. Проте, у гомогенаті з тканин серця хворих на диспепсію мишей встановлено значні кількісні зміни досліджених ліпідних фракцій, що виявляється в їхньому істотному зменшенні порівняно з контролем.

Таблиця 3.9

Зміни ліпідного складу серця у лабораторних мишей при гострому перебігу експериментальної диспепсії, мг % (M ± m, n = 8)

Показник	Контроль	Модель диспепсії
Загальні ліпіди	2553,4±86,6	1353,8±65,0
Фосфоліпіди	1760,0±89,1	845,7±51,9
Загальний холестерол	260,6±9,2	223,1±37,1
Вільний холестерол	187,9±5,4	114,5±6,6
Естерифікований холестерол	72,6±3,9	36,9±3,7*
Вільні жирні кислоти	57,9±5,8	21,8±3,7*
Триацилгліцероли	474,8±19,6	334,8±16,2*

Рівень ЗЛП у хворих на диспепсію мишей, порівняно із контрольними, зазнавав зниження в 1,8 раза. У серці мишей, хворих на диспепсію, знижувався рівень ФЛ та ЕХС (відповідно у 2,0 рази), а вміст ВХС та ТАГ – в 1,5 раза порівняно з контролем.

У серці хворих на диспепсію мишей найбільш вираженим було зниження вмісту ВЖК у 2,6 раза порівняно з контролем.

Зменшення вмісту ліпідів у серці мишей, хворих на диспепсію, пояснюється інтенсивним використанням ліпідних запасів при розладах їхнього екзо- та ендogenous надходження. Крім того зменшення вмісту ліпідів може відбуватись внаслідок руйнування мембран кардіоміоцитів під впливом токсинів, які всмоктуються в кров із кишечника.

У табл. 3.10 представлені дані щодо кількісного та якісного складу ЛП-спектра нирок у дослідних мишей.

Таблиця 3.10

Зміни ліпідного складу нирок у лабораторних мишей за гострого перебігу експериментальної диспепсії, мг % (M ± m, n = 8)

Показник	Контроль	Модель диспепсії
Загальні ліпіди	5604,4±54,2	3711,6±48,5
Фосфоліпіди	3866,4±29,3	2369,5±40,6
Загальний холестерол	653,5±13,6	396,6±9,4*
Вільний холестерол	482,7±14,6	298,2±9,1*
Естерифікований холестерол	170,8±3,4	98,4±4,8*
Вільні жирні кислоти	80,0±4,2	39,46±3,4
Триацилгліцероли	1004,6±51,2	905,9±4,6

За допомогою методу тонкошарової хроматографії було ідентифіковано 5 фракцій ліпідів у нирках дослідних мишей обох груп.

Рівень ліпідів у хворих тварин значно відрізнявся порівняно з контролем. Вміст ЗЛП у хворих на диспепсію мишей зменшувався в 1,5 раза порівняно з його значеннями у мишей контрольної групи. При цьому було відмічено схожу тенденцію щодо зменшення вмісту ФЛ, ХС (вільного та естерифікованого) і ТАГ відповідно в 1,6 раза порівняно з контрольною групою тварин. Найбільш виражене зниження рівня серед усіх досліджених фракцій ліпідів у нирках хворих тварин доводилось на ВЖК, а саме – у 2,0 рази.

Схожі зміни щодо кількісного перерозподілу ліпідів було відмічено в головному мозку та легенях мишей при експериментальній диспепсії. При цьому спостерігалось зменшення рівня ЗЛП і окремих ліпідних фракцій у 1,5 раза.

У табл. 3.11 і 3.12 наведено дані щодо якісного складу та вмісту ліпідів, екстрагованих із гомогенатів головного мозку й легень здорових і хворих на експериментальну диспепсію мишей.

Таблиця 3.11

Зміни ліпідного складу головного мозку в лабораторних мишей при гострому перебігу експериментальної диспепсії, мг % (M ± m, n = 8)

Показник	Контроль	Модель диспепсії
Загальні ліпіди	5104,9±168,1	3447,6±25,3
Фосфоліпіди	3688,1±175,3	2298,4±30,1
Загальний холестерол	765,6±3,4	584,3±4,1
Вільний холестерол	680,8±5,5	513,4±4,5
Естерифікований холестерол	84,8±7,1	70,8±2,0
Вільні жирні кислоти	73,9±6,2	55,2±5,8
Триацилгліцероли	577,2±21,6	509,6±7,9*

У дослідних мишей обох груп було ідентифіковано 5 фракцій ліпідів. Рівень ліпідів у головному мозку та в легенях хворих тварин значно відрізнявся порівняно з контролем.

Таблиця 3.12

Зміни ліпідного складу легень у лабораторних мишей при гострому перебігу експериментальної диспепсії, мг % (M ± m, n = 8)

Показник	Контроль	Модель диспепсії
Загальні ліпіди	3842,9±40,1	3202,5±71,1
Фосфоліпіди	2831,6±28,4	2418,1±60,6*
Загальний холестерол	365,2±7,8	335,4±9,5*
Вільний холестерол	247,2±6,5	235,5±6,8
Естерифікований холестерол	118,1±2,7	99,9±3,5*
Вільні жирні кислоти	57,8±6,7	43,8±2,7
Триацилгліцероли	588,2±9,2	405,1±16,9

Зменшення вмісту ліпідних компонентів у нирках, головному мозку та легенях хворих мишей пояснюється аліментарним чинником і змінами в їхньому ендогенному синтезі при розвитку патології. На зазначені тенденції значно впливає й руйнування клітинних мембран при дії на них токсичних речовин, що утворюються у кишечнику в процесі гниття поживних речовин корму та внаслідок високої інтенсивності пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ) у цих органах.

Кількісне зменшення ліпідного компоненту в досліджених тканинах організму мишей, хворих на диспепсію, можна пояснити також і руйнівним впливом на мембрани клітин кетонових тіл, які утворюються в значних кількостях при розладах їхнього окиснення в циклі трикарбонових кислот,

що пов'язано з гальмуванням субстратного окиснення ендогенних вуглеводів внаслідок їхнього дефіциту. Останнє пояснюється зниженням апетиту в хворих тварин і запальними процесами в шлунку та кишечнику.

3.4. Ліпідний склад плазми крові та внутрішніх органів при застосуванні засобів репаративної терапії на основі фосфоліпідів різного походження

Для проведення експерименту було сформовано чотири дослідні групи мишей лінії СВА, у яких викликали гостру форму диспепсії згідно з попередньою схемою моделі. До I групи входили інтактні тварини (контроль); тваринам II групи впродовж 30-ти діб після захворювання на диспепсію не надавали терапевтичної допомоги; до III групи входили хворі на диспепсію тварини, які впродовж 30-ти діб отримували препарат есенціале-форте на основі ФЛ сої; до IV групи входили хворі тварини, які впродовж 30-ти діб отримували ліпосомальну форму БАД «FLP-MD» репаративної дії на основі ФЛ молока.

Після моделювання стану диспепсії у тварин відмічали малорухомість, пригніченість, виснаження та втрату апетиту, калові маси були рідкої консистенції.

У II дослідній групі за умов відсутності лікування впродовж усього періоду спостереження тварини були малорухомі, пригнічені, апетит та рівень споживання корму після захворювання значно знижувалися і відновлювалися до контрольного рівня лише на 22–25-ту добу експерименту.

У III дослідній групі хворим на експериментальну диспепсію тваринам призначали препарат есенціале-форте. Вже на другу добу рівень споживання корму відповідав такому як у контрольних тварин, а на четверту–п'яту добу після початку лікування відмічалось покращення клінічного стану дослідних мишей. Рухова активність у цих тварин відновлювалася на 10–12-ту добу експерименту. При цьому їхня поведінка не відрізнялася від поведінки інтактних мишей. Приріст маси тіла у мишей III групи відмічався на 13–17-ту добу від початку лікування.

У IV дослідній групі тваринам призначали ліпосомальну форму БАД «FLP-MD» і вже на третю добу після початку лікування відмічалось значне покращення їхнього клінічного стану: вони були більш жваві, починали активно пити воду та з'являвся апетит. На 8–10-ту добу поведінка дослідних тварин не відрізнялася від інтактних мишей. Збільшення маси тіла мишей відмічалось після 7–10-ї доби від початку лікування.

Згідно із даними, наведеними у табл. 3.13, високий рівень летальності мишей було відмічено в II групі (75 %), при лікуванні препаратом есенціале-форте (III група) він знижувався до 50 %, а при застосуванні ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» (IV група) – до 13 %.

Таблиця 3.13

Летальність мишей у дослідних групах

Група мишей	Кількість живих мишей, гол.				
	10-та доба	11-та доба	12-та доба	13-та доба	14-та доба
I (контроль)	8	8	8	8	8
II	5	4	2	2	2
III	6	5	4	4	4
IV	8	7	7	7	7

Згідно даних, наведених у табл. 3.14, відновлення апетиту та об'єму спожитого корму в мишей впродовж усього періоду спостережень у контрольній і дослідних групах залежали від проведеного лікування. Так, у тварин II дослідної групи рівень споживання корму в перші дні після захворювання значно знижувався і почав відновлюватись лише з 22-ї доби експерименту і в подальшому не відрізнявся від контрольного. У мишей III та IV груп вже на другу добу від початку лікування рівень споживання корму повертався до контрольного об'єму.

Таблиця 3.14

**Середня кількість корму (г), спожитого мишами, за одну добу
(із розрахунку на одну тварину за період досліду)**

Група мишей	Споживання корму, г				
	2-га доба	9-та доба	19-та доба	22-га доба	30-та доба
I (контроль)	5,70	6,91	7,70	8,90	5,24
II	6,01	1,70	5,16	5,90	6,14
III	6,87	4,84	7,00	7,21	6,48
IV	5,47	4,14	7,23	6,45	6,90

Динаміка змін маси тіла мишей у дослідних групах наводиться в табл. 3.15.

Таблиця 3.15

Зміни маси тіла дослідних мишей (г) за період експерименту

Група мишей	Маса тіла, г				
	2-га доба	7-ма доба	13-та доба	20-та доба	30-та доба
I (контроль)	17,80±0,90	19,50±0,80	20,05±0,90	21,60±0,99	23,07±1,08
II	21,70±0,50	22,0±0,70	-	-	-
III	20,27±0,80	21,70±0,39	23,10±0,40	22,40±0,0*	23,00±0,0*
IV	19,10±0,40	22,30±1,30*	21,97±0,80*	22,20±0,60*	22,20±0,38*

П р и м і т к а. * – $p < 0,05$, різниця вірогідна порівняно з вихідними даними на другу добу досліду в розрізі відповідних груп.

Згідно отриманих даних при лікуванні мишей IV групи ліпосомальною формою БАД «FLP-MD» відмічалось вірогідне збільшення

маси тіла після 7-ї доби від початку лікування. У мишей III групи приріст маси тіла спостерігався лише на 13-ту добу лікування.

Дані клінічних обстежень дослідних мишей вказують, що відтворена форма диспепсії супроводжується високим рівнем летальності тварин у дослідних групах. При введенні препарату есенціале-форте хворим тваринам, знижується рівень летальних випадків на 25 % порівняно з мишами, які не отримували лікування, а при введенні тваринам у стані експериментальної диспепсії ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» відмічалось зменшення випадків їхньої летальності на 62 %, порівняно з мишами без лікування, та на 37 % порівняно з мишами III групи. При проведенні корекції розладів функціонального стану органів травлення у хворих на диспепсію мишей шляхом застосування засобів репаративної терапії на основі ФЛ різного походження у тварин стимулюється приріст маси тіла з інволюцією ознак ентеропатології майже за однаковий проміжок часу.

При проведенні ліпідологічних досліджень на вміст і якісний склад ЛПП і ФЛ у плазмі крові, серці, печінці, легенях і нирках дослідних тварин було виявлено значні відмінності в їхньому кількісному складі.

У табл. 3.16 наведено дані щодо якісних і кількісних характеристик ЛПП- та ФЛ-складу плазми крові дослідних мишей. За допомогою хроматографічного методу було ідентифіковано 5 фракцій ЗЛП та 8 фракцій ФЛ, якісний склад яких не відрізнявся від мишей контрольної групи.

Із табл. 3.16 видно, що після 30-добової самореабілітації в плазмі крові мишей II групи вірогідно зменшується, порівняно з I групою, вміст ЗЛП на 20 %, що, можливо, зумовлено недостатнім їхнім надходженням до організму з кормом і порушенням процесів травлення та всмоктування поживних речовин у шлунку й кишечнику.

Водночас у плазмі крові дослідних мишей II групи (табл. 3.16) порівняно з контролем вірогідно зменшується вміст усіх досліджених ліпідних фракцій: ВХС, ЕХС, ВЖК, ТАГ та ФЛ – відповідно на 19 %, 39, 15, 18 та 13 %.

Зазначені зміни в ЛПП-спектрі плазми крові пов'язані як із розладами екзогенного надходження ліпідів до організму, так й їхнього ендogenous синтезу при патологічному ураженні тканин і органів під час диспепсії.

Таблиця 3.16

**Ліпідний і фосфоліпідний склад плазми крові у дослідних мишей,
мг % (M ± m, n = 8)**

Показник	Група мишей			
	I (контроль)	II	III	IV
	<i>Фракції ліпідів</i>			
ЗЛП	376,7±5,6	300,2±6,9	396,5±6,8	375,7±13,8**
ЗХС	151,7±3,0	106,0±5,4	177,5±3,5*	152,2±7,4**
ВХС	68,9±4,1	55,9±3,1*	117,2±7,1*	70,8±6,6
ЕХС	82,7±3,5	50,1±2,4	60,3±6,1*	81,3±5,2**
ВЖК	20,2±1,7	17,1±0,6	15,8±1,3	17,7±0,9
ТАГ	31,9±3,8	26,2±1,3	54,3±6,6*,**	32,9±3,9
ФЛ	172,8±4,6	150,9±0,8*	156,9±4,1*	192,9±8,8**
<i>Індивідуальні фосфоліпіди</i>				
ФЕ	29,4±0,7	17,9±0,7	29,7±1,4	36,6±2,9*,**
ФХ	46,6±1,2	36,5±1,0*	31,5±1,6**	56,7±3,3*,**
СМ	24,2±0,6	15,9±0,1	19,3±0,7*,**	22,3±2,1**
ФС	17,3±0,4	13,2±0,2	18,2±0,7**	24,2±1,8*,**
ФІ	12,1±0,3	7,8±0,4	15,1±0,8*	15,4±1,4*,**
ЛФІ	10,4±0,3	18,6±0,4	15,4±0,7*,**	14,9±1,2*,**
ЛФХ	24,2±0,6	28,0±0,04*	24,3±1,9	13,9±0,8
ФК	8,6±0,2	6,1±0,1	3,9±0,7*,**	9,3±1,4

Примітка. Тут і далі у табл. 3.17–3.20 * p<0,05 різниця вірогідна порівняно з мишами I групи (контроль); ** p<0,05 різниця вірогідна порівняно з мишами II групи.

У плазмі крові дослідних мишей II групи, порівняно з I (контроль), суттєво знижується також вміст ФЛ фракцій: фосфатидилетаноламіну (ФЕ), ФХ, СМ, ФС та фосфатидилінозитулу (ФІ) – відповідно на 39 %, 22, 34, 24 та 36 %, на фоні значного підвищення рівня лізоформ ФЛ: лізофосфатидилінозитулу (ЛФІ) та лізофосфатидилхоліну (ЛФХ) – відповідно на 43 та 16 %. Це є несприятливим показником у період реабілітації, бо останні гальмують

репаративні процеси в уражених органах, пошкоджуючи їх ще більше. Підвищення вмісту лізоформ ФЛ, можливо, зумовлено підвищеною руйнацією клітинних елементів крові й клітин інших органів при розвитку диспепсії та при їхньому зниженому використанні на ендogenousні синтетичні процеси.

У цей період у мишей III групи порівняно з I групою підвищується рівень ЗЛП (на 8 %), що зумовлено вірогідним підвищенням вмісту в плазмі крові ЗХС і його фракцій, а також ТАГ відповідно – на 17 і 22 % при одночасному зменшенні рівня у плазмі крові ВЖК на 22 % і ФЛ на 9 %. Накопичення ХС у плазмі крові цих мишей може бути спричинено розладами у регуляторній здатності печінки підтримувати гомеостаз внутрішнього середовища організму в результаті її токсичного ураження. При цьому порушуються процеси естерифікації внаслідок зниження ферментативної активності печінки та порушення її жовчовидільної функції. Це типова картина для патології подібного генезу, що свідчить про наявні розлади обміну ліпідів в організмі мишей навіть через 3 тижні після їхнього видужування. Водночас, на нашу думку, така ситуація також пов'язана із розладами у кооперативній регуляції причетних до регуляції обміну ліпідів окрім печінки таких органів, як кишечник і нирки. Поряд із цим, у плазмі крові мишей III групи вміст ФЕ та ЛФХ відповідає рівню I групи, а вміст ФС, ФІ та ЛФІ підвищується (відповідно на 5 %, 25 та 40 %). На нашу думку, це пов'язане з повільним перебігом відновлюваних процесів в ушкоджених органах, що підтверджується вірогідним зниженням умісту ФХ (на 32 %) та СМ (на 20 %). Дефіцитний рівень останніх може негативно вплинути на відновлення метаболічного статусу та структурно-функціонального стану ушкоджених органів.

І навпаки, у мишей IV групи, порівняно з контрольними, у плазмі крові відновлюється вміст ЗЛП і ЗХС (табл. 3.16). Рівень ТАГ перевищує контроль лише на 3 %, а ФЛ – на 12 %, що відбувається при одночасному зменшенні вмісту ВЖК на 12 %. Останнє, можливо, пов'язано з їхнім інтенсивним

використанням для біосинтезу ФЛ, що підтверджується їхнім вірогідним зростанням у плазмі крові тварин IV групи. Окрім того, високий рівень ФЛ у плазмі крові цих мишей пояснюється ефективним всмоктуванням у кишечнику екзогенних ФЛ ліпосомальної форми БАД «FLP-MD». Серед індивідуальних класів ФЛ у плазмі крові мишей IV групи вміст ФЕ, ФХ, ФС, ФІ та ЛФІ збільшується відповідно на 24 %, 22, 40, 27 та 13 % при збільшенні на 8 % рівня фосфатидної кислоти. Отримані результати свідчать про інтенсивне відновлення структурно-функціонального стану органів і тканин, ушкоджених при розвитку диспепсії.

У табл. 3.17 наведено дані щодо якісних і кількісних характеристик ЛП- та ФЛ-складу печінки у дослідних мишей. За допомогою методу хроматографічного дослідження було ідентифіковано 5 фракцій ЗЛП та 8 фракцій ФЛ, якісний склад яких не відрізнявся від мишей контрольної групи, а кількісний зазнавав суттєвих змін.

Відомо, що наступним пунктом надходження екзогенних і, частково, ендогенних ліпідів з кишечника (початковий пункт) є печінка – найбільша травна залоза організму, якій належить провідна роль в обміні ліпідів.

Із табл. 3.17 видно, що після 30-добової самореабілітації в печінці мишей II групи вірогідно зменшується, порівняно з I групою, вміст ЗЛП на 47 %, що, можливо, зумовлено їхнім недостатнім надходженням до організму з кормом і порушенням процесів травлення та всмоктування поживних речовин у шлунково-кишковому каналі.

За даними літератури [46], провідне значення щодо зниження вмісту ліпідів у печінці має також дискинезія, яка часто спостерігається в жовчовивідних шляхах під час захворювання тварин на диспепсію. Це підтверджується даними щодо ферментативної активності лужної фосфатази і γ -глутамілтранспептидази, а також високим рівнем загального й прямого білірубіну в плазмі їхньої крові. Водночас у печінці дослідних мишей II групи вірогідно зменшується, порівняно з контролем, уміст більшості фракцій ліпідів: ФЛ, ЕХС та ВХС, ВЖК і ТАГ – відповідно на 43 %, 66, 42, 39 та

43 %. Зазначені зміни в ліпідогамі печінки пов'язані як із розладами екзогенного надходження ліпідів до організму, так й ендогенного синтезу при патологічному ураженні тканин і органів при диспепсії, що супроводжується закономірними зменшеннями їхнього вмісту в печінці тварин [49]. У печінці дослідних мишей II групи (табл. 3.17) порівняно з I групою (контроль) суттєво знижується також вміст індивідуальних ФЛ: ФЕ, ФХ, СМ, ФС, ФІ, ЛФІ та ЛФХ – відповідно на 50 %, 56, 42, 27, 33, 18 та 34 %.

Таблиця 3.17

**Ліпідний і фосфоліпідний склад печінки у дослідних мишей,
мг % (M ± m, n = 8)**

Показ- ник	Група мишей			
	I (контроль)	II	III	IV
	<i>Фракції ліпідів</i>			
ЗЛП	4840,7±119,2	2547,6±184,3	3829,4±168,9*,**	5400,5±105,9*
ЗХС	454,2±17,0	225,6±5,6	324,6±9,7*	525,1±12,1*
ВХС	294,2±8,3	170,5±8,5	249,9±11,2*	353,3±9,1*
ЕХС	160,0±8,7	55,1±4,5	74,7±6,6**	171,6±2,8
ВЖК	64,4±3,7	39,1±6,5*	41,8±6,2*	54,8±2,1
ТАГ	866,8±38,5	492,7±37,5*	523,5±34,5*	1020,9±20,0*
ФЛ	3455,2±60,2	1978,4±69,8	2939,5±127,3*,**	3799,8±60,2*
<i>Індивідуальні фосфоліпіди</i>				
ФЕ	678,6±70,2	340,5±9,6*	668,7±22,4	806,8±22,2
ФХ	869,6±156,0	386,5±11,4*	708,9±13,3	909,0±27,0
СМ	322,3±22,2	187,1±9,6*	369,9±18,2**	337,5±12,6
ФС	367,3±25,2	266,8±5,4*	312,7±17,5*	429,9±12,6
ФІ	295,5±14,4	199,4±9,6*	359,1±35,0**	305,5±10,8
ЛФІ	243,2±12,0	199,4±9,6*	281,7±2,6	215,5±13,2
ЛФХ	316,2±13,2	208,6±11,4*	292,5±23,1*	358,4±9,6
ФК	362,4±21,0	190,2±15,0*	304,9±11,2*,**	437,3±7,2*

Фосфоліпіди зазначених класів домінують у клітинних мембранах, тому при диспепсії, яка супроводжується структурно-функціональними змінами клітинних мембран уражених органів, передусім плазмолемі ентероцитів і гепатоцитів, кількісні характеристики усіх фракцій ФЛ знижуються. Це свідчить про глибокі пошкодження зовнішнього і внутрішнього шарів мембран гепатоцитів. Фосфатидна кислота є проміжним продуктом при біосинтезі ФЛ [50]. Тому зниження її рівня у печінці дослідних мишей II групи (на 48 %) порівняно з тваринами I групи вказує на уповільнення ендогенного синтезу ФЛ в ендоплазматичному гладкому ретикулумі гепатоцитів під дією патологічних факторів.

Після 30-добового введення хворим на диспепсію мишам препарату есенціале-форте в гомогенаті печінки дослідних тварин III групи відмічається також зниження вмісту ЗЛП на 21 % порівняно з мишами I групи. Водночас у печінці дослідних мишей III групи знижується і вміст усіх індивідуальних фракцій ліпідів: ФЛ, ЕХС та ВХС, ВЖК і ТАГ відповідно на 15 %, 53, 15, 35 та 40 % порівняно з мишами I групи. Проте порівнюючи дані щодо вмісту фракцій ліпідів у печінці тварин III групи з кількісними характеристиками у мишей II групи помітно, що ці показники суттєво підвищуються. На нашу думку, це пов'язано з покращенням апетиту, позитивним впливом препарату на процеси травлення і всмоктування поживних речовин у шлунково-кишковому каналі хворих мишей. Порівнюючи ФЛ-спектр печінки дослідних мишей III групи з мишами I групи (контроль), було виявлено зниження вмісту наступних фракцій: ФЕ, ФХ, ФС та ЛФХ на 2 %, 18, 15 та 7 % на фоні кількісного збільшення фракцій: СМ, ФІ та ЛФІ – відповідно на 15 %, 22 і 16 %. Відомо [51], що ФХ і СМ (нейтральні за зарядом) локалізуються переважно в зовнішньому ліпідному шарі цитоплазматичної мембрани, тоді як ФЕ та ФС – у внутрішньому. У клітинах ссавців, крім синтезу *de novo*, відбувається їхнє взаємоперетворення: $ФС \rightarrow ФЕ$ і $ФЕ \rightarrow ФХ$, що, очевидно, пов'язано із необхідністю підтримання достатнього рівня забезпечення тканин дефіцитними класами ФЛ і є особливо важливим при розвитку

патології. У нашому випадку такі зміни, можливо, зумовлені розвитком компенсаторних процесів в організмі перехворілих тварин і стосуються, передусім, відновлення ФЛ-організації зовнішнього шару клітинних мембран гепатоцитів. Відомо [52, 53], що ФЛ у складі препарату ессенціале-форте сприяють прискоренню регенерації гепатоцитів, нормалізують процеси метаболізму в печінці, що підтверджується зменшенням у плазмі крові рівня ферментів, індикаторних щодо функціонального стану печінки. Крім того, при їхньому застосуванні відмічається уповільнення інтенсивності ПОЛ, що зменшує ступінь ушкодження клітинних мембран. Зниження вмісту фосфатидної кислоти (ФК) у печінці мишей III групи на 16 %, порівняно з мишами I групи, свідчить, на нашу думку, про інтенсивне її використання для ендogenous синтезу ФЛ в ендоплазматичному гладкому ретикулі гепатоцитів.

Ліпідний спектр печінки мишей IV групи (табл. 3.17), які отримували ліпосомальну форму БАД «FLP-MD», істотно відрізняється значним збільшенням умісту всіх фракцій ліпідів порівняно з I групою тварин. Так, у дослідних тварин IV групи підвищується рівень ЗХС (за рахунок фракції ВХС), ФЛ (майже всі фракції) та ТАГ – відповідно на 16 %, 10 та 18 % при одночасному зниженні вмісту ВЖК на 15 %, порівняно з мишами I групи. Можливо це є наслідком ефективного всмоктування екзогенних ліпідів біодобавки у шлунково-кишковому каналі хворих на диспепсію мишей та інтенсивного їхнього ресинтезу в епітелії слизової оболонки кишечника й паренхімі печінки.

Особливістю кількісних характеристик ФЛ-спектра печінки мишей IV групи (табл. 3.17), порівняно з групою I, є підвищення вмісту ФЕ, ФХ, СМ, ФС, ФІ та ЛФХ відповідно на 19 %, 5, 5, 17, 3 та 13 % при одночасному зниженні рівня ЛФІ (на 11 %). Істотні кількісні зміни у ФЛ-спектрі печінки дослідних мишей IV групи, ймовірно, спричинені інтенсивним утворенням ФЛ у кишечнику і більш швидким відновленням процесів їхнього засвоєння та надходження до цієї травної залози, а також за рахунок підвищеного

біосинтезу ФЛ у гепатоцитах, що підтверджується збільшенням вмісту ФК на 19 % у печінці дослідних мишей IV групи порівняно з контролем.

У табл. 3.18 наведені дані щодо якісного і кількісного складу ЛП- та ФЛ-спектрів паренхіми нирок у дослідних мишей I–IV груп.

Таблиця 3.18

Ліпідний і фосфоліпідний склад паренхіми нирок у дослідних мишей, мг % (M ± m, n = 8)

Показ- ник	Група мишей			
	I (контроль)	II	III	IV
	<i>Фракції ліпідів</i>			
ЗЛП	5312,9±91,6	4358,0±74,0*	4279,4±143,4*	5433,9±105,8
ЗХС	602,5±25,8	390,5±2,0	390,6±24,1*	546,0±20,2
ВХС	440,7±26,7	303,6±5,6*	301,9±20,0*	376,1±17,8**
ЕХС	161,7±4,9	86,9±3,5	88,7±4,1	169,8±6,8
ВЖК	65,5±7,8	46,6±2,1*	56,9±2,6**	81,0±5,4**
ТАГ	897,1±90,4	606,8±9,0*	713,7±13,0**	1037,9±39,2
ФЛ	3747,8±76,3	3314,1±78,9*	3118,2±117,8*	3768,9±57,5**
<i>Індивідуальні фосфоліпіди</i>				
ФЕ	682,6±45,6	546,6±6,8	471,3±12,8*	688,0±30,6
ФХ	854,0±89,6	628,6±42,2*	571,1±61,0*	773,2±19,5
СМ	407,6±33,6	382,6±16,3*	386,9±19,0*,**	420,6±14,4
ФС	370,4±24,8	430,5±12,2*	314,9±19,0*	415,5±24,6**
ФІ	304,1±12,0	314,3±8,2	298,4±30,0*	381,5±16,1*
ЛФІ	286,3±19,2	341,6±42,2*	331,4±29,0	330,4±20,4**
ЛФХ	449,6±36,8	341,6±34,0*	395,2±35,0*,**	328,7±19,5*,**
ФК	417,3±38,4	327,9±50,3*	349,9±25,0*	430,8±10,2**

Дефіцит ЗЛП у паренхімі нирок є характерним і для дослідних мишей II групи (табл. 3.18), порівняно з I групою. Їхній вміст зменшується на 18 %. Встановлено вірогідне зниження рівня ЗХС (на 35 %), а у розрізі його

фракцій це зниження становило: вільного – на 31 % та естерифікованого – на 45 %. Відмічалось значне зниження вмісту ВЖК (на 29 %), ТАГ (на 32) і ЗФЛ (на 12 %) порівняно з I (контроль) групою. У нирках тварин II групи при зниженому вмісті ЗФЛ водночас зростає рівень окремих фракцій: ФС (на 16 %), ФІ (на 3) та ЛФІ (на 19 %), при одночасному значному зниженні – ФЕ (на 20 %), ФХ (на 26), СМ (на 6), ЛФХ (на 24) і ФК (на 21 %) порівняно з I групою тварин. Такі значні зміни у ЛП- та ФЛ-спектрах нирок у мишей II групи, можливо, пов'язані зі структурними змінами комплексу мембран, що відображає процеси мембранодеструкції в нирках [54] під час самореабілітації дослідних мишей II групи.

У гомогенаті нирок мишей III дослідної групи (табл. 3.18), порівняно з I групою, спостерігалось зниження вмісту ЗЛП (на 19 %) та всіх його фракцій: ВХС, ЕХС, ВЖК, ТАГ та ФЛ – відповідно на 31 %, 45, 13, 20 та 17 %. Серед основних класів ФЛ, вміст яких зазнає вірогідного зниження, слід відмітити ФЕ (на 31 %) і ФХ (на 33 %). Необхідно зазначити, що ці ФЛ є основними структурними компонентами зовнішнього шару цитоплазматичної мембрани нефроцитів, тому зазначені тенденції можуть негативно позначитись на структурі клітинних мембран. Знижується також вміст СМ (на 5 %), ФС (на 15), ФІ (на 2), ЛФХ (на 12) і ФК (на 16 %) при одночасному підвищенні вмісту ЛФІ (на 17 %), що негативно характеризує перебіг репаративних процесів в уражених тканинах нирок.

Вміст ліпідів у гомогенаті нирок мишей IV групи, порівняно з контролем, характеризується незначним збільшенням вмісту ЗЛП (на 2 %) за рахунок фракцій ЕХС, ВЖК і ТАГ, уміст яких підвищується відповідно на 5 %, 24 та 16 %. Залишається зниженим уміст ВХС (на 9 %), а рівень ЗФЛ відповідає такому в мишей контрольної групи. На рівні контрольних значень залишається вміст ФЕ, незначно підвищується рівень СМ (на 3 %), ФС (на 12), ФІ (на 25), ЛФІ (на 15) і ФК (на 3 %) при незначному зниженні ФХ (на 9 %) і його лізоформи (на 27 %), що є характерним для перебігу репаративних процесів [55].

У табл. 3.19 наведені дані щодо ЛП- і ФЛ-спектрів серця дослідних мишей I–IV груп.

Таблиця 3.19

**Ліпідний і фосfolіпідний склад серця у дослідних мишей, мг %
(M ± m, n = 8)**

Показник	Група мишей			
	I (контроль)	II	III	IV
	<i>Фракції ліпідів</i>			
ЗЛП	2544,7±86,1	2020,4±20,6*	2728,6±112,7**	3099,4±214,3**
ЗХС	265,8±11,2	195,6±3,0*	229,1±15,4	205,1±4,1*
ВХС	193,3±7,0	152,7±5,7*	187,2±11,5**	154,0±3,4*
ЕХС	70,5±4,2	42,9±2,7*	41,8±3,9*	51,0±2,5*
ВЖК	39,8±4,0	12,2±1,5*	41,9±4,9**	19,7±0,8*,**
ТАГ	439,6±28,4	340,0±58,1	403,1±59,3	359,7±37,1
ФЛ	1801,5±51,8	1491,6±42,0*	2054,5±103,2**	2454,3±177,6*,**
<i>Індивідуальні фосfolіпіди</i>				
ФЕ	350,8±13,6	291,3±7,2	422,3±25,8*,**	452,6±15,6
ФХ	381,6±24,0	329,4±9,0*	458,3±12,6*	459,7±15,0
СМ	191,6±12,0	120,3±1,2	170,2±8,4*,**	313,6±13,8
ФС	175,8±7,6	164,7±15,0*	175,1±8,4*	222,8±9,6**
ФІ	161,6±6,4	139,3±15,0*	186,3±10,2*,**	245,2±7,8**
ЛФІ	170,8±8,0	120,3±3,6	162,7±12,6*,**	196,9±13,8*,**
ЛФХ	200,0±10,8	180,5±5,4*	257,1±24,0**	328,9±15,6
ФК	169,1±11,6	145,7±11,4*	222,3±41,4	234,6±15,6**

Якісний склад ЛП- і ФЛ-спектрів серця у дослідних мишей II–IV груп, відповідає такому в тварин I групи (контроль), але їхні кількісні характеристики мають відмінності.

У серцевому м'язі дослідних мишей II групи (табл. 3.19) зменшується вміст ЗЛП (на 20 %) порівняно з таким у тварин I групи, а при дослідженні рівня ліпідів окремо за фракціями встановлено істотне зниження ВХС, ЕХС, ВЖК, ТАГ та ФЛ відповідно на 21 %, 39, 69, 23 і 17 %. Зниження кількісних характеристик спостерігали і серед фракцій ФЛ: ФЕ, ФХ, СМ, ФС, ФІ, ЛФІ та ЛФХ – відповідно на 17 %, 14, 37, 6, 14, 30 і 10 %. При цьому вміст ФК зменшується на 14 % порівняно з мишами I групи (контроль). Тенденція до зменшення вмісту ліпідів і ФЛ у серці перехворілих мишей цієї групи, можливо, пояснюється недостатнім їхнім надходженням до організму з кормом, внаслідок порушення процесів травлення і всмоктування поживних речовин у шлунково-кишковому каналі при дифузному ураженні останнього та розладами ендогенного синтезу ФЛ при патологічному ураженні кишечника та печінки. При недостатньому екзогенному надходженні ліпідів і ФЛ в організм тварин і пригніченні їхнього синтезу *de novo* можливе ушкодження системи репарації мембранних структур кардіоміоцитів [56].

У серцевому м'язі мишей III групи (табл. 3.19), порівняно з мишами I групи, було виявлено незначне збільшення вмісту ЗЛП (на 7 %) за рахунок фракцій ВЖК і ФЛ, рівень яких зростав відповідно на 5 і 15 %, на фоні зниження ТАГ, ВХС та ЕХС відповідно на 8 %, 3 і 41 %. Кількісні характеристики ФЛ-фракцій у мишей III групи відрізнялися підвищеним вмістом ФЕ, ФХ, ФІ та ЛФХ відповідно на 20 %, 20, 15 і 29 %, що відбувається на фоні зменшення рівня СМ та ЛФІ відповідно на 11 та 5 %, порівнюючи з результатами I групи. Важливо, що вміст ФС відповідає контрольному рівню, а вміст ФК перевищує його на 31 %. Відомо, що накопичення лізоформ ФЛ і ФК спостерігається при деградації ліпідного бішару мембрани під час ішемії [57, 58]. Водночас зменшення вмісту ХС у серцевому м'язі можна пов'язати з розвитком компенсаторних процесів у кардіоміоцитах, що спрямовано на зменшення мікрров'язкості ЛП бішару мембран, оскільки ХС зумовлює конденсуючий ефект ФЛ [56]. Значне підвищення вмісту ЛФХ у серцевому м'язі цих тварин на тлі зниження рівня

інших фракцій ліпідів і ФЛ може мати негативний вплив на структурну організацію сарколеми кардіоміоцитів, оскільки вони викликають в останніх накопичення йонів Кальцію та одночасно призводять до порушення біоелектричної активності в мембранах клітин [58].

У мишей IV групи (табл. 3.19) порівняно з контрольними виявлено зниження вмісту всіх ліпідних фракцій: ВХС, ЕХС, ВЖК та ТАГ відповідно на 20 %, 28, 50 і 18 %. На нашу думку, це може свідчити про їхнє активне використання для відновлення метаболічного статусу організму мишей після видужування та розвиток ефективних регенеративних процесів у пошкоджених тканинах організму. На тлі зниження вмісту загальних ліпідних фракцій значно підвищується рівень ФЛ фракцій: ФЕ – на 29 %, ФХ – на 20, СМ – на 64, ФС – на 27, ФІ – на 52, ЛФІ – на 15 і ЛФХ – на 64 %, а також підвищується рівень ФК на 39 % порівняно з I дослідною групою (контроль). Це вказує на відновлення у мишей під час реабілітаційного періоду пулу основних ФЛ фракцій, які інтенсивно використовуються в репаративних процесах.

Табл. 3.20 відображає дані щодо якісного і кількісного складу ЛП- і ФЛ-спектрів легень у дослідних мишей.

У гомогенаті легень мишей II групи, порівнюючи з контролем, було виявлено зниження вмісту як ЗЛП (на 9 %), так і окремих ліпідних фракцій: ЕХС (на 15 %), ВЖК (на 5), ТАГ (на 28) і ФЛ (на 8 %). Було відмічено підвищення рівня ЗХС на 7 %, що відбувалось за рахунок зростання вмісту ВХС (на 19 %). Рівень ЗФЛ у легенях мишей II групи незначно відрізняється від контрольної групи за рахунок підвищення вмісту декількох фракцій: ФІ – на 34 %, ЛФІ – на 28 та ЛФХ – на 3 %. Поряд з цим, уміст інших фракцій ФЛ був знижений: ФЕ – на 2 %, ФХ – на 30, СМ – на 18, ФС – на 3 і ФК – на 24 %.

Зазначені зміни у ЛП- і ФЛ-спектрах, на нашу думку, свідчать про значні ушкодження альвеолоцитів і про низьку інтенсивність регенеративних процесів, що, ймовірно, є наслідком їхнього недостатнього ендогенного

синтезу в тканинах організму та екзогенного надходження до паренхіми легень. Як зазначалось вище, підвищений вміст лізоформ ФЛ сприяє пошкодженню сарколеми альвеолоцитів, що гальмує репаративні процеси в легенях.

Таблиця 3.20

**Ліпідний і фосфоліпідний склад легень у дослідних мишей,
мг % (M ± m, n = 8)**

Показ- ник	Група мишей			
	I (контроль)	II	III	IV
	<i>Фракції ліпідів</i>			
ЗЛП	3685,6±94,2	3339,3±30,6	3118,9±121,9*	3397,7±64,7*
ЗХС	342,2±6,6	367,4±11,5	289,1±11,3*,**	320,8±9,9**
ВХС	227,1±6,4	269,2±8,1*	192,3±3,6*	234,3±7,3**
ЕХС	115,1±7,1	98,2±3,5	96,8±7,7	86,4±3,2*,**
ВЖК	51,5±3,4	48,6±1,6	26,1±2,4*	32,5±1,1*
ТАГ	538,4±17,1	387,6±30,4*	422,2±33,5*	437,7±10,8*
ФЛ	2753,6±87,7	2535,6±47,9	2381,6±97,2*	2606,8±59,1
	<i>Індивідуальні фосфоліпіди</i>			
ФЕ	509,7±35,0	499,1±12,0*	490,2±11,4	464,9±20,0
ФХ	678,3±96,0	474,2±78,0*	503,9±10,8*,**	554,4±31,5**
СМ	303,8±8,0	249,3±25,0	248,5±13,1*,**	330,7±12,5*
ФС	261,4±14,5	254,6±34,0*	228,0±5,7*,**	300,6±15,5*
ФІ	212,9±10,5	284,5±9,0	204,1±9,2*,**	205,2±13,0**
ЛФІ	190,8±12,0	243,6±22,0	178,9±10,3**	114,3±11,5**
ЛФХ	280,6±15,0	289,5±19,0	251,9±22,2**	238,3±10,0
ФК	315,9±28,0	239,6±37,0	275,9±11,4*,**	296,7±10,0

Так, у гомогенаті легень мишей III групи (табл. 3.20) порівняно з контролем було виявлено аналогічне зниження вмісту ЗЛП (на 15 %).

Вірогідно зменшується вміст більшості ЛП фракцій: ЗХС, ВЖК, ТАГ і ФЛ відповідно на 16 %, 49, 22 та 14 %. Водночас у мишей III групи зменшились кількісні характеристики окремих фракцій ФЛ: ФЕ, ФХ, СМ, ФС, ФІ, ЛФІ, ЛФХ і ФК відповідно на 4 %, 26, 18, 13, 4, 6, 10 та 10 %. Зазначені зміни вмісту ліпідів і ФЛ, можливо, зумовлені розвитком компенсаторних процесів в органах після видужування і стосуються, передусім, відновлення ФЛ організації зовнішнього шару мембран альвеолоцитів при недостатньому їхньому надходженні до легень.

За рівнем окремих фракцій ліпідів у паренхімі легень мишей IV групи (табл. 3.20) відмічаються істотні відмінності від їхніх значень у мишей I групи (контроль). Так, у цих тварин незначно знижується рівень ЗЛП (на 8 %), із них ЗХС – на 3 %, ВЖК – на 37, ТАГ – на 19 і ФЛ – на 5 %. У гомогенаті легень помітно змінюється також вміст ФЛ фракцій. Так, зростає вміст СМ та ФС відповідно на 9 та 15 % на тлі одночасного зниження рівня ФЕ, ФХ, ФІ, ЛФІ, ЛФХ і ФК відповідно на 8 %, 18, 4, 40, 15 та 6 %. На нашу думку, виявлені закономірності щодо кількісних змін ліпідів і ФЛ свідчать про їхнє інтенсивне використання для відновлення структурно-функціонального стану легень у дослідних мишей після видужування та ефективний перебіг регенеративних процесів в альвеолоцитах.

Отже, результати досліджень ЛП- та ФЛ-спектрів плазми крові, гомогенатів печінки, нирок, серця й легень свідчать про наявність порушень обміну ліпідів при експериментальному відтворенні гострої форми диспепсії у лабораторних мишей навіть на 30-ту добу після зникнення клінічних ознак захворювання. Це негативно впливає на репаративні процеси в уражених органах і тканинах. Введення дослідним мишам різних за походженням фосфоліпидовмісних препаратів забезпечує організм дефіцитними класами ФЛ, необхідних для відновлення мембранних структур клітин уражених органів. Але репаративна здатність цих препаратів значно відрізняється, що видно з ліпідогам досліджуваних тканин організму. При застосуванні хворим на диспепсію мишам препарату есенціале-форте відмічено, що

відновлення ЛП- і ФЛ-спектрів у досліджених тканинах і органах відбувається дещо повільніше, що пояснюється недостатнім відновленням структурно-функціонального стану зазначених органів. Водночас використання мишам, хворим на диспепсію, ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» на основі ФЛ молока, значно прискорює відновлення цих показників, що свідчить про інтенсивніший перебіг репаративних процесів в уражених тканинах, а, отже, про їхній позитивний вплив на обмін ліпідів в організмі.

Препарат есенціале-форте та ліпосомальна форма БАД «FLP-MD» по-різному впливають на ЛП- і ФЛ-спектри досліджуваних тканин організму, а, значить, і на репаративні процеси в уражених органах, що пов'язано з відмінностями походження ФЛ цих препаратів. Так, до складу препарату есенціале-форте входять ФЛ рослинного походження, невласиві для тваринного організму, які у своєму складі мають дві ненасичені ЖК. І навпаки, ліпосомальна форма БАД «FLP-MD» складається з ФЛ тваринного походження, виділених з маслянки, які властиві тваринному організму і є основними складовими ліпідного бішару клітинних мембран усіх органів і тканин. Це покращує їхнє засвоєння організмом хворих тварин, позитивно впливаючи на інтенсивність репаративних процесів в уражених клітинах та, в цілому, на обмін ліпідів.

3.5. Структура мембран облямівкових ентероцитів і гепатоцитів при експериментальній ентеропатології, способи коригування

У патогенезі запальних, дистрофічних та дегенеративних процесів за розвитку ентеропатології важливого значення набувають порушення структурно-функціонального стану клітинних мембран епітеліоцитів кишечника та печінки, що є наслідком посиленого пероксидного окиснення мембранних ліпідів та фосфоліпідного гідролізу, закономірно ускладнюючись розладами внутрішньоклітинного метаболізму [59].

Внаслідок дії на організм тварин несприятливих факторів зовнішнього і внутрішнього середовищ фосфоліпідні молекули, зазнаючи структурних змін, руйнуються. Дефіцит в тканинах загальних ліпідів та ФЛ уповільнює відновлення структури мембран, що призводить до різних функціональних порушень в уражених органах. Виникає питання щодо інтенсивності відновлення ліпідного складу органів, для яких є характерним ендогенний синтез та кумуляція екзогенних фосфоліпідів, особливо при застосуванні препаратів репаративної дії на їх основі.

Одним з методів дослідження структурно-функціональних змін клітинних мембран є метод флуоресцентних зондів, зокрема використання від'ємно зарядженого зонда 8-аніліно-1-нафталінсульфоната (АНС). При взаємодії з мембраною від'ємно заряджена молекула АНС локалізується на межі розділу мембрана – примембранні шари. Тому виявлені за допомогою АНС зміни характерні, в основному, для поверхневого мембранного шару [60].

Нами проведене порівняльне дослідження флуоресцентних характеристик АНС при його зв'язуванні з плазмолемою ентероцитів слизової оболонки порожньої кишки й гепатоцитів за умов експериментальної ентеропатології та застосування БАД «FLP-MD» на основі ФЛ молока і препарату есенціале-форте на основі ФЛ сої.

Дослідження проведено на лабораторних безпорідних щурах-самцях масою тіла 180–200 г, з яких формували 4 групи по 7 тварин у кожній: I – контрольні тварини; II – експериментальне відтворення у щурів ентеропатології з виразково-ерозійним процесом, ускладненим гепатитом (модель) [38]; III – відтворення у тварин моделі ентеропатології та їх лікування препаратом есенціале-форте; IV – відтворення у щурів моделі ентеропатології та корекція патологічних змін шляхом застосування ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» [61]. Для відтворення моделі ентеропатології, щурам II–IV груп упродовж 14 діб перорально вводили препарат диклофенак у дозі 12,5 мг/кг маси тіла, один раз на добу. Далі тварини II групи залишалися без лікування (самореабілітація); тваринам III групи перорально вводили препарат есенціале-форте в дозі 7,1 мг/кг маси тіла; щурам IV групи – перорально вводили 1% розчин фосфоліпидовмісної БАД «FLP-MD» в дозі 13,5 мг/кг маси тіла. Через 14 діб відтворення моделі (для II групи) чи через 30 діб лікування (для III та IV груп) щурів декапітували під етерним наркозом.

У дослідах використовували препарати апікальної мембрани (АМ) ентероцитів тонкої кишки – складова частина плазматичної мембрани ентероцитів, мікросомальні препарати (МК) гепатоцитів – як складова частина плазматичної мембрани гепатоцитів, внутрішньої мембрани мітохондрій гепатоцитів (СМЧП) та внутрішньої мембрани мітохондрій ентероцитів (СМЧЕ). Препарати МК гепатоцитів та СМЧП отримували згідно методики [62]. Препарати АМ ентероцитів слизової оболонки тонкої кишки отримували, згідно методики [63], а внутрішньої мембрани мітохондрій ентероцитів – субмітохондріальних частин (СМЧ), згідно методики [64], із незначними модифікаціями.

Оскільки, майже вся вимірювана флуоресценція АНС за умов дослідження зумовлена тільки флуоресценцією мембранозв'язаного зонду, це надає можливість за даними флуоресценції визначити параметри його зв'язування з мембраною: константу зв'язування ($K_{АНС}$) і число місць зв'язування ($N_{АНС}$). Параметр $N_{АНС}$ свідчить про максимальну концентрацію

зонду в мембрані за час її насичення зондом, а величина $K_{\text{АНС}}$ відображає зміни вільної енергії при переході 1 моля зонду з водної фази в мембрану [60].

Визначення параметрів зв'язування зонду з мембранними препаратами проводили за результатами титрування, згідно [60]: 1) мембранних препаратів (0,1 мг/мл) зондом (2–40 мкМ); 2) розчину зонду (5 мкМ) мембранними препаратами (0,025–0,30 мг/мл). Представлення даних у подвійних зворотних координатах дозволяє отримати прямолінійні залежності, а з отриманих графіків визначали параметри зв'язування зонду з мембранними препаратами ($K_{\text{АНС}}$ та $N_{\text{АНС}}$). Вимірювання проводили в середовищі, яке містило 0,1 М КСl, 5мМ Трис-НСl (рН 7,0 при 25 °С). Інтенсивність флуоресценції АНС реєстрували при $\lambda_{\text{зб}} = 370$ нм та $\lambda_{\text{фл}} = 480$ нм.

Для оцінки відстані між різними ділянками мембрани використовували метод індуктивно-резонансного перенесення енергії (ІРПЕ) з донора на акцептор. В якості донорно-акцепторних пар використовували: триптофан-АНС. Флуоресценцію оцінювали при $\lambda_{\text{зб}} - 295$ нм та $\lambda_{\text{фл}} - 340$ нм. Концентрація протеїну становила 0,1 мг/мл, титрування проводили зондом в концентраціях – 10–50 мкМ.

Усі флуоресцентні дослідження проводили на спектрофлуориметрі Shimadzu-RF510 (Японія) в кварцових односантиметрових кюветах при 25 °С.

Вимірювання та аналіз результатів проводили за групами: а) контроль (К); б) модель (М); в) БАД «FLP-MD» (БАД); г) препарат есенціале-форте (Е).

Відомо, що при взаємодії із біологічною мембраною від'ємно заряджена молекула АНС локалізується переважно у полярній області [60], утворюючи комплекси як з протеїновою, так і ліпідною компонентою мембрани [65]. У досліджах використовували препарати АМ ентероцитів тонкої кишки, МК мембрани гепатоцитів та препарати СМЧ мітохондрій, структурно-функціональні порушення яких суттєво впливають на функціонування ентероцитів та гепатоцитів. У результаті проведених

досліджень, в умовах моделі (М), виявлено зміни у параметрах зв'язування АНС з препаратами АМ (величини $K_{АНС}$ та $N_{АНС}$ зменшується в середньому на 53 і 23 %, відповідно). Інтенсивність флуоресценції АНС, зв'язаного з препаратами МК, в умовах моделі зменшується в середньому на 26 % відносно контролю. За цих умов величини, що характеризують параметри зв'язування АНС ($K_{АНС}$ та $N_{АНС}$) також зменшуються на 28 і 30 %, відповідно (табл. 3.21).

Таблиця 3.21

Спектральні характеристики флуоресцентного зонду АНС, зв'язаного з препаратами АМ (А) та МК (Б) ($M \pm m$, $n = 7$)

Умови досліджу		Інтенсивність F, від.од.	Константа зв'язування, $мкМ^{-1}$	Кількість центрів зв'язування, нмоль/мг протеїну
К	А	1,0	3,05±0,35	17,36±1,45
М	А	1,09±0,05	1,43±0,43*	11,85±1,42*
Б	А	0,85±0,03*	2,99±0,42	11,70±1,43*
Е	А	0,76±0,04*	2,88±0,35	10,13±1,35*
К	Б	1,0	2,61±0,37	25,83±1,35
М	Б	0,74±0,05*	1,87±0,41*	18,28±1,33*
Б	Б	0,96±0,03	2,68±0,40	17,45±1,32*
Е	Б	0,82±0,05*	2,49±0,35	13,03±1,35*

Примітка. Тут і далі: * – $p < 0,05$ у відношенні до контролю.

Поверхня плазматичної мембрани клітин характеризується значною гетерогенністю, що обумовлює зв'язування АНС із ділянками, які відрізняються за своїми властивостями [63]. Причому, відомо існування не тільки різних центрів зв'язування АНС в мембрані, але й різних конформацій зонда, які характеризуються відмінними параметрами флуоресценції [65]. При аналізі отриманих результатів слід враховувати, що інтенсивність флуоресценції АНС залежить як від кількості центрів зв'язування, так і від їх структури та конформації, а гетерогенність мембранної поверхні обумовлює

існування центрів сорбції цього флуоресцентного зонду різних типів [69]. В умовах застосованої моделі спостерігається перебудова мембранної поверхні АМ та МК, яка обумовлює різноспрямовані зміни параметрів флуоресценції мембранозв'язаного зонда, а саме: зменшення кількості центрів зв'язування та (або) їх конформаційні зміни. При цьому, зниження константи зв'язування зонда може свідчити про зміну спорідненості певних ділянок мембран до АНС.

Застосування БАД «FLP-MD» репаративної дії призводить до часткового відновлення параметрів зв'язування АНС з АМ та МК (табл. 3.21). За цих умов величина константи зв'язування АНС із АМ та МК, а також інтенсивність флуоресценції зв'язаного з МК АНС не відрізняється від контрольних значень. Однак, величина, яка характеризує кількість центрів зв'язування зонда з АМ та МК, залишається зниженою в середньому на 32 %, відносно контролю.

Застосування лікувального препарату есенціале-форте призводить до відновлення лише величини, що характеризує константу зв'язування АНС з АМ та МК. Величини інших показників відрізняються від контрольних значень, а саме: інтенсивність флуоресценції зв'язаного з МК та АМ АНС знижена на 18 і 24 %, відповідно, а величина $N_{АНС}$ – на 50 і 42 %, відповідно (табл. 3.21).

Слід відмітити, що в умовах експериментальної ентеропатології спостерігаються зміни поверхневої структури мембран ентероцитів та гепатоцитів, що проявляється у змінах параметрів зв'язування від'ємно зарядженого зонда АНС з цими мембранами. Терапія різними фосфоліпидовмісними препаратами сприяє частковому відновленню як цих показників, так і величина $K_{АНС}$, яка повертається до контрольних значень. Виявлені зміни поверхневої структури АМ та МК у значній мірі обумовлені модифікацією як мембранних протеїнів, так й ліпідної компоненти, про що свідчить такий показник, як кількість ділянок зв'язування АНС. За умов досліджуваних способів лікування ця величина не повертається до

контрольних значень, що можливо потребує більш тривалого часу. Хоча, за умов застосування БАД «FLP-MD» відновлення досліджуваних показників більш суттєве.

Аналогічні дослідження проведено і для препаратів внутрішньої мембрани мітохондрій ентероцитів (СМЧЕ) та гепатоцитів (СМЧП) (табл. 3.22).

Таблиця 3.22

Спектральні характеристики флуоресцентного зонду АНС, зв'язаного з препаратами СМЧЕ (А) та СМЧП (Б) ($M \pm m, n = 7$)

Умови досліджу		Інтенсивність F, від.од.	Константа зв'язування, мкМ^{-1}	Кількість центрів зв'язування, нмоль/мг протеїну
К	А	1,0	1,27±0,15	22,65±2,45
М	А	0,78±0,03*	1,63±0,13*	18,09±2,42*
Б	А	0,71±0,04*	1,92±0,14*	15,76±1,63*
Е	А	0,72±0,02*	1,99±0,24*	11,48±1,53*
К	Б	1,0	2,10±0,23	17,56±1,35
М	Б	1,06±0,03	1,61±0,31*	16,34±2,33
Б	Б	0,77±0,04*	2,08±0,24	13,35±1,32*
Е	Б	0,81±0,03*	1,98±0,13	9,49±1,43*

Встановлено, що в умовах моделі змінюються параметри зв'язування АНС з препаратами СМЧЕ: інтенсивність флуоресценції АНС знижується в середньому на 22 %, величина $K_{\text{АНС}}$ зростає на 28 % та $N_{\text{АНС}}$ зменшується на 20 %. Характер змін спектральних характеристик зонда, зв'язаного з СМЧЕ, свідчить про різнобічні модифікації мембран, які призводять до зменшення кількості центрів зв'язування та/або їх конформаційні зміни, а також зниження спорідненості мембрани до АНС, оскільки величина $K_{\text{АНС}}$ зростає, ймовірно, в результаті появи від'ємно заряджених груп. Як результат, інтенсивність флуоресценції мембранозв'язаного зонда знижується. Лікування як з використанням препарату есенціале-форте, так і БАД «FLP-MD» не призводить до відновлення досліджуваних показників в мембранах

СМЧЕ (інтенсивність флуоресценції знижена в середньому на 28 %, величина $K_{\text{АНС}}$ збільшена на 50–57 % та $N_{\text{АНС}}$ знижена на 30–50 %, відносно контролю).

В умовах застосованої моделі для мітохондріальних мембран гепатоцитів також виявлено зміни досліджуваних показників: інтенсивність флуоресценції АНС не змінюється, однак величина $K_{\text{АНС}}$ знижується в середньому на 23 %, а $N_{\text{АНС}}$ – на 7 % (табл. 3.22). Причому, за умов лікування щурів величина інтенсивності флуоресценції мембранозв'язаного АНС залишається зниженою у середньому на 20 %, а $N_{\text{АНС}}$ – на 20–40 % порівняно з контролем. Ці зміни подібні до тих, що виявлено для препаратів АМ та МК.

У подальших дослідженнях для оцінки модифікації поверхневих ділянок мембран використано метод ІРПЕ в парі флуорофорів триптофан-АНС (донор-акцептор). Ефективність ІРПЕ в значній мірі залежить від взаємного розташування ділянок переважної локалізації флуорофорів у мембрані. Найбільш вірогідні місця локалізації триптофанових залишків – це гідрофобні ділянки протеїнів, які можуть знаходитись в мембрані як в протеїновому, так і в ліпідному оточенні [60], а флуоресцентний зонд АНС переважно локалізується в мембрані на межі розподілу ліпід-вода. Оскільки критична відстань ІРПЕ для пари триптофан-АНС дорівнює 2,0-3,5 нм [60], а товщина мембрани – близько 4,0 нм, тому більш суттєвий вклад у перенесення енергії вносять флуорофори, розташовані з одного боку мембрани у відношенні до ліпідної фази. За результатами гасіння флуоресценції донора акцептором розраховували величину $F_0 - F / F_0$ (де F_0 – інтенсивність флуоресценції за відсутності гасника; F – у присутності гасника), яка свідчить про ефективність ІРПЕ.

Результати дослідження ІРПЕ з використанням пари триптофан-АНС показали, що величина $(F_0 - F) / F_0$ зменшується в умовах моделі для всіх типів мембран. Зменшення ефективності ІРПЕ між відповідними флуорофорами за цих умов свідчить про збільшення відстані між ними.

Отримані результати щодо вивчення взаємодії флуоресцентного зонду АНС з мембранами свідчать про зміну поверхневої структури усіх досліджуваних мембран за умов експериментального моделювання ентеропа-тології (табл. 3.23).

Таблиця 3.23

Ефективність індуктивно-резонансного переносу енергії в парі флуорофорів триптофан-АНС для АМ та СМЧЕ (А), МК та СМЧП (Б) (F_0-F/F_0 , від.од.) ($M \pm m, n = 6$)

Умови досліджу		Триптофан-АНС	Триптофан-АНС (СМЧЕ та СМЧП)
К	А	1,00	1,00
М	А	0,75±0,04*	0,86±0,03*
Б	А	0,82±0,05*	0,82±0,04*
Е	А	0,76±0,03*	0,85±0,03*
К	Б	1,00	1,00
М	Б	0,71±0,04*	0,96±0,04
Б	Б	0,78±0,04*	0,87±0,05*
Е	Б	0,86±0,05*	0,84±0,04*

Причому, для різних мембран вона має дещо відмінний характер. Встановлені параметри зв'язування АНС з препаратами СМЧЕ в умовах експериментальної моделі вказують на стійкі зміни цієї мембранної структури, які на відміну від інших мембранних препаратів не піддаються відновленню за умов проведеного лікування. Різностямовані зміни константи асоціації зонду та кількості центрів зв'язування АНС з мембранами АМ, МК та СМЧП є відображенням інтегральних процесів (зміни мікрооточення зонду, структурних перебудов тощо), які протікають в мембрані, враховуючи, що флуоресценція АНС суттєво залежить від його складу [60]. Це може бути обумовлено модифікацією як ліпідної компоненти, так і мембранних протеїнів, оскільки молекула АНС, локалізуючись у полярній області мембрани, утворює комплекси з протеїновими та ліпідними

молекулами. Це, ймовірно, в значній мірі обумовлює зміни поверхневої структури АМ та МК, оскільки відновлення мембранних компонент потребує більшого часу. Підтвердженням наявності структурної модифікації поверхневих ділянок клітинних мембран ентероцитів та гепатоцитів в умовах моделі слугують і результати щодо ефективності ІРПЕ в парі триптофан–АНС. Лікування тварин ліпосомальною формою БАД «FLP-MD» не призводить до повного відновлення досліджуваних показників, хоча воно ефективніше за використання препарату есенціале-форте. Отримані результати вказують на необхідність більш тривалого курсу застосування ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» для отримання необхідного коригувального ефекту.

Слід також відзначити про відмінності реакції плазмолемі та мітохондріальної мембран за умов моделювання ентеропатології, ускладненої гепатитом, та їх реакції на застосовані препарати на основі ФЛ різного походження. Це свідчить про різнобічні зміни просторової організації протеїн-ліпідних комплексів залежно від типу мембрани.

3.6. Фосфоліпідний склад мембран обляміткових ентероцитів тонкої кишки при експериментальній ентеропатології, способи коригування

Важливою структурно-функціональною характеристикою біомембрани є якісний та кількісний склад її ліпідної компоненти. Ліпідний склад біологічних мембран обумовлює збереження ультраструктури, вибіркочу проникність, регуляцію ферментативної активності, стабільність мембрани, транспорт іонів та молекул тощо. Основними ж структурними компонентами ліпідного бішару клітинних мембран є ФЛ. Таким чином, функціонування мембранних систем залежить від цілісності їх фосфоліпідних структур. На сьогодні вже доведено ключову роль порушень ліпідного бішару мембран у розвитку важких захворювань печінки, серцево-судинної та нервової систем, розладів багатьох функцій клітин крові, епітелію тощо, що передбачає застосування фосфоліпидовмісних засобів репаративної дії.

Досліджено ефективність терапевтичної дії ліпісомальної форми БАД «FLP-MD» порівняно з лікувальним препаратом есенціале-форте щодо відновлення ліпідного складу внутрішньої мітохондріальної та апікальної мембран обляміткових ентероцитів тонкої кишки при використанні експериментальної моделі ентеропатології.

Дослідження проведено на білих лабораторних одностатевих щурах з масою тіла 180–200 г, з яких формували 4 групи (по 6 голів у кожній): I – контрольні тварини; II – відтворення моделі ентеропатології, ускладненим гепатитом (модель); III – відтворення моделі ентеропатології та лікування препаратом есенціале-форте; IV – відтворення моделі ентеропатології та корекція патологічних змін шляхом застосування ліпосомальної форми БАД «FLP-MD». Для відтворення моделі захворювання щурам 2, 3, 4 груп упродовж 14 діб вводили НПЗП диклофенак у дозі 12,5 мг/кг маси тіла [38]. Далі тварини групи 2 залишалися без лікування; тваринам групи 3 перорально вводили препарат есенціале-форте (10–12 мг на одну тварину); 4 група – перорально вводили БАД «FLP-MD» (2,7 мг на одну тварину). Через

14 діб відтворення моделі (для 2 групи) та через 30 діб лікування (для 3 та 4 груп) щурів декапітували.

Ліпідний склад і вміст індивідуальних ліпідів є важливою структурно-функціональною характеристикою мембран. Вміст ліпідів у мембранах визначається інтенсивністю біосинтезу та розпаду, швидкістю внутрішньоклітинного транспорту ліпідів, тощо, що зумовлює білок-ліпідні та ліпід-ліпідні взаємодії.

Визначення вмісту ЗЛП і ФЛ у досліджуваних мембранах, свідчить про недостовірне зниження їх вмісту за умов експериментальної моделі (табл. 3.24). В умовах досліду, за використання БАД «FLP-MD» вміст ЗЛП і ФЛ повертається до контрольних значень для препаратів СМЧ мембран, а для АМ – навіть перевищує контрольні значення на 30 %. На тлі застосування препарату есенціале-форте значно знижується, порівняно з контролем, вміст мембранних ліпідів, а саме: у препаратах СМЧ мембран, у середньому на 20 %, а в АМ – на 25 %.

Фосфоліпідний склад біологічної мембрани – один із головних факторів, який визначає її структурну організацію та функціональний стан. У досліджених мембранах виявлені всі основні фракції ФЛ (табл. 3.25).

Таблиця 3.24

Вміст загальних ліпідів і фосфоліпідів у препаратах мембран облямівкових ентероцитів тонкої кишки (мкг/мг білка) в контролі та за умов експерименту ($M \pm m, n = 6$)

Показник	Контроль	Модель	БАД «FLP-MD»	Препарат есенціале-форте®
<i>Мітохондріальна мембрана</i>				
Заг. ліпіди	434,8±48,1	361,5±41,0	440,0±44,1	329,7±38,2*
Фосфоліпіди	292,4±25,7	229,2±21,6	286,3±21,9	220,5±25,4*
<i>Апікальна мембрана</i>				
Заг. ліпіди	468,0±38,3	448,5±33,2	605,7±46,1*	370,6±39,4*
Фосфоліпіди	278,8±16,1	265,6±25,0	350,3±20,2*	229,0±18,5*

Примітка: тут і в табл. 3.25 * – $p < 0,05$ відносно контролю.

Отримані результати свідчать, що найбільше представлений у мембранах ФХ і ФЕ, сумарний вміст яких складає в середньому 62 і 77 % від загальної суми ФЛ, відповідно для препаратів СМЧ мембран і АМ. Уміст СМ, ФІ та ФС у зазначених мембранах істотно нижче, а саме: у фракції СМЧ мембран він відповідно складає 9,5 %, 2,5 і 6,0 %, а в АМ – 9,3 %, 3,2 і 7,9 %. Слід відмітити, що для мітохондрій зазначені ФЛ відіграють важливу роль як компоненти, що беруть участь у регуляції активності ферментів дихального ланцюга, транспорту іонів тощо. Характерною особливістю для СМЧ мембран є вміст кардіоліпіну (КЛ), який досягає майже 20 %, що має важливе значення у підтримуванні функціонально активної структури мітохондріальних ферментів. У контрольних препаратах мембран в умовах дослідження не виявлено лізоформ ФЛ: ЛФХ і ЛФЕ.

Таблиця 3.25

Вміст індивідуальних фосфоліпідів у препаратах мембран облямівкових ентероцитів тонкої кишки (мкг/мг білка) в контролі та за умов експерименту ($M \pm m$, $n = 6$)

	Умови досліджу	Індивідуальні фосфоліпіди							
		ФХ	ФЕ	СМ	ФС	ФІ	КЛ	ЛФХ	ЛФЕ
СМЧ	Контроль	104,5± 9,0	77,9± 6,4	27,7± 2,8	17,5± 1,8	7,3± 0,8	57,7± 5,8	-	-
	Модель	97,5± 7,7	64,5± 5,8*	15,0± 2,0*	10,1± 1,2*	5,8± 0,7*	30,5 ± 3,0*	1,94± 0,07	0,49± 0,02
	БАД «FLP-MD»	109,5± 5,8	60,4± 5,8*	32,6± 3,4	21,1± 2,0*	13,4± 1,4*	44,1 ± 4,5*	-	-
	Препарат есенціале-форте	86,3± 5,8*	53,0± 5,5*	20,1± 2,7*	17,2± 1,5	12,7± 1,4*	29,5 ± 2,8*	0,82± 0,05	0,41± 0,03
АМ	Контроль	126,6± 6,7	85,2± 7,2	25,5± 2,8	21,6± 2,3	8,6± 0,8	6,7 ± 0,6	-	-
	Модель	128,3± 5,9	80,6± 7,8	23,3± 2,8	18,7± 1,8	7,7± 0,8	6,3 ± 0,5	сліди	сліди
	БАД «FLP-MD»	161,9± 7,9*	104± 9,2*	33,3± 3,0*	25,7± 2,0	11,5± 0,8*	11,6 ± 1,1*	1,01± 0,08	-
	Препарат есенціале-форте	102,4± 8,8	69,9± 6,8*	18,6± 1,7*	14,3± 1,0*	7,8± 0,8	10,5 ± 1,0*	-	-

Аналіз отриманих результатів свідчить про кількісний перерозподіл індивідуальних ФЛ за всіх умов дослідження. У препаратах АМ вміст різних фракцій ФЛ зменшується незначно в умовах експериментальної моделі. За умов лікування препаратом есенціале-форте вміст ФХ, ФЕ, СМ і ФС залишається зниженим у середньому на 18–34 %, відносно контролю. Лікування тварин БАД «FLP-MD» призводить до зростання, відносно контролю, вмісту окремих ФЛ: ФХ – на 28 %, ФЕ – на 22, СМ – на 31 і ФІ – на 34 %. Збільшення їх вмісту, можливо, пов'язано з прискоренням реакцій синтезу чи взаємоперетворення цих сполук.

У препаратах СМЧ мембран в умовах експериментальної моделі спостерігається зниження вмісту досліджуваних ФЛ, причому для всіх фракцій, окрім ФХ. Так, вміст ФЕ знижується на 17 %, СМ на 46, ФС на 43, ФІ на 21 і КЛ на 47 %. Поряд із цим, в умовах експериментальної моделі у препаратах СМЧ мембран виявляються лізоформи ФЛ (ЛФЕ, ЛФХ) (табл. 3.25), що, ймовірно, обумовлено активацією фосфоліпаз. Отримані результати свідчать про порушення структури СМЧ мембран в умовах експериментальної моделі. Терапія хворих тварин із використанням препарату есенціале-форте призводить лише до часткового відновлення до рівня контролю вмісту лізоформ ФЛ, а при використанні ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» у препаратах СМЧ мембран їх не виявляли. Слід зазначити, що ЛФЛ, як моноацильні форми, характеризуються більшою гідрофільністю, порівняно з діацильними, що сприяє ослабленню гідрофобних взаємодій у мембрані. Крім того, збільшення вмісту ЛФХ у мембранах сприяє формуванню гексагонального типу упаковки фосфоліпідних компонент мембран [60]. Це, насамперед, викликає підвищення проникності останніх, а також порушення міцності зв'язку білків із гідрофобною частиною ліпідного матриксу, що сприяє міграції частини молекул ліпідів у полярні поверхневі шари. Водночас застосування препарату есенціале-форте не викликає відновлення до контрольних величин вмісту індивідуальних ФЛ, окрім ФС. Однак, при використанні ліпосомальної форми

БАД «FLP-MD», вміст ФЛ майже не відрізняється від контролю, за винятком ФЕ та КЛ, який залишається зниженим на 12 і 24 %, відповідно. Поряд із цим, вміст ФІ збільшується в 1,8 раза. За цих умов підвищення вмісту ФІ, можливо, пов'язано із зростанням інтенсивності реакцій взаємоперетворення окремих ФЛ та є проявом компенсаторної реакції організму.

Крім того, однією з причин виявленого зменшення вмісту основних фракцій ФЛ апікальної та мітохондріальної мембран в умовах експериментальної моделі може бути активація окиснювальних процесів, основними субстратами яких виступають саме ці сполуки [65]. Зменшення вмісту ФХ і ФЕ та утворення ЛФХ і ЛФЕ характеризує активацію фосфоліпазного гідролізу, що призводить до модифікації клітинних мембран. Виявлені закономірності також можуть бути результатом змін інтенсивності синтезу ФЛ, на тлі порушення їх ацилювання чи реакцилювання. Зокрема, зменшення вмісту ФЕ може бути наслідком пригнічення реакцилювання ЛФЕ, на що вказує його накопичення в мембранах.

Отже, зміни ФЛ-складу мембран за умов експериментальної моделі ентеропатології, які супроводжуються порушенням співвідношення їх індивідуальних представників, можуть бути обумовлені змінами процесів відновлення фосфоліпідної компоненти мембран, пошкодженням структури ФЛ під впливом фосфоліпаз чи в результаті окиснення. Наслідком виявлених структурних змін апікальної та мітохондріальної мембран можуть бути порушення їх транспортної функції. Причому більш глибокі зміни ФЛ-спектру внутрішньої мембрани мітохондрій облямівкових ентероцитів вказує на можливе порушення їх енергетичної функції. На відміну від терапії при використанні препарату есенціале-форте, застосування ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» призводить до майже повного відновлення ФЛ-складу апікальної та мітохондріальної мембран облямівкових ентероцитів слизової оболонки тонкої кишки.

ЗАКЛЮЧЕННЯ ДО ГЛАВИ III

Для вирішення багатьох експериментальних питань нами було розроблено експериментальну модель гострої форми диспепсії на лабораторних мишах. Вона має характерний для цієї патології клінічний, патолого-анатомічний і гісто-морфологічний симптомокомплекс. Для відтворення цієї патології лабораторним мишам вводили оптимальну дозу диклофенаку – 25 мг/кг маси тіла тварини. Перед введенням диклофенаку впродовж 5-ти діб перорально застосовували гуталакс у дозі 750 мкг/кг маси тіла тварини.

Результати клінічних досліджень дослідних мишей свідчать, що відтворена форма експериментальної диспепсії супроводжується стійкими та яскраво вираженими розладами травлення, пригніченням загального стану тварин, ознаками зневоднення, інтоксикації та високим рівнем летальності дослідних мишей. Дані патолого-анатомічних і гісто-морфологічних досліджень хворих на експериментальну диспепсію дослідних мишей вказують на структурно-функціональні порушення в усіх органах і системах хворого організму, а саме: на серозний гастрит, серозно-геморагічний ентерит, жирову та білкову дистрофію органів травлення та нирок, наявність у них запальних процесів і застійних явищ внаслідок згущення крові.

При дослідженні ЛПП-спектра плазми крові, шлунка, тонкого відділу кишечника, печінки, серця, нирок, головного мозку та легень у хворих на експериментальну диспепсію мишей було виявлено значне зниження вмісту ЗЛП в усіх досліджуваних органах, що свідчить про наявні порушення обміну ліпідів як в окремих органах, так і в усьому організмі в цілому. У досліджуваних тканинах і органах було виявлено вірогідне зниження рівня ФЛ, ЕХС, ВХС, ВЖК і ТАГ. Зазначена закономірність є наслідком розладів їхнього екзогенного надходження до організму з кормом і порушення процесів травлення та всмоктування поживних речовин у шлунку й кишечнику внаслідок їхнього дифузного ураження, а також розладами

ендогенного синтезу ліпідів, зумовленого структурно-функціональними змінами у відповідних внутрішніх органах. Під дією токсинів, що утворюються в органах травлення, запальні процеси пролонгуються і в органах інших систем організму, що супроводжується підвищенням інтенсивності ПОЛ у мембранних структурах клітини. Внаслідок гальмування активності каталази та супероксиддисмутази, клітина не здатна знешкоджувати вільні радикали, які ще більше пошкоджують її структурні компоненти. Посилений ліполіз у тканинах і гальмування циклу трикарбонових кислот під час диспепсії стимулює кетогенез і, як наслідок, накопичення кетонових тіл у хворому організмі, що значно ускладнює перебіг патологічного процесу. Це викликає структурно-функціональні зміни в органах і тканинах та порушення обміну ліпідів на клітинно-молекулярному рівні.

Дефіцит вільного та естерифікованого ХС в органах мишей, хворих на експериментальну гостру форму диспепсії, можна пов'язати з порушенням його біосинтезу в органах і недостатнім всмоктуванням на рівні кишечника при одночасно низькому надходженні з кормом. Зниження вмісту ВЖК в органах мишей, хворих на диспепсію, ймовірно, зумовлено їхнім посиленням використанням для забезпечення енергетичних потреб організму за розвитку компенсаторних процесів під час хвороби. Виявлений знижений вміст ТАГ пояснюється гальмуванням їхнього ендogenous синтезу в кишечнику та печінці, а також значними його витратами при перебігу патологічних процесів. Фосфоліпіди, як структурний компонент усіх цитоплазматичних мембран, втрачаються клітинами уражених органів внаслідок пошкодження їхніх структур при розвитку диспепсії.

Відновлення характеристик ЛП- і ФЛ-спектрів досліджуваних тканин та органів у перехворілих мишей відбувається повільно, навіть на 30-ту добу реабілітаційного періоду. Так, у мишей з експериментальною диспепсією виявлені значні кількісні відхилення в ЛП- і ФЛ-спектрах у плазмі крові, печінці, нирках, серці й легенях, що свідчить про стійкі порушення обміну

ліпідів при розвитку зазначеної патології. У таких дослідних мишей вміст у печінці та серці ЗЛП, ФЛ і відповідних фракцій значно знижується, порівняно з контрольною групою, проте майже в 2 рази їхній вміст підвищується порівняно з хворими на диспепсію мишами.

Такі зміни насамперед пов'язані з частковим відновленням надходження ліпідів з кормом внаслідок поступової нормалізації апетиту в хворих мишей при порушеному всмоктуванні кормових ліпідів у шлунково-кишковому каналі, а також із порушенням їхнього ендogenous синтезу, внаслідок повільного відновлення пошкоджених органів. У нирках зазначених мишей спостерігається зниження вмісту ЗЛП та їхніх фракцій, а також ЗФЛ, що спостерігається на тлі підвищення вмісту ФІ, ФС та ЛФІ. У легенях зазначених тварин при одночасно низькому вмісті ЗЛП і ЗФЛ спостерігається підвищення рівня ВХС, ФІ, ЛФІ та ЛФХ, а в плазмі крові значно підвищується вміст лізоформ ФЛ. Останнє може бути характерним для дегенеративних і дистрофічних змін структурної організації клітин органів із повільним відновленням їхнього функціонального стану.

Нормалізація ЛП- і ФЛ-спектрів і час, за який вона відбувається, переважно залежать від характеру обраної терапії. При зазначеній клінічній ситуації одним і провідних терапевтичних підходів можна вважати застосування засобів репаративної дії, які сприяють відновленню структурно-функціонального стану пошкоджених органів на клітинно-молекулярному рівні. До складу препаратів репаративної дії, використаних в експерименті, входять ФЛ, які мають структуру, аналогічну ФЛ клітинних мембран тваринного організму.

На другому етапі експерименту лабораторним мишам із змодельованою диспепсією використовували фосфоліпидовмісні препарати репаративної дії, але ФЛ, які входили до їхнього складу, були різного походження: рослинного – препарат есенціале-форте й тваринного – ліпосомальна форма БАД «FLP-MD». В обох випадках спостерігали зниження летальності серед хворих мишей, але в групі тварин, яким

вводили ліпосомальну форму БАД «FLP-MD», вона була нижчою удвічі порівняно з групою, де застосовували препарат есенціале-форте. Це вказує на здатність ФЛ біодобавки швидко проникати, засвоюватись та впливати на життєво важливі процеси у хворому організмі. Відновлення апетиту й загального стану дослідних мишей проходило майже одночасно в обох групах. При дослідженні якісних і кількісних характеристик ЛП- і ФЛ-спектрів печінки, нирок, серця та легень у мишей, яким задавали препарат есенціале-форте і ліпосомальну форму БАД «FLP-MD», було виявлено, що вміст ліпідів і ФЛ відзначається суттєвим збільшенням у тварин обох груп порівняно з мишами при самореабілітації. Проте, інтенсивність і рівномірність відновлення цих показників у зазначених органах в обох групах значно відрізняється, а, отже, є відмінності у швидкості перебігу в них репаративних процесів.

Так, ЛП-спектр плазми крові у мишей, які отримували препарат есенціале-форте при експериментальній диспепсії, характеризується гіперліпідемією, що виникає внаслідок вірогідного зростання вмісту ЗХС (за рахунок обох його фракцій) і ТАГ при одночасному зменшенні рівня у плазмі крові ВЖК і ФЛ. Це типова картина для ентеропатології, що свідчить про наявні розлади обміну ліпідів у дослідних мишей навіть через три тижні після їхнього видужування. Поряд з цим, у плазмі крові мишей цієї групи вірогідно знижується вміст ФХ і СМ, які є основними структурними компонентами зовнішнього шару клітинних мембран, що може гальмувати інтенсивність їхнього відновлення.

У той же час, у плазмі крові мишей, які отримували ліпосомальну форму БАД «FLP-MD», нормалізувався вміст ЗЛП та їхніх окремих класів. Винятком є вірогідне нижчий вміст ВЖК, що, ймовірно, пов'язано з їхнім інтенсивним використанням у біосинтезі ФЛ. Останнє підтверджується вірогідним зростанням останніх у плазмі крові цих мишей. Такі зміни можна пояснити інтенсивним відновленням структурно-функціональної організації клітин у тканинах організму перехворілих тварин.

У печінці мишей, в яких викликали експериментальну диспепсію з наступним введенням препарату есенціале-форте, було виявлено значне зниження вмісту ЗЛП і ЗФЛ, а у печінці мишей, які одержували ліпосомальну форму БАД «FLP-MD» (дані порівнювались з контролем), навпаки, відмічалось їхнє підвищення.

При дослідженні ЗЛП за фракціями у печінці мишей, які отримували препарат есенціале-форте, встановлено зниження вмісту ВХС, ЕХС, ВЖК, ТАГ і ФЛ, що свідчить про порушення біосинтезу цих ліпідів у печінці внаслідок неповного відновлення структури гепатоцитів. На зниження їхнього рівня також впливає недостатнє відновлення процесів травлення, всмоктування та біосинтезу в епітеліоцитах шлунково-кишкового каналу перерахованих класів ліпідів. Унаслідок дефіциту ХС порушується продукування жовчі, що призводить до неповного омилення ліпідів корму й гальмування секреції підшлункової амілази. При цьому лише незначна частка ліпідів корму засвоюється організмом, а інша неперетравлена видаляється у складі калових мас. При зниженому вмісті ЗФЛ спостерігається підвищення вмісту окремих його фракцій, а саме: СМ, ФІ та ЛФІ при незначному зниженні вмісту інших фракцій ФЛ. Такі зміни можна пояснити повільним відновленням структурної організації клітин у печінці перехворілих тварин.

При використанні ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» мишам з експериментальною диспепсією в гомогенаті печінки спостерігається рівномірне збільшення вмісту ВХС, ЕХС, ТАГ і ФЛ при одночасному зниженні – ВЖК. Зазначені результати можна пояснити тим, що під впливом компонентів ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» відбувається нормалізація процесів травлення, всмоктування та біосинтезу ліпідів корму в шлунку й кишечнику внаслідок відновлення їхнього структурно-функціонального стану. Разом з цими ліпідами до печінки потрапляють і ФЛ біодобавки. Вони сприяють швидкому відновленню ушкоджених мембран гепатоцитів, про що свідчить їхній підвищений вміст у цьому органі.

Коригування кількісних змін ЛП- і ФЛ-спектрів за допомогою описаних препаратів спостерігається і у нирках дослідних мишей. Але більш інтенсивні процеси відновлення виявлені при застосуванні мишам ліпосомальної форми БАД «FLP-MD», що підтверджується поверненням до норми у цих мишей вмісту ЗЛП. Проте, при дослідженні окремих фракцій ліпідів вміст ВХС дещо знижений при одночасному незначному підвищенні ЕХС, ВЖК і ТАГ. Вміст ФЛ відновлюється до рівня контролю, а при дослідженні окремих фракцій виявляється незначне зниження рівня ФХ і незначне підвищення інших індивідуальних ФЛ. Отримані результати свідчать про нормалізацію обміну ліпідів та їхнього ендogenous синтезу у нирках перехворілих тварин, що можливе внаслідок відновлення структурно-функціонального стану нефроцитів. При цьому ЛП- і ФЛ-спектри в гомогенаті нирок дослідних мишей, які отримували препарат есенціале-форте, відповідає рівню у тварин при самореабілітації.

При дослідженні серцевого м'язу в дослідних мишей було помічено, що обидва препарати суттєво впливають на кількісні показники ЛП- і ФЛ-спектрів цього органа. Вміст ЗЛП в обох групах підвищується за рахунок збільшення рівня ФЛ. Водночас кількісні характеристики інших фракцій ліпідів були значно знижені порівняно з контролем, що, можливо, зумовлено витратами структурних елементів цих ліпідів на синтез ФЛ для відновлення структури пошкоджених кардіоміоцитів. Про це свідчить підвищений вміст усіх фракцій ФЛ у серці дослідних мишей. Проте у серці тварин, яким застосовували препарат есенціале-форте, вміст ФЛ у 2 рази нижче за всі інші лідіні фракції порівняно з тваринами, які отримували ліпосомальну форму БАД «FLP-MD», а вміст СМ, навіть дещо нижче (на 11 %) контрольного рівня.

При дослідженні легень у дослідних мишей, яким вводили препарат есенціале-форте, було відмічено, що відновлення обміну ліпідів і ФЛ відбувається на рівні з мишами, які підлягали самореабілітації. У легенях мишей, яким задавали ліпосомальну форму БАД «FLP-MD», коригування

кількісних характеристик ЛП- і ФЛ-спектрів відбувалась інтенсивніше, але не відновлювалася до рівня контролю за 30 діб. Це спостерігається з боку всіх фракцій ліпідів і ФЛ.

Дані ліпідологічних досліджень свідчать про здатність за допомогою ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» швидше здійснювати коригування ЛП- і ФЛ-спектрів, ніж при використанні препарату есенціале-форте, а, отже, й ефективніше впливати на репаративні процеси у пошкоджених органах. Це пов'язано з оптимальним набором ФЛ, на які є дефіцит у хворому організмі. Важливим є той факт, що фосфоліпідний склад ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» властивий плазматичним мембранам гепатоцитів та інших епітеліоцитів тварин.

СПИСОК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ

АлАТ	– аланінамінотрансфераза (КФ 2.6.1.2);
АМ	– апікальна мембрана;
АНС	– 1-анілінонафталін-8-сульфонат;
АОЗ	– антиоксидантний захист;
АсАТ	– аспартатамінотрансфераза (КФ 2.6.1.1);
АТФ	– аденозинтрифосфорна кислота;
БАД «FLP-MD»	– біологічно активна добавка «FLP-MD»;
ВЖК	– вільні жирні кислоти;
ВХС	– відновлений холестеролу;
ГЛ	– гліколіпіди;
ЕХС	– естерифікований холестерол;
ЖК	– жирн(а)і кислот(а)и;
ЗЛП	– загальні ліпіди;
ЗФЛ	– загальні фосфоліпіди;
ЗХС	– загальний холестерол;
ІРПЕ	– індуктивно-резонансне перенесення енергії;
КЛ	– кардіоліпін;
ЛКС	– лазерна кореляційна спектроскопія;
ЛП	– ліпід(и);
ЛПВЩ	– ліпопротеїни високої щільності;
ЛПДНЩ	– ліпопротеїни дуже низької щільності;
ЛПНЩ	– ліпопротеїни низької щільності;
ЛФЕ	– лізофосфатидилетаноламін;
ЛФІ	– лізофосфатидилінозитол;
ЛФК	– лізофосфатидна кислота;
ЛФЛ	– лізофосфоліпіди;
ЛФХ	– лізофосфатидилхолін;
МК	– мікросомальна;

МНЖК	– мононенасичені жирні кислоти;
НЖК	– насичені жирні кислоти;
НПП	– нестероїдний протизапальний препарат;
НУБіП України	- Національний університет біоресурсів і природокористування України;
ПНЖК	– поліненасичені жирні кислоти;
ПОЛ	– пероксидне окиснення ліпідів;
СМ	– сфінгомієлін;
СМЧ	– субмітохондріальні частини;
СМЧЕ	– субмітохондріальні частини (ентероцити);
СМЧП	– субмітохондріальні частини (печінка);
ТАГ	– триацилгліцерол(и);
ТБК-активні продукти	– тіобарбітурової кислоти активні продукти;
ТЛ	– традиційне лікування;
ФГЛ	– фосфатидилгліцерол;
ФЕ	– фосфатидилетаноламін;
ФІ	– фосфатидилінозитол;
ФК	– фосфатидна кислота;
ФЛ	– фосфоліпід(и);
ФС	– фосфатидилсерин;
ФХ	– фосфатидилхолін;
ХС	– холестерол;
ЦОГ	– циклооксигеназа;
F	– інтенсивність флуоресценції АНС.

РЕЗЮМЕ

Тваринницька галузь України зазнає значних збитків через розвиток шлунково-кишкових захворювань у новонароджених і молодняку продуктивних тварин. Розлади травлення у телят завдають особливих збитків. При цьому основні патологічні зміни виникають в епітеліальному шарі слизової оболонки шлунково-кишкового тракту та в печінці. Передусім це стосується цитоплазматичних мембран, які переважно складаються із ФЛ, що виконують структурні, регуляторні, захисні та інші функції. Тому в умовах практики слід застосовувати лікувально-профілактичні препарати, які мають репаративний ефект дії. Однак, ці препарати – переважно рослинного походження (наприклад есенціале-форте), є дорогими, а їхній лікувальний ефект при застосуванні тваринам порівняно низький. На кафедрі біохімії ім. акад. М. Ф. Гулого НУБіП України розроблено ліпосомальну форму БАД «FLP-MD» на основі ФЛ тваринного походження. Препарат виготовляється з доступної та екологічно чистої сировини (маслянки), тобто, її ліпідні компоненти за хімічною будовою й фізико-хімічними властивостями максимально відповідають мембранним ліпідам новонароджених тварин, що в комплексі дає вищий біологічний та економічний ефект.

Поряд із цим, доведено ефективний вплив ентеросорбентів і фосфоліпідів молока у формі ліпосомальної БАД «FLP-MD» на обмін ліпідів в організмі телят при ентеропатології. Водночас це свідчить про пришвидшення процесів відновлення функціонального стану кишечника і печінки у цих тварин, що значно відрізняє їх від телят, яких лікували за традиційною схемою. При цьому тривалість і тяжкість перебігу диспепсії зменшуються майже вдвічі та не відмічається рецидивів захворювання. Досліджено, що найкращий терапевтичний ефект відмічається при комплексному застосуванні традиційних засобів лікування з ентеросорбентами під час розвитку диспепсії та фосфоліпидовмісної БАД «FLP-MD» у період реабілітації.

Комплексні біохімічні дослідження організму телят у період реабілітації свідчать про недостатню нормалізацію структури й функцій уражених органів і тканин, а також взаємопов'язаного з ними обміну ліпідів, навіть, через три тижні після зникнення клінічних симптомів ентеропатології. Це доводить необхідність впровадження у виробництво терапевтичних засобів репаративної дії для прискорення відновлення втрачених функцій відповідних органів і тканин. Зазначена технологія ендоекологічної реабілітації є новим підходом у практичній ветеринарії. Описані заходи сприятимуть зменшенню кількості летальних випадків тварин під час клінічного прояву неонатальної шлунково-кишкової патології, здатні запобігати розвитку ускладнень у період їхньої реабілітації, що може значно покращити ситуацію щодо збереження поголів'я новонароджених і молодняку продуктивних тварин та їхніх продуктивних якостей.

Репаративний ефект дії та відновлення показників обміну ліпідів відмічалось і при застосуванні 1 %-ого розчину ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» лабораторним мишам, хворим на експериментальну ентеропатологію. Її перебіг у мишей характеризується вираженими клінічними та патолого-анатомічними ознаками й змінами стінок шлунка та кишечника. Це може бути використано у ветеринарній і в гуманній медицині для проведення експериментальних робіт з метою вивчення особливостей метаболізму і ультраструктурних змін в організмі тварин при розвитку цієї патології з різним ступенем тяжкості перебігу, а також для клінічного випробування новостворених препаратів і впровадження в медицину ефективних схем лікування.

Наведені факти дають підставу розглядати фосфоліпіди молока як привабливі нові молекули для розробки інноваційних лікарських засобів із репаративними властивостями, здатні позитивно впливати на перебіг відновлювальних процесів в уражених органах і тканинах, коригувати дисбаланс ліпідів в організмі тварин при ентеропатології та інших

патологічних станах, розглянутих нами раніше у попередніх наукових виданнях [37, 65, 66].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

До «Вступу»

1. Шлунково-кишкові хвороби новонароджених телят / [В. І. Левченко, В. П. Заярнюк, В. І. Панченко та ін.] – Воронеж: Изд-во ВГУ, 1985. – 172 с.

2. Грищенко В. А. Пул вільних амінокислот у плазмі крові новонароджених телят за експериментального ацидозу / В. А. Грищенко // Наукові доповіді НУБіП України. – 2016. – № 2 (59). – <http://journals.nubip.edu.ua/index.php/Dopovidi/issue/view/275>

3. Усатюк П. В. Біохімічна характеристика плазматичної мембрани та особливості регуляції епітелію тонкого кишечника великої рогатої худоби в онтогенезі та при порушенні функції: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра біол. наук: спец. 03.00.04 “Біохімія” / П. В. Усатюк. – К., 1994. – 43 с.

4. Мельничук Д. О. Трансепітеліальний механізм формування колострального імунитету у новонароджених телят / Д. О. Мельничук, П. В. Усатюк, М. І. Цвіліховський // Науковий вісник НАУ. – № 11. – 1998. – С. 9–11.

5. Томчук В. А. Застосування ентеросорбентів при ентеро- та гепатопатологіях для лікування новонароджених телят: науково-практичні рекомендації / В. А. Томчук, В. А. Грищенко, Д. О. Мельничук. – К.: Видавн. центр «НУБіП України», 2014. – 23 с.

6. Захаренко М. О. Механізми порушень обміну речовин і способи їх корекції у новонароджених телят: автореф. дис. на здобуття наук. ступ. д-ра біол. наук: спец. 03.00.04 “Біохімія” / О. М. Захаренко. – Л., 1993. – 35 с.

7. Грищенко В. А. Закономірності формування колострального імунитету в телят, прогнозування імунodefіциту / В. А. Грищенко // Біоресурси і природокористування. – 2015. – Т. 7, № 3–4. – С. 61–64.

8. Топорков А. С. Застосування есенціальних фосфоліпідів у терапії алкогольної хвороби печінки / А. С. Топорков: <http://doctor.wproonline.com/article/18248>. – 2012.

9. Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии стеатогепатита / А. О. Буеверов, В. С. Ешау, М. В. Маевская [та ін.] // Клини. перспект. гастроэнт. и гепатол. – 2012. – № 1. – С. 27–34.

10. Эссенциальные фосфолипиды в терапии неалкогольной жировой болезни печени / Ю. М. Степанов, Ю. А. Гайдар, В. Б. Ягмур [та ін.] // Гастроэнтерология. – 2015. – 4 (58).

11. Nonenzymatic Reactions above Phospholipid Surfaces of Biological Membranes: Reactivity of Phospholipids and Their Oxidation Derivatives / C. Solís-Calero, J. Ortega-Castro, J. Frau [et al.] // Oxid Med Cell Longev. 2015; 2015:319505. doi: 10.1155/2015/319505.

12. Грищенко В. А. Мітогенстимулювальний ефект дії фосфоліпідів молока у дослідях на культурі клітин *in vitro* / В. А. Грищенко // Біоресурси і природокористування. – 2015. – Т. 7, № 1–2. – С. 61–64.

13. Мембранопатії та їх корекція: [методичні вказівки до розділу “Патохімія клітинних мембран” дисципліни “Клінічна біохімія” для ОКР “Магістр”] / В. А. Грищенко, В. А. Томчук. – К.: НУБіП України, 2015. – 47 с.

14. Гула Н. М. Жирні кислоти та їх похідні при патологічних станах / Н. М. Гула, В. М. Маргітич. – К.: Наукова думка, 2009. – 335 с.

15. Пат. № 1289440 А1 СССР, А 61 К 37/22. Способ получения фосфолипидов / Мельничук Д. А., Лишко В. К., Стефанов А. В. и др.; заявитель и патентообладатель Национальный аграрный ун-т. – заявл. 23.01.85; опубл. 15.02.87.

16. Кириленко В. Н. Липиды мембран жировых глобул молозива и молока коров и их использование для получения липосом: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. биол. наук: спец. 03.00.04 «Биохимия» / В. Н. Кириленко. – К., 1989. – 17 с.

17. Мельничук Д. О. Роль кислотно-лужного стану та фосфоліпідів молока у формуванні колострального імунітету в новонароджених телят: монографія / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко. – К.: ЦП «Компринт», 2015. – 250 с.

До глави I

1. Мельничук Д. О. Показники ліпідного і фосфоліпідного спектрів плазми крові за репаративної терапії при неонатальній ентеропатології телят / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко // Укр. біохім. журн. – 2005. – Т. 77, № 1. – С.89–95.

2. Фукс П. П. Основні принципи лікування шлуково-кишкових захворювань молодняку сільськогосподарських тварин / П. П. Фукс // Ветеринарна медицина України. – 1997. – № 2. – С. 10–13.

3. Левченко В. І. Шлунково-кишкові хвороби новонароджених телят / В. І. Левченко. – Біла Церква, 1998. – 82 с.

4. Алиев А. А. Обмен липидов и продуктивность жвачных животных / А. А. Алиев. – М.: Колос, 1980. – 380 с.

5. Янович О. Г. Біологічні основи трансформації поживних речовин у жуйних тварин / О. Г. Янович, Л. І. Сологуб. – Л.: Тріада плюс, 2000. – 384 с.

6. Янович В. Г. Обмен липидов у животных в онтогенезе / В. Г. Янович, П. З. Лагодюк. – М.: Агропромиздат, 1991. – 317 с.

7. Калачнюк Л. Молекулярні механізми регуляції синтезу, метаболізму й секреції ліпопротеїнів у клітинах печінки / Л. Калачнюк, Д. Мельничук, Г. Калачнюк // Вісник Львів. – 2004. – Вип. 38. – С. 3–20.

8. Криштофорова Б. В. Неонатология телят / Б. В. Криштофорова. – Симферополь : Таврия, 1999. – 194 с.

9. Ефективність ветпрепаратів у формі ліпосомальної емульсії для лікування тварин / В. В. Влізло, О. І. Віщур, І. В. Кичун [та ін.] // Ветеринарна медицина України. – 2010. – № 10. – С. 11.

10. Захаренко М. О. Механізм порушень обміну речовин і способи їх корекції у новонароджених телят : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра біол. наук : спец. 03.00.04 “Біохімія”/ М.О. Захаренко. – Львів, 1993. – 35 с.

11. Грищенко В. А. Біохімічне та клінічне обґрунтування засобів репаративної терапії на основі фосфоліпідів молока при ентеропатології телят: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра вет. наук: спец. 03.00.04 “Біохімія” / В. А. Грищенко. – К., 2006. – 44 с.

12. Усатюк П. В. Біохімічна характеристика плазматичної мембрани та особливості регуляції епітелію тонкого кишечника великої рогатої худоби в онтогенезі та при порушенні функції: автореф. дис. на здобуття наук. ступення докт. біол. наук: 03.00.04 “Біохімія” / П. В. Усатюк. – К., 1994. – 43 с.

13. Улько Л. Г. Лікувально-профілактичні заходи при розладах травлення у молодняка великої рогатої худоби / Л. Г. Улько // Вісник Сумського нац. аграрн. у-ту. Серія: “Ветеринарна медицина”. – 2002. – Вип. 7. – С. 95–97.

14. Засекін Д. А. Обмін речовин у новонароджених телят при діареї з урахуванням поправки на зневоднення організму / Д. А. Засекін // Ветеринарна медицина України. – 2003. – № 11. – С. 11–15.

15. Атнікова Л. І. Ентеросорбція в лікуванні інтоксикаційного синдрому / Л. І. Атнікова, М. І. Пермітін // Мат. III Ежегод. Всерос. конгр. по инфекцион. болезн. – М., 2011. – Москва, 28–30 берез. – С. 306–307.

16. Лікувально-реабілітаційні заходи при шлунково-кишкових розладах травлення у телят / М. Цвіліховський, В. Грищенко, В. Береза [та ін.] // Ветеринарна медицина України. – 2003. – № 11. – С.16–17.

17. Любецька Т. В. Особливості метаболічної адаптації телят на ранніх етапах постнатального розвитку на шляху корекції виявлених порушень: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. вет. наук: спец. 03.00.04 “Біохімія” / Т. В. Любецька. – К., 2000. – 37 с.

18. Дослідження ефективності використання БАД FLP-MD за дії на організм іонізуючої радіації методом головних компонент / В. А. Грищенко, В. А. Томчук, О. В. Кисіль [та ін.] // Зб-к наук. праць II Міжнарод. наук.-практ. конф. – Київ-Харків-АР Крим, 2012. – С. 343-351.

19. Цвіліховський М. І. Білки плазматичної мембрани епітелію тонкого кишечника великої рогатої худоби : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра біол. наук: спец. 03.00.04 "Біохімія" / М. І. Цвіліховський. – К., 1998. – 38 с.

20. Цвіліховський М. І. Ферментативна активність плазматичної мембрани епітелію тонкого кишечника великої рогатої худоби / М. І. Цвіліховський // Матеріали науково-виробнич. конф. "Актуальні питання ветеринарної медицини". – К. : Вид. центр НАУ, 1995. – С. 146.

21. Грищенко В. А. Інтенсивність ліпопероксидації і стан антиоксидантної системи захисту в телят, перехворівших на гострі розлади травлення / В. А. Грищенко // Укр. біохім. журн. – 2004. – Т. 76, № 5. – С. 102–106.

22. Груздева О. А. Особливості захворюваності гострих кишкових інфекцій в сучасному мегаполісі / О. А. Груздева, Г. Г. Марьин // Мат. III Ежегод. Всерос. конгр. по инфекцион. болезн. – М., 2011. – Москва, 28–30 берез. 2011. – С. 83.

23. Нарушение в системе гемостаза у новорожденных телят / И. Н. Медведев, С. Ю. Завалишина, Н. А. Левкова [и др.] // Ветеринария. – 2008. – № 8. – С. 50.

24. Микитюк В. Ю. Лікарські рослини при хворобах органів травлення / В. Ю. Микитюк // Ветеринарна медицина України. – 2010. – № 10. – С. 48.

25. Олейник А. В. Расстройства желудочно-кишечного тракта у телят раннего возраста / А. В. Олейник // Ветеринария. – 2009. – № 1. – С. 6.

26. Шлунково-кишкові хвороби новонароджених телят / [Левченко В.І., Заярнюк В. П., Панченко В. І. та ін.]. – Біла Церква: БЦДАУ, 1997. – 87 с.

27. Головаха В. Гепато-гастроентеральний синдром у новонароджених телят / В. Головаха // Ветеринарна медицина. – 1996. – № 4. – С. 22–23.

28. Кондрахин И. П. Перспективы профилактики и лечения постнатальной токсической диспепсии у телят / И. П. Кондрахин // Актуальные проблемы болезни молодняка в современных условиях. – Воронеж, 2002. – С. 19–21.

29. Косенко М. Метаболічні процеси у новонароджених телят та заходи щодо їх збереження / М. Косенко, Я. Любенко // Ветеринарна медицина України. – 1999. – № 5. – С. 21–26.
30. Медведев И. Н. Нормализация первичного гемостаза у новорожденных телят при диспепсии / И. Н. Медведев, И. А. Горяннова // Ветеринария. – 2007. – № 9. – С. 41.
31. Effect of form of the diet on anatomical and fermentative development of the rumen of neonatal calves / A. Peharka, T. Nagaraga, J. Morrile [et al.] // J. Dairy Sci. – 1998. – Vol. 81, № 7. – P. 1946–1955.
32. Деякі аспекти взаємозв'язку обміну речовин у вагітних тварин та їх плодів / О. М. Тупицька, М. О. Захаренко, Д. О. Мельничук [та ін.] // Укр. біохім. журн. – 1997. – Т. 69, № 2. – С. 35–40.
33. Чегодаев И. Л. Динамика роста многокамерного желудка у новорожденных телят / И. Л. Чегодаев, Л. П. Тельцов // Тез. докл. научно-практ. конф. – Саранск, 1995. – Ч. 2. – С. 194–195.
34. Темпы структурно-химического совершенствования органов пищеварения телят в постнатальном онтогенезе / Г. Г. Ефремов, Н. К. Кирилов, Г. М. Гадива [и др.] // Экол. вестник Чувашии. – 1996. – № 17. – С. 57–58.
35. Любецька Т. В. До обміну гемоглобіну новонароджених телят // Вісник аграрної науки – 2000. – № 2. – С. 42–45.
36. Захаренко М. О. Особливості тканинного метаболізму при переході жуйних від внутрішньочеревного до постнатального розвитку / М. О. Захаренко, Д. А. Засекін, Д. О. Мельничук // Доп. Акад. наук України. – 1992. – № 2. – С. 120–123.
37. A risk mode apporoach to the prediction of fetal acidemic / N. A. Rad, F. P. Vandentosssefee, S. Cessie [et al.] // J. Perinat. Med. – 1998. – Vol. 26, № 4. – P. 270–277.
38. Peral M. J. Proton conductance and intracellular pH recovery from an acid load in chicken enterocytes / M. J. Peral, A. A. Hundain // J. Physiol. – 1995. – Vol. 484, № 1. – P. 165–172.

39. Alpen A. The Clinical Spectrum of chronic Metabolic Acidosis: Homeostatic Mechanisms Produce Significant Morbidity / A. Alpen, K. Sakhace // Am J. of Kidey Diseases. – 1997. – Vol. 29, № 2. – P. 291–302.

40. Dhalla N. S. Intracellular calcium handling in normal and failing hearts / N. S. Dhalla, X. Wang, R. E. Beamins // Exp. Clin. Cardiol. – 1996. – Vol. 1, № 1. – P. 7–20.

41. Мельничук Д. О. Роль кислотно-лужного стану та фосфоліпідів молока у формуванні колострального імунітету в новонароджених телят: монографія / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко. – К.: ЦП «Компринт», 2015. – 250 с.

42. Вовк Н. И. Некоторые показатели белкового и минерального обмена крови здоровых коров и новорожденных телят при расстройствах желудочно-кишечного тракта на фоне условно-патогенной микрофлоры / Н. И. Вовк, А. Я. Красневич // Сб. науч. тр. Кишиневского СХИ: Современные аспекты профилактики инфекционных болезней молодняка. – 1989. – С. 38–41.

43. Мельничук Д. О. Особливості формування білкового спектра плазми крові у ссавців у період новонародженості / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко // Доповіді НАН України. – 2015. – № 6. – С. 154–159.

44. Харитонова И. Г. Функциональное состояние иммунной системы и поиск способов повышения радиорезистентности молодняка свиней: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. биол. наук: спец. 03.00.13 “Физиология человека и животных”/ И. Г. Харитонова. – Боровск, 1992. – 21 с.

45. Игнатьев Р. Р. Особенности формирования колострального иммунитета у телят и ягнят / Р. Р. Игнатьев, Г. Г. Бондаренко // Ветеринария. – 1994. – № 10. – С. 21–22.

46. Грищенко В. А. Закономірності формування колострального імунітету в телят, прогнозування імунодефіциту / В. А. Грищенко // Біоресурси і природокористування. – 2015. – Т. 7, № 3–4. – С. 67–71.

47. Мельничук Д. О. Роль молозива у формуванні імунітету в новонароджених телят / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко // Науковий вісник НУБіП України. – 2015. – Вип. 205. – С. 328–335.

48. Грищенко В. А. Теоретично-прикладні аспекти застосування репаративної терапії на основі фосфоліпідів молока при ентеропатології телят / В. А. Грищенко. – К.: Видавн. центр НАУ, 2008. – 162 с.

49. Грищенко В. А. Стан експериментального алкалозу та вміст вільних амінокислот у плазмі крові новонароджених телят / В. А. Грищенко // Біоресурси і природокористування. – 2016. – т. 8, № 3–4. – С. 76–80.

50. Захаренко М. О. Рівень та співвідношення метаболітів залежних дегідрогеназних систем у тканинах новонароджених телят за гострих розладів травлення / М. О. Захаренко // Укр. біохім. журн. – 1992. – Т. 64, № 2. – С. 39–44.

51. Чуб О. В. Вторинна дистонія рубця у високопродуктивних корів (патогенез і лікування: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.01 “Діагностика та терапія тварин”/ О. В. Чуб. – Біла Церква, 2002. – 18 с.

52. Захаренко М. А. Кислотно-щелочное состояние и обмен аденин-нуклеотидов в эритроцитах жвачных в период раннего постнатального онтогенеза / М. А. Захаренко, Д. А. Засекин, О. Н. Макаренко // Укр. биохим. журн. – 1992. – Т. 64, № 1. – С. 49–55.

53. Цвіліховський М. І. Активність Na, K-АТФази, Ca, Mg-АТФази та Mg-АТФази в плазматичній мембрані епітелію тонкого кишечника тварин різного віку / М. І. Цвіліховський // Доп. НАН України. – 1997. – № 9. – С. 168–170.

54. Кондалов В. И. К вопросу этиологии и терапии острых желудочно-кишечных болезней телят / В. И. Кондалов. Сб. науч. тр. Курского СХИ : Вопросы ветеринарии и ветеринарной биологии.– 2000. – С. 27–31.

55. Юрина О. С. Тодиколіп-бальзам при диспепсії телят / О. С. Юрина, М. И. Сложенкина // Ветеринария. – 2008. – № 2. – С. 51.

56. Кунська К. М. Антенатальна етіологія, патогенетичні ланки токсичної диспепсії новонароджених телят і її корекція: автореф. дис. на

здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.01 “Діагностика та терапія тварин”/ К. М. Кунська. – Біла Церква, 2005. – 20 с.

57. Хомич В. Т. Вплив фосфоліпідвмісної біологічно активної добавки на ультрамікроструктурні зміни гепатоцитів у телят реабілітаційного періоду, перехворілих на диспепсію / В. Т. Хомич, В. А. Грищенко // Вісник Дніпропетровського державного аграрного університету – 2005. – № 1. – С. 82–85.

58. Вплив поліоксипропіленгліколю молекулярної маси 500 (Л-502-2-10) на стан біологічних мембран в умовах тривалого субтоксичного впливу на організм щурів / О. А. Наконечна, І. О. Комарцева, М. Є. Жерновая [та ін.] // Prospects of worldscience – 2015 :Materials of the XI International scientific and practical conference, Sheffield, July 30-August 7, 2015. – Sheffield: Sienceand Education LTD, 2015. – Vol. 7: Medicine. – P. 60–67.

59. Ефективність ветпрепаратів у формі ліпосомальної емульсії для лікування тварин / В. В. Влізло, О. І. Віщур, І. В. Кичун [та ін.] // Ветеринарна медицина України. – 2010. – № 10. – С. 11.

60. Шапран С. Г. Лікарські рослини при хворобах органів травлення / С. Г. Шапран // Ветеринарна медицина України. – 2010. – № 10.– С. 48.

61. Меры борьбы с диареями новорожденных телят / В. А. Мищенко, Н. А. Яременко, Д. К. Павлов [и др.] // Ветеринария. – 2002. – № 4. – С. 16–19.

62. Іоанніді Е. А. Клінічне застосування ентеросорбенту при гострих кишкових інфекціях / Е. А. Іоанніді, І. В. Макарова, М. С. Тімонова // Мат. III Ежегод. Всерос. конгр. по инфекцион. болезн. – М., 2011. – Москва, 28–30 берез. 2011. – С. 152–153.

63. Митюшин В. В. Водно-солевой обмен у телят при острых рас стройствах пищеварения / В. В. Митюшин // Ветеринария. – 1984. – № 10. – С. 53–55.

64. Томчук В. А. Показники глутатіонової системи захисту в організмі щурів за дії іонізуючого випромінення / В. А. Томчук, В. А. Грищенко, О. М. Литвиненко // Науковий вісник Львівського національного університету

ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького. – 2010. – т. 12, № 2 (44), Ч. 2. – С. 345–348.

65. Скляр О. І. Застосування препаратів крові при лікуванні та профілактиці шлунково-кишкових захворювань новонароджених телят / О. І. Скляр // Вісник Сумського нац. аграрн. ун-ту. Серія: “Ветеринарна медицина”. – 2004. – № 2. – С. 130–132.

66. Щербаков П. Н. Профилактика и лечение при желудочно-кишечных и респираторных болезнях телят / П. Н. Щербаков, А. Г. Гусев // Ветеринария. – 2002. – № 3. – С. 15–16.

67. Цвіліховський М. І. Аспекти гастроентерології / М. І. Цвіліховський, В. А. Грищенко // Здоров'я тварин і ліки. – 2008. – № 12(85). – С. 9.

68. Токмалаєв А. К. Застосування ентеросорбентів в лікуванні гострих кишкових інфекцій / А. К. Токмалаєв // <http://mediclab.com.ua/index.php?new-sid=14692>. – 2011.

69. Ковальчук Н. М. Влияние энтеросорбента на жизнеспособность новорожденных телят / Н. М. Ковальчук // Ветеринария. – 2004. – № 4. – С. 45–46.

70. Грищенко В. А. Активація фосфоліпідним препаратом репаративних процесів в уражених органах і тканинах при ентеропатології новонароджених телят / В. А. Грищенко // Укр. біохім. журн. – 2004. – т. 76, № 6. – С. 111–116.

71. Овод А. С. Профилактика диарей новорожденных телят пробиотиками / А. С. Овод, В. В. Мосейчук // Ветеринария. – 2007. – № 2. – С. 6.

72. Баскаков Е. В. Применение биопача-Д при диспепсии телят / Е. В. Баскаков // Ветеринария. – 2007. – № 7. – С. 45.

73. Маслій М. Л. Профілактика шлунково-кишкових хвороб у теляті поросят з використанням аскорбінатів мікроелементів і пробіотика: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.01 “Діагностика та терапія тварин” / М. Л. Маслій. – К., 2008. – 20 с.

74. Томчук В. А. Жирні кислоти фосфоліпідів цільної крові та її компонентів у здорових і хворих телят та після застосування ентеросорбентів / В. А. Томчук, В. А. Грищенко // Наукові доповіді НУБіП України. – 2014. – № 2.: <http://www.irbis-nbuv.gov.ua/>.

75. Сидоренко О. Ф. Методи та засоби профілактики гіповітамінозів і мікроелементозів у тварин / О. Ф. Сидоренко // Ветеринарна медицина України. – 2009. – № 5. – С. 34.

76. Гупанова Н. А. Современный подход к регуляции безопасности пробиотиков / Н. А. Гупанова // Ветеринария. – 2011. – № 1. – С.41.

77. Мозжерин В. И. Профилактика ранних постнатальных заболеваний и лечение новорожденных телят / В. И. Мозжерин, Н. Г. Фенченко, В. Р. Хусаинов [та ін] // Ветеринария. – 2006. – № 1. – С. 48–49.

78. Кига К. І. Pseudomonas aeruginosa та застосування імуностимулюючої терапії при шлунково-кишкових захворюваннях телят і поросят: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.03 “Ветеринарна мікробіологія” / К. І. Кига. – Х., 2007. – 21с.

79. Структурний стан мембран мітохондрій ентероцитів тонкої кишки та гепатоцитів за дії екзогенних чинників / С. В. Хижняк, В. А. Грищенко, Л. І. Степанова [та ін.] // Х.: Зб. наук. пр. вісник Харківського національного універ. ім. В. Н. Каразіна. – 2011. – Вип. 13, № 947. – С. 196–200.

80. Голуб Ю. С. Вивчення механізму профілактичної дії препарату "СД" при неонатальній діареї в телят / Ю. С. Голуб, Л. П. Тризна, В. І. Стеценко // Біотехн. вет. препаратів: матеріали наук.-практ. конф. – Х., 1993. – С. 58.

81. Панченко О. Лікарські рослини у ветмедицині / О. Панченко. – Ветеринарна медицина України. – 2009. – № 5. – С. 42.

82. Влияние полипренолов хвои на гемостаз у новорожденных телят при нарушении пищеварения / И. Н. Медведев, Т. А. Белова, С. Ю. Завалишина [и др.] // Ветеринария. – 2009. – № 11. – С. 45.

83. Мельник П. Г. Фітотерапія у ветеринарній практиці Буковини / П. Г. Мельник // Ветеринарна медицина України. – 2011. – № 6. – С. 45.

84. Братковський В. П. Застосування араліт маньчжурської при лікуванні молодняку ВРХ / В. П. Братковський // Ветеринарна медицина України. – 2011. – № 5. – С. 44.

85. Структура мембран ентероцитів та гепатоцитів щурів за експериментальної ентеропатології та різних способів корекції / В. А. Грищенко, С. В. Хижняк, О. М. Литвиненко [та ін.] // Ветеринарна медицина. – 2009. – № 1. – С. 30–33.

86. Мирошниченко Е. Б. Селен-цеолитовые препараты при диарее телят/ Е. Б. Мирошниченко // Ветеринария. – 2008. – № 6.– С. 50.

87. Рубенчиков П. Н. Применение сорбционно-детоксикационных технологий при ведении животноводства / П. Н. Рубенчиков, Л. Л. Захарова, Г. А. Жоров // Ветеринария. – 2012. – № 2. – С. 46.

88. Кушнір Р. О. Фармако-токсикологічне обґрунтування дії альфасарту на організм птиці при Т-2 токсикозі: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 03.00.04 “Біохімія”/ Р. О. Кушнір. – Львів, 2012. – 20 с.

89. Детоксаційна терапія телят при діареях та гострих респіраторних хворобах / В. С. Сайдук, Б. А. Горбатюк [та ін.] // Вісник Білоцерк. ДАУ, Вип. 5, Ч. 1. – С. 67–70.

90. Игнатенко В. П. Деинтоксикационная терапия новорожденных телят при токсической диспепсии / В. П. Игнатенко // Вісник Білоцерк. ДАУ, вип. 5, ч. 1. – С. 72–74.

91. Томчук В. А. Коригування ліпідного складу внутрішньої мембрани мітохондрій епітеліоцитів тонкої кишки та печінки при дії кадмію на організм щурів / В. А. Томчук, В. А. Грищенко, С. В. Хижняк // Біологія тварин. – 2011. – т. 13, № 1–2. – С. 167–171.

92. Фукс П. П. Эффективность нового комплексного препарата плантосил при диарее телят / П. П. Фукс, С. Л. Гужвинская // Вет. и зооинж.

проблемы животноводства: материалы Междунар. науч.-практ. конф. – Витебск, 1996. – С. 74.

93. Морозов Д. Д. Влияние энтеросгеля, натрия гипохлорита, а также их комплекса на клинический статус, гематологические и некоторые биохимические показатели больных гастроэнтеритом телят / Д. Д. Морозов // Международный аграрный журнал "Ветеринарная медицина". – 2001. – № 8. – С. 43.

94. Энтеросорбция / Центр сорб. технологий; под ред. Н. А. Белякова. – Л., 1991. – 328 с.

95. Сорбенты и их клиническое применение / [Дж. Эшер У., Дэвид У. А., Клейн Э. и др.]: под ред. К. Джордано; пер. с англ. С. В. Михайловского, И. К. Сосина; Науч. ред. пер. К. С. Тернового, В. Стремес. – К.: Вища шк., 1989. – 398 с.

96. Томчук В. А. Застосування ентеросорбентів при ентеро- та гепатопатологіях для лікування новонароджених телят: рекомендації / В. А. Томчук, В. А. Грищенко, Д. О. Мельничук. – К.: Видавн. центр «НУБіП України», 2014. – 23 с.,

97. Мельничук Д. О. Стимулювання антиоксидантних процесів при ентеропатології телят / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко, В. А. Томчук [та ін.]. – К.: Видавн. центр НУБіП, 2010. – 25 с.

98. Кучеренко Н. Е. Липиды / Н. Е. Кучеренко, А. Н. Васильев. – К.: Вища шк., 1985. – 247 с.

99. Increase in fragmented phosphatidylcholine in blood plasma by oxidative stress / В. Frey, R. Haupt, S. Alms [et al.]// Journal of Lipid. Research. – 2000. – Vol. 41. – P. 1145–1153.

100. Валентис М. Ф. Энтеросгель, энтеросорбционные технологии в медицине / М. Ф. Валентис; Сб. науч. работ конф. (2 июня 1999 г.). – Новосибирск, 1999. – 59 с.

101. Энтеросорбенты в лечении и профилактике инфекционных заболеваний у детей: метод. рекоменд. Львов. мед. ин-т; [Мостюк А. И. и др.]. – Львов, 1991. – 28 с.

102. Використання ентеросорбентів у комплексному лікуванні хворих на гострі кишкові інфекції: метод. рекомендації Терноп. держ. мед. ін-т; [Андрейчин М. А. та ін.]. – Тернопіль, 1992. – 18 с.

103. Петренчук Э. П. Испытание сорбопроба при лечении дисбактериозов у телят / Э. П. Петренчук // Нові досягнення в галузі вет. медицини: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених, 1–2 квіт. 1997 р. – Х., 1997. – С. 48–49.

104. Романько М. Е. Перспективы изучения некоторых лечебно-биологических свойств сорбентов // Нові досягнення в галузі вет. медицини: матеріали Міжнар. наук. практ.-конф. молодих вчених, 1–2 квіт. 1997 р. Х., 1997.– С. 114–115.

105. Грищенко В. А. Алгоритм комплексної оцінки функціонального стану печінки та ефективності терапії за ентеропатології телят : рекомендації / В. А. Грищенко, В. А. Томчук. – К.: ЦП «Компринт», 2016. – 25 с.

106. Мельничук Д. О. Рекомендації по застосуванню ентеросорбентів “Полісорб МП” та “Ентеросгель” для лікування гострих розладів травлення новонароджених телят / Д. О. Мельничук, В. А. Томчук, В. А. Грищенко. – К.: Видавн. центр НАУ, 2006. – 23 с.

107. Докусова О. К. Липиды. Структура, превращение и функция / О. К. Докусова – М.: Наука, 1997. – С.42–53.

108. Афонина Г. Б. Липиды, свободные радикалы и иммунный ответ / Г. Б. Афонина, Л. А. Куюн. – К.: Национальный мед. ун-т, 2000. – 285 с.

109. Fincliding C. J. Membrane cholesterol and the regulation of signal transaction / C. J. Fincliding, P. E. Fielding // Biochem. Soc. Trans. – 2004. – Vol. 32, № 1. – P. 65–69.

110. Pinto F. T. Deletions in the acidic lipid-binding region of the plasma membrane Ca^{2+} pump. A mutant with high affinity for Ca^{2+} resembling the acidic

lipid-associated enzyme / F. T. Pinto, H. P. Adamo // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, № 15. – P. 12784–12789.

111. Грищенко В. А. Показники про- та антиоксидантної рівноваги в організмі щурів при дії іонізуючого випромінювання та ліпосом / В. А. Грищенко, В. А. Томчук, О. М. Литвиненко // *Науковий вісник Національного унів. біоресурсів і природокористування України.* – 2010. – Вип. 151. – Ч. 1. – С. 67–71.

112. Каліман П. А. Оксидативний стрес і регуляція метаболізму в екстремальних умовах / П. А. Каліман // *Укр. біохім. журн.* – 2002. – Т. 74, № 4а (дод. 1). – С. 9.

113. Land S. C. Stress... What stress?: Cell and Molecular Responses to Stress: Environmental Stressors and Gene Responses Volume (1) / S. C. Land // *J. Exp. Biol.* – 2002. – № 205. – P. 573–574.

114. Ito Y. Implication of Ca(2+)-dependent protein tyrosine phosphorylation in carbachol-induced phospholipase D activation in rat pheochromocytoma PC 12 cells / Ito Y., Nakashima S., Kanoh H. [et al.] // *J. Neurochem.* – 1997. – № 68. – P. 419–425.

115. Heme and lipid peroxides in hemoglobin-modified low-density lipoprotein mediate cell survival and adaptation to oxidative stress / L. Asatryan, O. Ziouzenkova, R. Duncan [et al.] // *Blood.* – 2003. – № 102. – P. 1732–1739.

116. Томчук В. А. Показники глутатіонової системи захисту в організмі щурів за дії іонізуючого випромінювання / В. А. Томчук, В. А. Грищенко, О. М. Литвиненко // *Науковий вісник Львівського національного унів. ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького.* – 2010. – т. 12, № 2 (44), Ч. 2. – С. 345–348.

117. Acute intravesical infusion of a cobalt solution stimulates a hypoxia response, growth and angiogenesis in the rat bladder / R. Buttyan, P. Chichester, B. Süsser [et al.] // *J. Urol.* – 2003. – Vol. 169, № 6. – P. 2402–2406.

118. Cadmium blocks hypoxia-inducible factor (HIF)-1-mediated response to hypoxia by stimulating the proteasome-dependent degradation of HIF-1 alpha //

Y. S. Chun, E. Choi, G. T. Kim [et al.] / *Eur. J. Biochem.* – 2000. – Vol. 267, № 13. – P. 4198–4204.

119. Effects of mycophenolate mofetil in mercury-induced autoimmune nephritic / E. Nieto, E. Escudero, E. Navarro [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13, № 4. – P. 937–945.

120. Борисевич В. Вільні радикали і перекисне окиснення ліпідів у патогенезі хвороб тварин / В. Борисевич, Б. Борисевич, В. Борисевич // *Ветеринарна медицина України.* – 2006. – № 1. – С. 15–17.

121. Постоєнко В. О. Окислювально-антиоксидантна система телят в нормі та при патології / В. О. Постоєнко, Д. А. Засекін // *Вет. медицина України.* – 2004. – № 2. – С. 16–19.

122. Undrovinas A. I. Inwardsodium current at resting potentials in single cardiac myocytes induced by the ischemic metabolite lysophosphatidylcholine / A. I. Undrovinas, I. A. Fleidervish, J. C. Makielski // *Circ. Res.* – 1992. – Vol. 71, № 5. – P. 1231–1241.

123. Parthasarathy S. Phospholipase A₂ activity of low density lipoprotein: evidence for an intrinsic phospholipase A₂ activity of apoprotein B-100 / S. Parthasarathy, J. Barnett // *Proc. Nation. Acad. Sei. USA.* – 1990. – Vol. 87, № 24. – P. 9741–9745.

124. Lysophosphatidylcholine induced urokinase – type plasminogen activator and its receptor in human macrophages partly through redox-sensitive pathway / H. Oka, K. Kugiyama, H. Doi [et al.] // *Arterioscler Thromb. Vase Biol.* – 2000. – Vol. 20, № 1. – P. 244–250.

125. Biochemical identification of a neutral sphingomyelinase I (NSMI)-like enzyme as the major NSM activity in the DT40 B-cell line: absence of a role in the: apoptotic response to endoplasmic reticulum stress / A.C. Fensome, M. Josephs, M. Katan, F. Rodrigues-Lima / *Biochem. J.* – 2002. – Vol. 365, № 1. – P. 69–77.

126. Ramstedt B. Membrane properties of sphingomyelins / B. Ramstedt, J.P. Slolte // *FEBS Letts.* – 2002. – Vol. 531, № 1. – P. 33–37.

127. Olivera A. Effect of acidic phospholipids on sphingosine kinase / A. Olivera, J. Rosenthal, S. Spiegel // *J. Cell. Biochem.* – 1996. – Vol. 60, – № 4. – P. 529–537.

128. Zager R. A. Ceramide accumulation during oxidant renal tubular injury: mechanisms and potential consequences / R. A. Zager, D. S. Conrad, K. Burkhart // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1998. – Vol. 9, № 9. – P. 1670–1680.

129. Van Blijsterswijk W. J. Properties and functions of diacylglycerol kinases / W. J. Van Blijsterswijk, B. Houssa // *Cell. Signal.* – 2000. – № 12. – P. 595–605.

130. Singh A. K. Quantitative chromatographic analysis of inositol phospholipids and related compounds / A. K. Singh, Y. Jiang // *Chromatogr. B.* – 1995. – Vol. 671, № 1–2. – P. 255–280.

131. Corda D. Biological activities and metabolism of the lysophosphoinositides and glycerophosphoinositols / D. Corda, C. Lurisci, C. P. Berrie // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2002. – Vol. 1582, № 3. – P. 52–69.

132. Determining functions of multiple phospholipase Ds in stress response of Arabidopsis / X. Wang, C. Wang, Y. Sang [et al.] // *Biochemical. Society.* – 2000. – Vol. 28, № 6. – P. 813–816.

133. Buckland A. G. Anionic phospholipids, interfacial binding and the regulation of cell functions / A. G. Buckland, D. C. Wilton // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2000. – Vol. 1483, № 3. – P. 199–216.

134. Bonneau M. J. Spermine oxidation leads to necrosis with plasma membrane phosphatidylserine redistribution in mouse leukemia cells / M. J. Bonneau, R. Poulin // *Exp. Cell. Res.* – 2000. – Vol. 259. – P. 23–34.

135. Athenstaedt K. Phosphatidic acid, a key intermediate in lipid metabolism / K. Athenstaedt, G. Daum // *Eur. J. Biochem.* – 1999. – Vol. 266. – P. 1–16.

136. Vance D. E. Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes / D. E. Vance // J. Vance. Amsterdam: Elsevier, 2002. – P. 205–482.

137. Acylation of monolysocardiolipin in rat heart / B. J. Ma, W. A. Taylor, V. W. Dolinsky [et al] // *J. Lipid. Research.* – 1999. – Vol. 40, № 10. – P. 1837–1845.

138. Platelet lipid (s) bound to albumin increases endothelial electrical resistance: mimicked by LP All Am. / F. L. Minnear, S. Patil, D. Bell [et al.] // *J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 2001. – Vol. 281, № 6. – P. 1337–1344.

139. Pregnancy-dependent to ovarian – independent progression in mammary tumors delineated in primary culture: changes in signal transduction, growth factor regulation, and matrix interaction / W. Imagawa, G. K. Bandyopadhyay, M. Garcia [et al.] // *Cancer Res.* – 1992. – Vol. 52, № 23. – P. 6531–6538.

140. Influence of dose on liposome clearance: critical role of blood proteins / C. D. Oja, S. C. Semple, A. Chonn [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1996. – Vol. 128, № 1. – P. 31–37.

141. Phosphatidic acid and lysophosphatidic acid induce haptotactic migration human monocytes / D. Zhou, W. Luini, S. Bemasconi [et al.] // *JBC.* – 1995. – Vol. 270, № 43. – P. 25549–25556.

142. Schlame M. The biosynthesis and functional role of cardiolipin / M. Schlame, D. Rua, M. L. Greenberg // *Prog. Lipid. Res.* – 2000. – Vol. 39, № 3. – P. 257–288.

143. Siess W. Arachidonic acid stimulates the formation of 1,2-diacylglycerol and phosphatidic acid in human platelets. Degree of phospholipase C activation correlates with protein phosphorylation, platelet shape change, serotonin release, and aggregation. / W. Siess, F. L. Siegel, E. G. Lapetina // *J. Biol. Chem.* – 1983 – Sep. 25;258(18). – P. 11236–11242.

144. Рыбальченко В. К. Молекулярная организация и ферментативная активность биологических мембран / В. К. Рыбальченко, М. Д. Курский. – К.: Наук. думка, 1977. – 212 с.

145. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю. А. Владимиров // *Соровский образовательный журнал / SSEP.* – 2000. – Т. 6, № 1. – С. 13–19.

146. Янович В. Г. Метаболізм метіонину у тканинах великої рогатої худоби в умовах *in vitro* / В. Г. Янович, С. Б. Корнят, О. С. Кичма // Укр. біохім. журн. – 1998. – № 2. – С. 126.

147. Метаболізм метіонину у тканинах великої рогатої худоби в умовах *in vitro* / С. Б. Корнят, Б. М. Куртяк, В. В. Іваняк [та ін.] // Біологічні основи живлення с.-г. тварин: тези доп. конф. – Л., 1998. – С. 9.

148. Аполіпротеїн В: особливості метаболізму в клітинах печінки телят при діареї / Л. Калачнюк, О. Савка, Д. Мельничук [та ін.] // Вісник Львівського ун-ту. – Серія: “Біологія”. – 2004. – Вип. 38. – С. 57–66.

149. Bauchart D. Lipid absorption and hepatic metabolism in ruminants / D. Bauchart, D. Gruffat, D. Durand // *Prac. Nutr. Soc.* – 1996. – Vol. 55. – P. 39–47.

150. Молекулярно-структурні зміни у фосфоліпідах гепатоцитів новонароджених телят у разі діареї / Л. Калачнюк, Д. Мельничук, Г. Калачнюк // Вісник Львів. ун-ту. – Серія: “Біологія”. – 2004. – Вип. 35. – С. 71–76.

151. Lipoprotein metabolism in preruminant calf: effect of high fat diet supplemented with α -methionone / S. Auboiron, D. Durand, D. Bauchart [et al.] // *J. of Dairy Science.* – 1994. – Vol. 77. – P. 1870–1881.

152. Грищенко В. А. Вплив фосфоліпидовмісної біодобавки на біохімічні показники крові щурів за дії на організм екзокопатогенних чинників / В. А. Грищенко, В. А. Томчук, О. М. Литвиненко [та ін.] // *Биологический вестник.* – 2009. – т. 13, № 1–2, – С. 3–7.

153. Christie W. W. / In «Ruminant Animals»; ed. W. Christie Pergamon Press: Oxford, 1981. – P. 102.

154. Design and properties of ileal bile acid transport inhibitors / W. Kramer, G. Wess, K.-H. Baringhause [et al.] / *bile acid in gastroenterology. Basic and clinical advances.* – Dordrecht, Boston, London, 1995. – P. 205–220.

155. Method for continuous measurement of blood metabolite hepatic balance conscious preruminant calves / D. Durand, D. Bauchart, J. Lefaiivre [et. al.] // *J.Dairy Sei.* – 1988. – Vol. 71. – P. 1632–1637.

156. Hawthorne J. N. Inositol phospholipids and phosphotidic acid metabolism in response to membrane receptor activation / J. N. Hawthorne // *Proceedings of the Nutrition Society*. – 1985. – № 2, 44. – P. 167–172.

157. Грищенко В. А. Показники ліпідного і фосфоліпідного спектрів крові за репаративної терапії при неонатальній ентеропатології телят / В. А. Грищенко // *Укр. біохім. журн.* – 2005. – Т. 77, № 1. – С 89–95.

158. Бирштейн Г. М. Гидрофобные взаимодействия неполярных молекул / Г. М. Бирштейн // *Сб. статей: Состояние и роль воды в биологических объектах*. – М., 1967. – С. 16–30.

159. Мембранные липиды как переносчики информации/ Е. Б. Бурлакова, Г. В. Архипова, А. Н. Голощапов [и др.]. – М.: Наука. – 1982. – С. 74–84.

160. Стручков В. А. Структурные и функциональные аспекты ядерных липидов нормальных и опухолевых клеток / В. А. Стручков, Н. Б. Страшевская // *Биохимия*. – 2000. – Т. 65, Вып. 5. – С. 620–643.

161. Грищенко В. А. Ліпідний склад внутрішньої мембрани мітохондрій ентероцитів тонкої кишки та гепатоцитів при дії на організм іонізуючої радіації та при застосуванні ліпосом / В. А. Грищенко, В. А. Томчук, С. В. Хижняк // *Наук. вісник Національного ун-ту боресурсів і природокористування України*. – 2011. – Вип. 167, Ч. 1. – С. 168–172.

162. José Corado. Inositol 1,4,5-trisphosphate- and arachidonic acid-induced calcium mobilization in T and B lymphocytes / José Corado, Françoise Le Deist, Claude Griscelli, Alain Fischer // *Cellular Immunology*. April – 1990. – Vol. 126, Iss. 2, 1. – P. 245-254.

163. Дятловичная Э. В. Липиды как биоэффекторы / Э. В. Дятловичная, В. В. Безуглов // *Биохимия*. – 1999. – Т. 63., Вып. 1. – С. 3–5.

164. Алексеенко А. В. Функциональная роль сфингозина в индукции пролиферации и гибели клеток / А. В. Алексеенко // *Биохимия*. – 1998. – Т. 63. – Вып. 1. – С. 758.

165. Рекомендації з терапії і профілактики шлунково-кишкових хвороб у новонароджених та молодняка тварин / М. І. Цвіліховський, В. І. Береза, В. А. Грищенко [та ін]. – К.: Вид. центр НАУ, 2004. – 39 с.

166. Dora Višnjić Arachidonic Acid Mediates Interferon- γ -Induced Sphingomyelin Hydrolysis and Monocytic Marker Expression in HL-60 Cell Line / Dora Višnjić, Drago Batinić and Hrvoje Bandić // *Blood*. – 1997. Vol. 89. – P. 81–91.

167. Polyunsaturated fatty acids decrease the apparent affinity of vitamin D metabolites for human vitamin D-binding protein / R. Bouillon, D. Z. Xiang, R. Convents [et al.] // *J. Biol Chem*. – 1992. – Vol. 42, № 6. – P. 855–861.

168. William L. Blake Suppression of Rat Hepatic Fatty Acid Synthase and S14 Gene Transcription by Dietary Polyunsaturated Fat / L. William. Blake, D. Steven // *Nutrition and Gene Expression*. – December, 1990. Vol. 120. – P. 1727–1729.

169. McDonough M. Specificity of unsaturated fatty acid-regulated expression of the *Saccharomyces cerevisiae* OLE1 gene / M. McDonough, J. E. Stukey, C. E. Martin // *J. Biol. Chem*. – 1992 – Vol. 267. – P. 5931–5936.

170. Corado José. Inositol 1,4,5-trisphosphate- and arachidonic acid-induced calcium mobilization in T and B lymphocytes / José Corado, Françoise Le Deist, Claude Griscelli [et al.] // *Cellular Immunology*. April – 1990. – Vol. 126, Iss. 2, 1. – P. 245-254.

171. Kang J. X. Evidence that free polyunsaturated fatty acids modify Na⁺ channels by directly binding to the channel proteins / J. X. Kang, A. Leaf // *PNAS*. – 1996. – Vol. 93, № 8. – P. 3542–3546.

172. Shun-Ichi Nakamura. Lipid Mediators and Protein Kinase C Activation for the Intracellular Signaling Network / Shun-Ichi Nakamura and Yasutomi Nishizuka // *J. Biochem*. – 1994. – Vol. 115, № 6. – P. 1029–1034.

173. Анохин Б. М. Гастроэнтерология телят / Б. М. Анохин. – Воронеж: Воронежский ун-т, 1995. – 172 с.

174. Грищенко В. А. Фосфоліпіди молока у коригуванні холатоутворної функції печінки при диспепсії телят / В. А. Грищенко // *Наукові*

доповіді НУБіП України. 2016. – № 3(60). – <http://journals.nubip.edu.ua/index.php/Dopovidi/issue/view/289>.

175. Boyer J. Hepatic transport systems, regulating pH_i, cell volume and bile secretion / J. Boyer, J. Graf // *Ann. Rev. Physiol.* – 1992. – Vol. 54. – P. 415–438.

176. Волонт Л. А. Биохимические показатели функции печени у здоровых и больных желудочно-кишечными заболеваниями телят / Л. А. Волонт // Сб. научн. тр. Ленинград. вет. ин-та. – 1990. – № 11. – С. 21–24.

177. Шахбазян А. М. Функциональные изменения печени при диспепсии телят и корригирующая терапия: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. вет. наук: спец. 16.00.01 “Диагностика и терапия животных” / А. М. Шахбазян. – Ереван, 2003. – 20 с.

178. Vano M. Rat Hepatocytes transport water mainly via a non-channel-mediated pathway / M. Vano, R. A. Marinelli, S. K. Roberts [et. al.] // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271, № 12. – P. 6702–6707.

179. Trauner M. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation / M. Trauner // *Physiol. Rev.* – 2003. – Vol. 83, № 2. – P. 633–671.

180. Рекомендації щодо відновлення жовчоутворної і жовчовидільної функцій печінки при медикаментозному гепатиті у тварин / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко, В. А. Томчук. – К.: Вид. центр НУБіП України, 2009. – 14 с.

181. Цапенко П. К. Вплив стимуляторів та інгібіторів секреції жовчі на електричні властивості печінки / П. К. Цапенко, Т. П. Лященко // Вісник Київського національного університету. «Проблеми регуляції фізіологічних функцій». – 2005. – № 10. – С. 10–12.

182. Aromataris E. D. Glucagon activates Ca²⁺ and Cl⁻ channels in rat hepatocytes / E. D. Aromataris, M. L. Roberts, G. J. Barritt [et al.] // *J. Physiol.* – 2006. – 573. – Issue 3. – P. 611–625.

183. Cichoz-Lach H. Pathophysiology of portal hypertension / H. Cichoz-Lach, K. Celiński, M. Słomka [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2008. – V. 59. Suppl. 2. – P. 231–238.

184. Kim M. Y. Hyperdynamic circulation in patients with liver cirrhosis and portal hypertension / M. Y. Kim, S. K. Baik // *Korean J. Gastroenterol.* – 2009. – V. 54, N 3. – P. 143–148.

185. Trebicka J. Role of beta3-adrenoceptors for intrahepatic resistance and portal hypertension in liver cirrhosis / J. Trebicka, M. Hennenberg, Schulze Pröbsting // *Hepatology.* – 2009. – V. 50, N 6. – P. 1924–1935.

186. Грищенко В. А. Активність ферментів електронтранспортного ланцюга мітохондрій ентероцитів тонкої кишки і гепатоцитів при дії екзогенних чинників та використання ліпосом / В. А. Грищенко, С. В. Хижняк, В. А. Томчук [та ін.] // *Сучасні проблеми токсикології.* – 2013. – № 1–2. – С. 59–62.

187. Масюк А. И. Молекулярная физиология образования желчи / А. И. Масюк // *Вестник Рос. АМН.* – 1996. – № 1. – С. 17–21.

188. Xu J. Role of nitric oxide synthase and cyclooxygenase in hyperdynamic splanchnic circulation of portal hypertension / J. Xu, H. Cao, H. Liu [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2008. – V. 7, N 5. – P. 503–508.

189. Zsembery A. Bile formation: a concerted action of membrane transporters in hepatocytes and cholangiocytes / A. Zsembery, T. Thalhammer, J. Graf // *News Physiol. Sci.* – 2000. – V. 15. – February. – P. 6–10.

190. Структурні характеристики мітохондріальної мембрани гепатоцитів при дії кадмію та їх коригування / В. А. Грищенко, В. А. Томчук, Л. І. Степанова [та ін.] // *Современные проблемы токсикологии.* – 2012. – № 3–4. – С. 35–38.

191. Regulation of intracellular pH in isolated periportal and perivenular rat hepatocytes / A. Benedetti, G. S. Baroni, L. Marucci [et al.] // *Gastroenterology.* – 1993. – Vol. 105, № 6. – P. 1797–1805.

192. pH regulation in perfused rat liver: respective role of Na^+ , $-\text{H}^+$ exchanger and Na^+ , $-\text{HCO}_3^-$ cotransport / T. Durand, J.-L. Gallis, S. Masson [et al.]// *Am. J. Physiol. (Gastrointest. Liver Physiol. 28)*. – 1993. – Vol. 265, № 1, Pt. 1. – P. 43–50.

193. Hepatocellular transport of bile acids. Evidence for distinct subcellular localizations of electrogenic and ATP-dependent taurocholate transport in rat hepatocytes / C. Kast, B. Stieger, K. H. Winterhalter [et. al.] // *J. Biol. Chem.* – 1994. – Vol. 269, № 7. – P. 5179–5186.

194. The rat liver ecto-ATPase is also a canalicular bile acid transport protein / C. J. Sippel, F. J. Suchy, M. Ananthanarayanan [et. al.] // *J. Biol. Chem.* – 1993. – Vol. 268, № 3. – P. 2083–2091.

195. Томчук В. А. Метод головних компонент у проведенні порівняльної оцінки ефективності застосування фосфоліпидовмісних препаратів при експериментальному гепатиті / В. А. Томчук, В. А. Грищенко // *Біологія тварин.* – 2012. – т. 14, № 1–2. – С. 682–686.

196. Гаранина Н. А. Динамика жирнокислотного состава желчи и запилорического химуса у телят в раннем постнатальном онтогенезе / Н. А. Гаранина, А. А. Алиев // *Обмен липидов и липидное питание сельскохозяйственных животных: сб. науч. тр.* – Боровск, 1982. – С. 18–22.

197. Marinelli R. A. Aquaporin water channels in liver: their significance in bile formation / R. A. Marinelli, N. F. LaRusso // *Hepatology.* – 1997. – Vol. 26, № 5. – P. 1081–1084.

198. Secretin induces the apical insertion of aquaporin – 1 water channels in rat cholangiocytes / R. A. Marinelli, P. S. Tietz, L. D. Pham [et al.] // *Am. J. Physiol. (Gastrointest. Liver Physiol. 39)*. – 1999. – Vol. 276, № 1, Pt. 1. – P. 280–286.

199. Sabolic I. Water channels in renal and nonrenal tissues / I. Sabolic, D. Brown// *News Physiol. Sei.* – 1995. – Vol. 10, February. – P. 12–17.

200. Cholangiocytes express the aquaporin CHIP and transport water via a channel-mediated mechanism / S. K. Roberts, M. Yano, L. Pham [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sei. USA.* – 1994. – Vol. 91, № 26. – P.13009–13013.

201. Isolation and morphological characterization of bile duct epithelial cells from normal rat liver / K. Ishii, B. Vroman, N. F. LaRusso // *Gastroenterology.* – 1989. – Vol. 97, № 5. – P. 1236–1247.

202. Ishii K. Inhibition of rat hepatocyte organic anion transport by bile acids / K. Ishii, A. W. Wolkoff // *Am. J. Physiol. (Gastrointest. Liver Physiol. 30).* – 1994. – Vol. 267, № 3, Pt. 1. – P. G458–G464.

203. Benedetti A. Serial quantitative image analysis of uptake and transport of fluorescent bile acids in polarized biliary epithelial cells / A. Benedetti, L. Marucci, A. Di Sario [et al.] // *Bile acids in gastroenterology. Basic and clinical advances.* – Dordrecht, Boston, London, 1995. – P. 191–194.

204. Clinical trials of modulation of multidrug resistance. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations / B. L. Lum, G. A. Fisher, N. A. Brophy [et al.] // *Cancer Suppl.* – 1993. – Vol. 72, № 11. – P. 3502–3514.

205. Радченко В. Г. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы / В. Г. Радченко, А. В. Шабров, Е. Н. Зиновьева. – СПб.: Издательство Диалект; М.: Издательство БИНОМ, 2005. – 864 с.

206. Regulation of cell function by the cellular hydration state / D. Haussinger, F. Lang, W. Gerok // *Am. J. Physiol. (Endocrinol. Metab. 30).* – 1994. – Vol. 267, № 3, Pt. 1. – P. E343–E355.

207. Petzinger E. Transport of organic anions in the liver. An update on bile acid, fatty acid, monocarboxylate, anionic amino acid, cholephilic organic anion, and anionic drag transport / E. Petzinger // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 123. – P. 47–211.

208. Regulation of bile acid synthesis by deoxycholic acid in the rat: different effects on cholesterol 7 α -hydroxylase and sterol 27-hydroxylase / S. Shefer, B. T. Kren, G. Salen [et al.] // *Hepatology.* – 1995. – Vol. 22. – P. 1215–1221.

209. Порушення процесів жовчовиділення при тканинній гіпоксії та спроби їх корекції / Т. М. Говоруха, А. І. Назаренко, Л. І. Жаліло [та ін.] // Фізіол. журн. – 2002. – Т. 48, № 1. – С. 35–40.

210. Оцінка протеїнсинтезуючої функції печінки за експериментального гепатиту / В. А. Грищенко, В. А. Томчук, О. М. Литвиненко [та ін.] // Укр. біох. журн. – 2011. – т. 83, № 1. – С. 63–68.

211. Шутова О. В. Біохімічні та біофізичні параметри жовчі при дискінетичних порушеннях та запальних захворюваннях міліарної системи у дітей: автореф.дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.10 “Педіатрія” / О. В. Шутова. – Х., 2002. – 20 с.

212. Marks D. L. Hepatic transport and bile secretion: physiology and pathophysiology / D. L. Marks, N. F. LaRusso; ed. N. Tavaloni and P. D. Berk. – Raven Press, Ltd.: New York, 1993. – P. 513–530.

213. Mechanisms and regulation of bile secretion / M. H. Nathanson, J. L. Boyer // *Hepatology*. – 1991. – Vol. 14, № 3. – P. 551–566.

214. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – М., 1999. – 860 с.

215. Feedback regulation of bile acid synthesis in the rat / S. Shefer, L. B. Nguyen, G. Salen [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1990. – Vol. 85. – P. 1191–1198.

216. Bile acids suppress the rat liver Na⁺-dependent bile acid cotransporter gene promoter / S. J. Karpen, M. Ananthanarayanan, T. Potselueva, [et. al.] // *Hepatology*. – 1995. – Vol. 22. – P. 318.

217. Мельничук Д. О. Показники обміну жовчних пігментів за умов дії на організм екопатогенних чинників і за корекції ліпосомами / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко, С. П. Весельський // Укр. біохім. журн. – 2014. – Т. 86, № 3. – С. 125–132.

218. Beckh K. Regulation of bile secretion by hepatic nerves: Liver innervation and the neural control of hepatic function / Beckh K. – London, 1996. – P. 313–320.

219. Кишкун А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А. А. Кишкун. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2007. – 800 с.

220. Грищенко В. А. Особливості жовчнокислотного спектра міхурової жовчі та дуоденального вмісту в мишей при медикаментозному гепатиті і застосуванні корегуючої терапії / В. А. Грищенко, О. М. Литвиненко // Укр. біохім. журн. – 2007. – Т. 79, № 4. – С. 97–101.

221. In situ localization of the hepatocytic Na taurocholate cotransporting polipeptide in rat liver / B. Stieger, B. Hagenbuch, L. Landmann [et al.] // Gastroenterology. – 1994. – Vol. 107, № 6. – P. 1781–1788.

222. Disruption of cholesterol 7 α -hydroxylase gene in mice. II. Bile acid deficiency is overcome(d) by induction of oxysterol 7 α -hydroxylase / M. Schwarz, E. G. Lund, K. D. R. Setchell [et al.] // J. Biol. Chem. – 1996. – Vol. 271, № 30. – P. 18024–18031.

223. Role of liver in the synthesis of cholesterol and the clearance of low density lipoproteins in the cynomolgus monkey / S. D. Turley, D. K. Spady, J. M. Dietschy // J. Lipid. Res. – 1995. – Vol. 36, № 1. – P. 67–80.

224. Regulation of intracellular trafficking of canalicular ATP-dependent transporters / I. M. Arias, S. Misra, P. Ujhazy [et al.] // AASLD basic research single topic conference. Advances in hepatic transport: Molecular mechanisms, genetic disorders, and treatment. – 1998. – P. 58.

225. Holdsworth G. Enzyme profiles of mammalian bile / G. Holdsworth, R. Coleman // Biochem. Biophys. Acta. – 1975. – Vol. 389, № 1. – P. 47–50.

226. Barnwell S. G. The effects of colchicines on secretion into bile of bile salts, phospholipids, cholesterol and plasma membrane enzymes: bile salts are secreted unaccompanied by phospholipids and cholesterol / S. G. Barnwell, P. J. Lowe, R. Coleman // Biochem. J. – 1984. – Vol. 220, № 3. – P. 723–731.

227. Манто И. Е. Определение свободных аминокислот в желчи у больных хроническим гепатитом / И. Е. Манто // Лаб. дело. – 1986. – № 1. – С. 24–27.

228. Sources of proteins in human bile / B. M. Mullock, L. J. Shaw, B. Fitzharris [et al.] // *Gut*. – 1985. – Vol. 26, № 5. – P. 500–509.

229. Говоруха Т. М. Дія глютамінової кислоти на секреторну функцію печінки щурів при моделюванні тканинної гіпоксії / Т. М. Говоруха, Є. М. Решетнік, В. М. Бабан // *Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету ім. Володимира Гнатюка. Серія: Біологія*. – 2008. – № 2(36). – С. 47–52.

230. Вплив кальційзалежних сполук на секрецію з жовчю аденілових нуклеотидів / С. В. Тукаєв, С. П. Весельський, Є. М. Решетнік [и др.] // *Фізіол. журн.* – 2002. – Т. 48, № 5. – С 28–33.

231. Винницкая Е. В. Алкогольная болезнь печени: клиническое течение, терапия / Е. В. Винницкая // *Фарматека*. – 2007. – № 13 (147). – С. 53–58.

232. Використання ліпосом на основі фосфоліпідів молока у гепатології / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко, В. А. Томчук [та ін.]: за ред. Д. О. Мельничука. – К.: НУБіП України, 2010. – 400 с.

233. Гаранина Н. А. Динамика липидов и липолитическая активность желчи телят с рождения до 6-месячного возраста / Н. А. Гаранина, А. А. Алиев // *Бюл. ВНИИ физиол. биох. и питания с.-х. животных*. – 1986. – Вып. 3. – С. 18–22.

234. Ветеринарна клінічна біохімія: Посібник / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко, В. А. Томчук [та ін.]: за ред. Д. О. Мельничука. – К. : НУБіП України, 2014. – 456 с.

235. Inhibition of biliary phospholipid and cholesterol secretion by organic anions effects bile canalicular membrane composition and fluidity / T. Kajihara, S. Tazuma, G. Yamashita [et. al.] // *J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 481–487.

236. Vlahcevic Z. R. Adolf Windaus. Prize Lecture: Studies of cholesterol degradative pathways in the rat / Z. R. Vlahcevic // *Bile acids in gastroenterology. Basic and clinical advances*. – Dordrecht, Boston, London, 1995. – P. 85–109.

237. Діагностика порушень коагуляційних процесів при медикаментозному гепатиті та їх корекція / В. А. Грищенко, В. А. Томчук, О. М. Литвиненко [та ін.] // *Лабораторна діагностика*. – 2010. – № 3 (53). – С. 20–24.

238. Regulation of cholesterol 7 α -hydroxylase mRNA and transcriptional activity by protein phosphorylation in primary cultures of rat hepatocytes / R. T. Stravitz, Z. R. Vlahcevic, E. C. Gurley [et. al.] // *Bile acids in gastroenterology. Basic and clinical advances.* – Dordrecht, Boston, London, 1995. – P. 119–128.

239. Vlahcevic Z. R. Studies of cholesterol degradative pathways in the rat / Z. R. Vlahcevic // *Bile acids in gastroenterology.* – Boston, London, 1995. – P. 85–109.

240. Guo G. L. Induction profile of rat organic anion transporting polypeptide 2 (Oatp 2) by prototypical drug-metabolizing enzyme inducers that activate gene expression through ligand-activated transcription factor pathway *Pharmacol / G. L. Guo, S. Choudhurt, C. D. Klaassen // Exp. Ther.* – 2002. – Vol. 300. – P. 206 – 121.

241. Vlahcevic Z. R. Regulation of sterol 27-hydroxylase (S27-H) and the acidic pathway of bile acid synthesis / Z. R. Vlahcevic, R. T. Stravitz, D. M. Heuman // *XIV International Bile Acids Meeting. Bile Acids in Hepatobiliary Diseases.* – Basic Research and Clinical Application. Freiburg (Germany), 1996. – P. 11.

242. Cholesterol interaction with phospholipids in membranes / H. Ohvo-Rekila, B. Ramstedt, P. Leppimaki [et. al.] // *Prog. Lipid. Res.* – 2002. – Vol. 41, № 1. – P. 66–97.

243. Литвиненко О. М. Показники ліпідного та жовчно-кислотного обмінів за експериментального медикаментозного гепатиту та їх корекція: автореф. дис. на здобуття наук. ступ. канд. біол. наук: спец. 03.00.04 “Біохімія” / О. М. Литвиненко. – К., 2010. – 24 с.

244. Blitzer B. L. Cellular mechanism of bile formation / B. L. Blitzer, J. L. Boyer // *Gastroenterology.* – 1982. – Vol. 82, № 2. – P. 346–357.

245. Иванченкова Р. А. Некоторые аспекты желчеобразования / Р. А. Иванченкова // *Клиническая медицина.* – 1999. – № 7. – С. 18–22..

246. Hepatobiliary transport of sulphated and taurine-conjugated bile salts / W. Dieminger, A. Dietrich, M. Falk [et al.] // *Bile acids in gastroenterology. Basic and clinical advances.* – Dordrecht, Boston, London, 1995. – P.147–161.

247. Identification of nuclear receptor for bile acids / M. Makishima, A. Y. Okamoto, J. J. Repa [et al.] // *Science*. – 1999. – 284. – P. 1362–1365.

248. ATP-dependent 17 α -estradiol 17-(α -D-glucuronide) transport by multi-drug resistance protein (MRP). Inhibition by cholestatic Steroides / D. W. Loe, K. C. Almquist, S. P. C. Cole [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271, № 16. – P. 9683–9689.

249. Adaptive changes of hepatic bile salt transport in a model of reversible interruption of the enterohepatic circulation in the rat / L. Accatino, J. Hono, C. Koenig [et al.] // *J. Hepatol.* – 1993. – Vol. 19. – P. 95–104.

250. Functional expression, cloning and characterization of the hepatocyte Na⁺/bile acid cotransport system / B. Hagenbuch, B. Stieger, M. Foguet [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1999. – 88. – P. 10629–10633.

251. Boym A. Separation of leucocytes from blood and bone marrow / A. Boym // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1968. – Vol. 21. – P. 100–109.

252. Hardikar W. Differential ontogenic regulation of basolateral and canalicular bile acid transport proteins in rat liver / W. Hardikar, M. Ananthanarayanan, F J. Suchy // *J. Biol. Chem.* – 1995. – Vol. 270, № 35. – P. 841–846.

253. Denson L. A. The orphan nuclear receptor, shp, mediates bile acid induced of the rat bile acid transporter / L. A. Denson, E. W. Sturm, T. I. Zimmerman [et al.] // *Gastroenterology*. – 2001. – 121, № 1. – P. 140–147.

254. Weinman S. A. Electrogenicity of Na-coupled bile salt transport in isolated rat hepatocytes / S. A. Weinman, R. T. Weeks // *Am. J. Physiol. (Gastrointest. Liver Physiol. 28)*. – 1993. – Vol. 265, № 1, Pt. 1. – P. 73–80.

255. The nuclear receptor PXR is a lithocholic acid sensor that protects against liver toxicity / J. Staudinger, B. Goodwin, S.A. Jones [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2001. – Vol. 98. – P. 3369–3374.

256. Disrupted bile acid homeostasis reveals an unexpected interaction among nuclear hormone receptors, transporters, and cytochrome P450 / E. G. Schuetz, S. Strom, K. Yasuda [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – V. 276. – P. 39411–39418.

257. Nathanson M. H. Mechanisms and regulation of bile secretion / M. H. Nathanson, J. L. Boyer // *Hepatology*. – 1991. – Vol. 14, № 3. – P. 551–566.

258. Eftychion N. The rat liver organic anion transporting polypeptide (oatp) is a transporter of hydrophilic bile acids / N. Eftychion, A. K. Batta, P. J. Wang [et al.] // *Hepatology*. – 1997. – Vol. 26, № 4, Pt. 2, Suppl. – P. 293.

259. Strange H. S. Hepatic bile salt transport. A review of subcellular binding sites / H. S. Strange // *Biochem. Soc. Trans.* – 1981. – № 9. – P. 170–174.

260. Майер К. П. Гепатит и последствия гепатита / К. П. Майер. – М.: Медицина, 1999. – 423 с.

261. Stolz A. Molecular characterization of cytosolic rat and human bile acid binding proteins / A. Stolz, L. Hammond, H. Lou // *Bile acids in gastroenterology. Basic and clinical advances*. – Dordrecht, Boston, London, 1995. – P. 167–175.

262. Down-regulation of expression and function of the rat liver Na⁺/bile acid cotransporter in extrahepatic cholestasis / C. Gartung, M. Ananthanarayanan, M. A. Rahman [et al.] // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 110, № 1. – P. 199–209.

263. Frimmer M. The transport of bile acids in liver cells / M. Frimmer, K. Ziegler // *Biochim. Biophys. Acta*. – 1988. – Vol. 947, № 17. – P. 75–99.

264. Differing intrahepatic transport pathways exist for bile acids and cholephilic organic anions / N. Aoyama, T. Ohya, N. Busch [et al.] // *Gastroenterology*. – 1990. – Vol. 98, № 5, Pt. 2. – P. A242.

265. Калюжный И. Т. Болезни печени и микроциркуляция/ И. Т. Калюжный, Н. Н. Соломенцова, С. И. Калюжный. – Бишкек, 1993. – 192 с.

266. Ruetz S. Enhancement of Mdr-2 mediated phosphatidylcholine translocation by the bile salt taurocholate implications for hepatic bile formation / S. Ruetz, P. Gros // *J. Biol. Chem.* – 1995. – Vol. 270, № 42. – P. 25388–25396.

267. Regulation of biliary lipid secretion by bile salts and mdr2 P-glycoprotein / R. P. Oude Elferink, R. Ottenhoff, M. Van Wijland [et al.] // *Bile acids in gastroenterology. Basic and clinical advances*. – Dordrecht, Boston, London, 1995. – P. 247–253.

268. Чумаков П. М. Функция гена p53: выбор между жизнью и смертью / П. М. Чумаков // Биохимия. – 2000. – Т. 65, № 4. – С. 34–48.

269. Kleinman R. E. The liver and intestinal immunoglobulin A: up from the "minors"? / R. E. Kleinman, W. A. Walker // Gastroenterology. – 1987. – Vol. 93, № 3. – P. 650–651.

270. Грищенко В. А. Концентрація жовчних кислот у вмісті порожньої кишки та калі щурів при медикаментозному гепатиті й застосуванні корегуючої терапії / В. А. Грищенко, С. П. Весельський, О. М. Литвиненко // Ветеринарна медицина України. – 2008. – № 6. – С. 14.

271. Комаров Ф. И. Желчные кислоты: физиологическая роль, клиническое значение / Ф. И. Комаров, А. И. Иванов // Терапевтический архив. – 1972. – Т. 14, № 3. – С. 10–17.

272. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе синдрома диареи у телят в раннем возрасте / П. П. Фукс, Ю. В. Никитченко, В. Д. Петряник [и др.] // Ветеринарная медицина: межвед. темат. науч. зб. – Х., 1997. – Вып. 73. – С.27–32.

273. Кармолиев Г. Х. Свободнорадикальная патология в этногенезе болезней животных / Г. Х. Кармолиев // Ветеринария. – 2005. – № 4. – С. 42–47.

274. Попова О. Вільнорадикальні процеси: Біологічна та патогенетична роль / О. Попова, Т. Сокирко // Ветеринарна медицина. – 1995. – Т. 70. – С. 56–63.

275. Коркина О. В. Генерация супероксидных радикалов митохондриями сердца: исследование методом спиновых ловушек в условиях непрерывной оксигенации / О. В. Коркина, Э. К. Рууге // Биофизика. – 2000. – Т. 45. – Вып. 4. – С. 695–699.

276. Тимошенко М. Ф. Вільнорадикальні реакції та їх метаблічна роль / М. Ф. Тимошенко, Л. І. Кобилінська // Медична хімія. – 1999. – Т. 1. – С. 19–25.

277. Гольдштейн Л. Активные формы кислорода как жизненно необходимые компоненты воздушной среды / Л. Гольдштейн // Биохимия. – 2002. – Т. 67, № 2. – С. 194–204.

278. Калуев А. В. Выполняет ли регуляторную роль в клетке взаимодействие активных форм кислорода с ДНК / А. В. Калуев // Укр. биохим. журнал. – 1999. – Т. 71, № 2. – С. 104–108.

279. Дубініна О. Ю. Окислювальний стрес і окислювальна модифікація білків / О. Ю. Дубініна // Медична хімія. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 5–12.

280. Барабой В. А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и при патологии: в 2 ч. / В. А. Барабой, Д. А. Сутковой // Чернобыль-интеринформ. – Киев, 1997. – Ч. 1. – 202 с.

281. Alpen A. The Clinical Spectrum of chronic Metabolic Acidosis: Homeostatic Mechanisms Produce Significant Morbidity / A. Alpen, K. Sakhace // Am J. of Kidey Diseases. – 1997. – Vol. 29, № 2. – P. 291–302.

282. Koh Y. H. Lipid peroxidation product mediated DNA damage and mutagenicity / Y. H. Koh, S. J. Yoon, J. W. Park // J. Biochem. Mol. Biol. – 1997. – Vol. 30. – P. 188–193.

283. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы в живых системах / Ю. А. Владимиров, О. А. Азизова, А. И. Деев // Итоги науки и техники. Биофизика, 1994. – Т. 29. – Вып. 3. – 250 с.

284. Finkel J. A. Redox-dependent Signal Transduction / J. A. Finkel // FEBS Letters. – 2000. – Vol. 476, № 1,2. – P. 52–54.

285. Грищенко В. А. Мітогенстимулювальний ефект дії фосфоліпідів молока у дослідях на культурі клітин *in vitro* / В. А. Грищенко // Біоресурси і природокористування. – 2015. – Т. 7, № 1–2. – С. 61–64.

286. Carlberg C. Lipid Soluble Vitamins in Gen Regulation / C. Carlberg // Biofactors. – 1999. – Vol. 10, № 2–3. – P. 91–97.

287. Arner E. S. J. Physiological Functions of Thioredoxin and Thioredoxin Reductase / E. S. J. Arner, A. Holmgren // EJB The FEBS Journal. – 2000. – Vol. 267, № 20. – P. 6102–6109.

288. Зенков Н. К. Окислительный стресс / Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Меншикова. – М.: Наука / Интерпериодика, 2001. – 343 с.

289. Михайлов В. Ф. Сигнальные молекулы продуцируемые клетками в окислительно-восстановительных реакциях: участие в процессах адаптации и развитии радиационного эффекта, влияние антиоксидантов / В. Ф. Михайлов, В. К. Мазурик, Е. Б. Бурлакова // VII Междунар. конф. «Биоантиоксидант». – М., 2002. – С. 395–656.

290. Storey K. B. Oxidative stress: animal adaptations in nature / K. B. Storey // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 1996. – Vol. 29, № 12. – P. 1715–1733.

291. Ames B.N. Mitochondrial decay in aging / B. N. Ames, M. K. Shigenada, T. M. Hagen // *Biochem. Biophys. Acta.* – 1995. – Vol. 1271, № 1. – P. 165–170.

292. Van Lente F. Free radicals / F. Van Lente// *Anal. Chem.* – 1993. – Vol. 65, № 12. – P. 3748–3778.

293. Protein oxidation in aging brain / C. D. Smith, J. M. Carney, T. Tatsumo [et al.] // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1992. – Vol. 663. – P. 213–219.

294. Турпаев К. Т. Активные формы кислорода и регуляция экспрессии генов / К. Т. Турпаев // *Биохимия.* – 2002. – Т. 67, Вып. 3. – С. 339–352.

295. Sies H. Strategies of antioxidant defense / H. Sies// *Eur. J. Biochem.* – 1993. – Vol. 215, № 2. – P. 213–219.

296. Drijge W. Free radicals in the physiological control of cell function / W. Drijge// *Physiol. Rev.* – 2002. – Vol. 82, № 1. – P. 47–95.

297. Дубинина Е. Е. Активные формы кислорода и их роль в развитии оксидативного стресса / Е. Е. Дубинина // *Фундаментальные и прикладные аспекты современной биохимии: сб. науч. тр.* – 1998. – Т.2. – С. 396–398.

298. Girotti A. W. Lipid hydroperoxide generation, turnover and effector action in biological system / A. W. Girotti // *J. Lipid. Research.* – 1998. – Vol. 39. – P. 1529–1542.

299. Finkel T. Reactive oxygen species and–signal transduction / T. Finkel // *IUBMB Life.* – 2001. – Vol. 52, № 1–2. – P. 3–6.

300. Губський Ю. Л. ДНК ядерного хроматину: вільнорадикальні механізми хімічного пошкодження / Ю. Л. Губський // Медична хімія. – 1999. – Т. 1, № 1. – С. 7–14.

301. Саприн А. Н. Окислительный стресс и его роль в механизме апоптоза и развития патологических процессов / А. Н. Саприн, Е. В. Калинина // Успехи биол. химии. – 1999. – Т. 39. – С. 289–326.

302. Перекисное окисление и стресс / [Барабой В. А., Брахман И. И., Голотин В. Г. и др.]. – Санкт-Петербург: Наука, 1992. – 148 с.

303. Importance of Se-glutathione peroxidase, catalase and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress / C. Michiels, M. Raes, O. Toussaint [et al.] // Free Radical Biol Med. – 1994. – Vol. 17, № 3. – P. 235–248.

304. Выделение и свойства супероксиддисмутаза плазмы крови человека / Е. Е. Дубинина, В. В. Туркин, Г. Л. Бабенко [и др.] // Биохимия. – 1992. – Т. 57, Вып. 12. – С. 1892–1901.

305. Поберезкина Н. Б. Биологическая роль су пероксиддисмутаза / Н. Б. Поберезкина, Л. Ф. Осинская // Укр. биохим. журнал. – 1989. – Т. 61, № 2. – С. 14–27.

306. Комов В. П. Гормональная регуляция оборота супероксиддисмутаза в печени крыс / В. П. Комов, Е. Ю. Иванова // Вопросы мед. химии. – 1983. – № 5. – С. 79–82.

307. Whiteside C. Estrogen regulation of superoxide dismutase in normal rat mammary tissues and mammary tumors / C. Whiteside, R. N. Baciemon, T. B. Bremen // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1983. – Vol. 113, № 3. – P. 883–887.

308. Мірошниченко О. С. Біогенез, фізіологічна роль та властивості каталаз / О. С. Мірошниченко // – 1992. – Т. 8, № 6. – С. 59–81.

309. Луцзяк В. И. Окислительный стресс и механизмы защиты от него у бактерий / В. И. Луцзяк // Биохимия. – 2001. – Т. 66, № 5. – С. 592–609.

310. Руденко С. С. Семнітова корекція статусу печінки щурів при порушеннях антиоксидантної системи, спричинених хлоридами алюмінію та кадмію / С. С. Руденко // Укр. біохім. журн. – 1999. – Т. 71, № 3. – С. 99–103.

311. Мазо В. К. Глутатион как компонент антиоксидантной системы желудочно-кишечного тракта / В. К. Мазо // Рос. журн. гастроэнтерологии и колопроктологии. – 1998. – Т. 8, № 1. – С. 47–53.

312. Куминский В. И. Структура, свойства, биологическая роль и регуляция глутатионпероксидазы / В. И. Куминский, Л. С. Колисниченко // Успехи совр. биол. – 1993. – Т. 113, № 1. – С. 107–123.

313. Соотношение между величинами активности ферментов антиоксидантной системы в различных тканях интактных крыс / О. В. Левадная, Г. В. Донченко, В. М. Валицына [и др.] // Укр. биохим. журн. – 1998. – Т. 70, № 6. – С. 53–58.

314. Burse E. N. Two substrate binding sites in ascorbate peroxidase: the role of arginine / E. N. Bursey, T. L. Poulos // Biochemistry. – 2000. – Vol. 39, № 25. – P. 7374–7379.

315. Кения М. В. Роль низкомолекулярных антиоксидантов при окислительном стрессе / М. В. Кения, А. И. Лукаш, Г. П. Гуськов // Усп. совр. биол. – 1993. – Т. 113. Вып. 4. – С. 456–457.

316. Панасова Т. Зміни системи перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в корів з фізіологічними перебігами вагітності / Т. Панасова, В. Ільченко, М. Ільченко // Ветеринарна медицина України. – 2008. – № 2. – С. 30.

317. Ding H. In vivo kinetics of a redoxregulated transcription switch / H. Ding, B. Dimple // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1997. – Vol. 94, № 16. – P. 8445–8449.

318. Золотарев А. И. Биохимические маркеры развития окислительного стресса у новорожденных телят / А. И. Золотарев // Ветеринария. – 2008. – № 8. – С. 7.

319. Климов А. Н. Липиды, липопротеиды и атеросклероз / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. – СПб.: Питер Пресс, 1999. – 304 с.

320. Засекін Д. А. Антиоксидантна ефективність апіфіпрепаратів при хворобах молодняка великої рогатої худоби / Д. А. Засекін, В. О. Постоєнко // Аграрна наука і освіта. – 2006. – Т. 7, № 3–4. – С. 90–93.

321. Вивчення деяких механізмів дії нового антидіарейного препарату «П» / П. П. Фукс, В. Д. Петряник, М. Г. Симиренко [та ін.] // Ветеринарна медицина України. – 1997. – № 5. – С. 13–15.

322. Фукс П. П. Антиоксидантна дія комплексного антидіарейного препарату «Плантосил». / П. П. Фукс, С. О. Гужвинська // Пробл. зооінж. та вет. мед. : зб. наук. праць Харк. зоовет. ун-т. – 1998. – Вип. 2, 3 (27). – С. 245–248.

323. Антиоксидантний захист у механізмі дії проти діарейних препаратів / П. П. Фукс, В. Д. Петряник, А. М. Нікітенко [та ін.] // Вісник Білоцерківського ДАУ. – 1999. – Вип. 5, Ч. 1. – С. 140–143.

324. Дубинина Е. Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса / Е. Е. Дубинина // Вопросы мед. химии. – 2001. – Т. 47, № 6. – С. 561–581.

325. Пескин А. В. О регуляторной роли активных форм кислорода / А. В. Пескин // Биохимия. – 1998. – Т. 63. – Вып. 9. – С. 1307–1308.

326. Влияние гипероксии на активность супероксиддисмутазы и глутатионлипопероксидазы в тканях мышцей / В. З. Ланкин, Д. Б. Вандышев, А. К. Тихазе [и др.] // Докл. АН СССР. – 1981. – Вып. 259. – № 1. – С. 229–231.

327. Yim M. Enzyme function of copper, zinc superoxide dismutase as a free radical generator / M. Yim, P. Chock, E. Stadtman // J. Biol. Chem. – 1993. – Vol. 268. – P. 4099–4105.

328. Hoshino T. The effect of sulfhydryl compounds on the catalytic activity of Cu,Zn-superoxide dismutase purified from rat liver / T. Hoshino, V. Ohta, J. Jshigino // Experiential. – 1985. – Vol. 41, № 11. – P. 1416–1419.

329. Ochsner U.A. Role of the Pseudomonas aeruginosa oxy R-rec Operon in oxidative stress defense and DNA repair / U. A. Ochsner // J. of Bacterial. – 2000. – Vol. 182, № 16. – P. 4533–4544.

330. Гамалей И. А. Перекись водорода как сигнальная молекула / И. А. Гамалей, И. В. Клюбин // Цитология. – 1996. – Т. 38, № 12. – С. 1233–1247.

331. Активность гемостаза у новорожденных телят с функциональным нарушением пищеварения / И. Н. Медведев, С. Ю. Завалишина, Г. А. Белова // Ветеринария. – 2010. – № 4. – С. 43.

332. Структура мембран ентероцитів і гепатоцитів щурів за експериментальної ентеропатології та за різних способів корекції / В. А. Грищенко, С. В. Хижняк, О. М. Литвиненко [та ін.] // Ветеринарна медицина України. – 2009. – № 1. – С. 30.

333. Bell-Quint J. Synthesis of two forms of apolipoprotein B by cultured rat hepatocytes / J. Bell-Quint, T. Forte, P. Graham // Biochem Biophys Res Comm – 1981. – Vol. 99. – P. 700–706.

334. Havel R. J. Role of apolipoprotein E in lipoprotein metabolism / R. J. Havel, N. Yamada, P. M. Shames // Am. Heart J. – 1987. – Vol. 113. – P. 470–474.

335. Human macrophage metabolism of low density lipoprotein oxidized by stimulated neutrophils and ferritin / D. S. Abdalla, L. F. Costa-Rosa, H. P. Monteiro [et al.] // Atherosclerosis. – 1994. – Vol. 107, № 2. – P. 157–163.

336. Factors affecting the flux of cholesterol between cells and high density lipoprotein in vitro / W. J. Johnson, M. J. Bamberger, M. C. Philips [et al.]; ed. K. Lippel. // Proc. Workshop on lipoprotein Heterogeneity. – Bethesda: NIH Publ. – № 87. – 1987. – P. 429–441.

337. Грищенко В. А. Активация фосфолипидным препаратом репаративных процессов в пораженных органах и тканях при энтеропатологии новорожденных телят / В. А. Грищенко // Укр. біохім. журн. – 2004. – Т. 76, № 6. – С. 111–116.

338. Jolliffe I. T. Principal Component Analysis, Series: Springer Series in Statistics / Jolliffe I. T. – [2nd ed.]. – Springer, NY, 2002. – XXIX. – 487 p. – 28 ill.

339. Gorban A. N. Topological grammars for data approximation / A. N. Gorban, N. R. Sumner, A. Y. Zinovyev, Applied Mathematics Letters. – 2007. – Vol. 20, Iss. 4. – P. 382–386.

340. Харман Г. Современный факторный анализ / Г. Харман. – М.: Статистика, 1972. – 174 с.

341. Williams G. E. Pathology specific changes in equine ground reaction force data demonstrated by principal components analysis / G. E. Williams, B. W. Silverman, A. M. Wilson, A. E. Goodship // American Journal of Veterinary Research. – 1999. – Vol. 60. – P. 549–555.

342. Браверман Э. М. Структурные методы обработки эмпирических данных / Э. М. Браверман, И. Б. Мучник. – М.: Наука, 1983. – 464 с.

343. Иберла К. Факторный анализ / К. Иберла. – М.: Мир, 1972. – 223 с.

344. Любецький В. Й. Сучасна концепція системи оперативного моніторингу ветеринарного благополуччя у скотарстві / В. Й. Любецький, О. А. Вальчук, С. П. Саяпін // Ветеринарна медицина України. – 2012. – № 3 (193). – С. 20.

345. Калачнюк Г. І. Сімбіоз і біотехнологічні основи підвищення продуктивності тварин / Г. І. Калачнюк // Науковий вісник Львів. держ. акад. вет. медицини ім. С. З. Гжицького. – 2000. – Т. 2, № 2. – 4.2. – С.104–112.

346. Шадрин А.М. Применение природных цеолитов в животноводстве и ветеринарии / А.М. Шадрин // Ветеринария. – 1998. – № 10. – С. 46–48.

347. Ефективність застосування препарату "Ентеросгель" в експерименті на тваринах в умовах промислового розведення / Л. Ф. Васьківська, Ю. М. Шевченко, Н. І. Яншина [та ін.] // Вісник Білоцерк. ДАУ. – 1988. – Вип. 5, Ч. 2. – С. 128–133.

348. Ентеросгель-паста – надійний засіб лікування поросят з явищами діареї / М. Голік, М. Мусієнко [та ін.] // Ветеринарна медицина. – 1997. – Вип. 5. – С. 13–14.

349. Грищенко В. А. Алгоритм комплексної оцінки функціонального стану печінки та ефективності терапії за ентеропатології телят: науково-прак-

тичні рекомендації / В. А. Грищенко, В. А. Томчук. – К.: ЦП «Компринт», 2016. – 25 с.

350. Тимошок Н. О. Стимуляція інтерфероноутворення пробіотичним препаратом біфідім при шлунково-кишкових захворюваннях новонароджених телят / Н. О. Тимошок, В. М. Зоценко, М. Я. Співак // Бюл. Ін-ту сільськогосподарської мікробіології. – Чернігів, 2000. – № 7. – С. 84–85.

351. Гайдук Б. С. Лікування телят, хворих на гострі розлади травлення / Б. С. Гайдук, Г. М. Віничук, Д. І. Мудрак // Сільський господар. – 2003. – № 3–4. – С. 26.

352. Иванов А. В. Применение цеолитов для профилактики расстройства пищеварения у новорожденных телят / А. В. Иванов // Ветеринария. – 2000. – № 4. – С. 45–46.

353. Теоретично-прикладні аспекти застосування репаративної терапії при ентеропатології у телят / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко, М. І. Цвіліховський [та ін.]. – К.: Видавн. центр НАУ, 2005. – 54 с.

354. Грищенко В. А. Стан системи гемостазу за ентеропатології телят / В. А. Грищенко // Біоресурси і природокористування. – 2016. – т. 8, № 1–2. – С. 78–82.

355. Мерзленко Р. Профилактируем диспепсию у телят / Животноводство России / Р. Мерзленко, В. Шумский, И. Владимиров. – 2004. – № 11. – С. 26–27.

До глави II

1. Уголев А. М. Мембранное пищеварение и всасывание при физиологических условиях. Пересмотр современных взглядов / А. М. Уголев, Б. З. Зарипов, А. А. Груздков // Мембранное пищеварение и всасывание. – Рига, 1986. – С. 142–144.

2. Мейер Д. Ветеринарная лабораторная диагностика. Интерпретация и диагностика / Д. Мейер, Харви Дж.; [пер. с англ.]. – М.: Софион, 2007. – 456 с.
3. Лабораторна діагностика порушень метаболізму при патології внутрішніх органів: (модуль 7) до занять з дисципліни «Спеціальна біохімія» фахівців ОС «Магістр», Ч. 1 / В. А. Грищенко, В. А. Томчук. – К.: ЦП «Компринт», 2016. – 169 с.
4. Tomchuk V. A. Veterinary clinical biochemistry: textbook, Part 1 / V. A. Tomchuk, V. A. Gryshchenko, V. I. Tsvilikhovskyi. – К.: ЦП «Компринт», 2016. – 268 с.
5. Усатюк П. В. Біохімічна характеристика плазматичної мембрани та особливості регуляції епітелію тонкого кишечника великої рогатої худоби в онтогенезі та при порушенні функції: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра біол. наук: спец. 03.00.04 «Біохімія» / П. В. Усатюк. – К., 1994. – 43 с.
6. Грищенко В. А. Біохімічне та клінічне обґрунтування застосування засобів репаративної терапії на основі фосфоліпідів молока при ентеропатології телят: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра вет. наук: спец. 03.00.04 «Біохімія» / В. А. Грищенко. – К., 2006. – 44 с.
7. Хомич В. Т. Особливості ультраструктурних змін епітеліоцитів з посмугованою облямівкою слизової оболонки порожньої кишки у перехворілих на ентеропатологію телят / В. Т. Хомич, В. А. Грищенко // Біологія тварин. – 2004. – Т. 6, № 1–2. – С. 332–338.
8. Грищенко В. А. Фосфоліпідні молока у коригуванні холатоутворної функції печінки при диспепсії телят / В. А. Грищенко // Наукові доповіді НУБіП України. – 2016. – № 3(60). – <http://journals.nubip.edu.ua/index.php/Dopovidi/issue/view/289>.
9. Митюшин В. В. Диспепсия новорожденных телят / Митюшин В. В. – М.: Росагропромиздат, 1989. – 274 с.

10. Спеціальна біохімія: посібник / С. Д. Мельничук, Д. О. Мельничук, С. В. Хижняк [та ін.]: за ред. С. Д. Мельничука. – К. : НУБіП України, 2015. – 649 с.

11. Грищенко В. А. Теоретично-прикладні аспекти застосування репаративної терапії на основі фосфоліпідів молока при ентеропатології телят / В. А. Грищенко. – К.: Видавн. центр НАУ, 2008. – 162 с.

12. Грищенко В. А. Інтенсивність ліпопероксидації і стан антиоксидантної системи захисту в телят, перехворівших на диспепсію / Грищенко В. А. // Укр. біохім. журн. – 2004. – Т. 76, № 5. – С. 102–106.

13. Мацинович А. А. Метаболический профиль крови новорожденных телят в зависимости от баланса микроэлементов у коров-матерей / А. А. Мацинович // Вісник БДАУ. – Біла Церква. – 2005. – Вип. 33. – С. 179–186.

14. Филиппов П. Г. Фармакокоррекция обменных процессов в организме коров и телят витартилом в зоне экологического неблагополучия: автореф. дис. на соискание научн. степени канд вет. наук: спец. 16.00.04 «Ветеринарная фармакология с токсикологией» / П. Г. Филиппов. – Троицк, 2008. – 24 с.

15. Мембранопатії та їх корекція: методичні вказівки до лабораторних занять для студентів ВНЗ ОКР «Бакалавр» / В. А. Грищенко, В. А. Томчук. – К.: НУБіП України, 2015. – 47 с.

16. Оцінка функціонального стану печінки та ефективності терапії за ентеропатології телят / В. А. Грищенко, Т. М. Чернишенко, О. В. Горницька [та ін.] // Укр. фізіол. журн. – 2016. – т. 62, № 6.

17. Левченко В. І. Діагностика, профілактика і терапія шлунково-кишкових хвороб новонароджених телят // Тваринництво України. – 1995. – № 3. – С. 16.

18. Клініко-лабораторні дослідження гемоглобіну та його похідних у здорових тварин і при патології: методичні вказівки до лабораторних занять для студентів ВНЗ ОКР «Бакалавр» / В. А. Грищенко, В. А. Томчук. – К.: НУБіП України, 2015. – 110 с.

19. Грищенко В. А. Гемоглобін новонароджених телят в умовах штучної зміни кислотно-лужних параметрів крові / В. А. Грищенко // Укр. біохім. журн. – 1999. – т. 71, № 5. – С. 69–72.

20. Хомич В. Т. Вплив фосфоліпідвмісної біологічно активної добавки на ультрамікроструктурні зміни гепатоцитів у телят реабілітаційного періоду, перехворілих на диспепсію / В. Т. Хомич, В. А. Грищенко // Вісник Дніпропетровського державного аграрного університету: зб. наук. пр. – Дніпропетровськ: ДДАУ, 2005. – № 1. – С. 82–85.

21. Рекомендації з терапії і профілактики шлунково-кишкових хвороб у новонароджених та молодняку тварин / М. І. Цвіліховський, В. І. Береза, В. А. Грищенко [та ін.]. – К.: НАУ, 2004. – 39 с.

22. Лабораторна діагностика порушень метаболізму при патології внутрішніх органів: (модуль 7) до занять з дисципліни «Спеціальна біохімія» фахівців ОС «Магістр», Ч. 2 / В. А. Грищенко, В. А. Томчук. – К.: ЦП «Компринт», 2016. – 127с.

23. Біохімічні основи розвитку гострих розладів травлення у новонароджених телят / Д. О. Мельничук, П. В. Усатюк, В. А. Томчук [та ін.] // Ветеринарна медицина України. – 1999. – № 1 – С. 32–33.

24. Томчук В. А. Особливості обміну cAMP, cGMP і простагландинів в ізольованому епітелії тонкого кишечника великої рогатої худоби в залежності від віку та при патології: автореф. дис. на здобуття вчено. ступеня канд. биол. наук: спец. 03.00.04 “Біохімія” / В. А. Томчук. – Л., 1993. – 16 с.

25. Ветеринарна клінічна біохімія: посібник / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко, В. А. Томчук [та ін.]: за ред. Д. О. Мельничука. – К. : НУБіП України, 2014. – 456 с.

26. Стимулювання антиоксидантних процесів при ентеропатології телят [рекомендації для практичних фахівців ветеринарної медицини щодо застосування антиоксидантної терапії у вигляді ліпосомальної форми БАД «FLP-MD» на основі фосфоліпідів молока при ентеропатології телят] / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко, В. А. Томчук та ін.: [рекомендації для

сільськогосподарських підприємств України та практичних фахівців ветеринарної медицини]. – К.: Вид. центр НУБіП України, 2010. – 25 с.

27. Цвіліховський М. І. Аспекти гастроентерології / М. І. Цвіліховський, В. А. Грищенко // Здоров'я тварин і ліки. – 2008. – № 12(85). – С. 9.

28. Hartmann H. Изучение связи между диареей и нарушением функции почек у телят / H. Hartmann, A. Schmietendorf, S. Devauv // Veter. Med., 1987. – V. 41.2 – P. 129–139.

29. Мельничук Д. О. Біохімічні механізми відновлення кислотно-лужного гомеостазу в організмі новонароджених телят при ентеропатології, їх коригування / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко // Біоресурси і природокористування. – 2013. – 5, № 5–6. – С. 57–68.

30. Мельничук Д. А. Изменение активности щелочной фосфатазы и Na^+ , K^+ -АТФазы в мембранных фракциях эпителия тонкой кишки в норме и при диарее / Д. А. Мельничук, П. В. Усатюк, Н. И. Цвилюховский // Физиол. журн. – 1989. – Т. 35, № 3. – С. 99–100.

31. Любецька Т. В. Стан кислотно-лужної рівноваги та вітамінно-електролітного обміну крові телят, які перехворіли на гострі шлунково-кишкові захворювання / Т. В. Любецька, Д. О. Мельничук, В. А. Гончарук // Ветеринарна медицина України. – 1996. – № 6. – С. 16–18.

32. Мельничук Д. О. Роль кислотно-лужного стану та фосфоліпідів молока у формуванні колострального імунітету в новонароджених телят: монографія / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко. – К.: ЦП «Компринт», 2015. – 250 с.

33. Захаренко М.О. Механізми порушень обміну речовин і способи їх корекції у новонароджених телят: автореф. дис. на здобуття наук. ступ. д-ра біол. наук: спец. 03.00.04 «Біохімія» / О. М. Захаренко. – Л., 1993. – 35 с.

34. Левченко В. І. Патогенетичні ланки нефротичного синдрому у телят, хворих на колібактеріоз / В. І. Левченко, Н. В. Вовкотруб // Вісник БДАУ. – Біла Церква, 2005. – Вип. 33. – С. 128–135.

35. Грищенко В. А. Фосфоліпіди молока у коригуванні холатоутворної функції печінки при диспепсії телят / В. А. Грищенко // Наукові доповіді НУБіП України. – 2016. – № 3(60). – <http://journals.nubip.edu.ua/index.php/Dopovidi/issue/view/289>.

36. Томчук В. А. Вплив ентеросорбентів на вміст жовчних кислот в організмі новонароджених телят за гострих розладів травлення / В. А. Томчук // Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини. – 2010 – т. 3, вип. 21, ч. 2. – С. 67–71.

37. Грищенко В. А. Актуальність репаративної терапії при ентеропатології новонароджених телят / Грищенко В. А. // Наук. вісн. НАУ. – 2002. – № 55. – С. 197–199.

38. Влізло В. В. Жиророзчинні вітаміни у ветеринарній медицині та тваринництві / [Влізло В. В., Куртяк Б. М., Вудмаска І. В. та ін.]. – [2-ге вид., доп. і переробл.] – Л.: СПОЛОМ, 2015. – 436 с.

39. Мельничук Д. О. Показники обміну жовчних пігментів за умов дії на організм екопатогенних чинників і за корекції ліпосомами / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко, С. П. Весельський // Укр. біохім. журн. – 2014. – Т. 86, № 3. – С. 125–132.

40. Грищенко В. А. Концентрація жовчних кислот у вмісті порожньої кишки та калі щурів при медикаментозному гепатиті й застосуванні корегуючої терапії / В. А. Грищенко, С. П. Весельський, О. М. Литвиненко // Ветеринарна медицина України. – 2008. – № 6. – С. 14–16.

41. Структурно-динамічні властивості апікальної та мітохондріальної мем-бран ентероцитів при експериментальній ентеропатології та спосіб її корекції / Д. О. Мельничук, С. В. Хижняк, В. А. Грищенко [та ін.] // Укр. біохім. журн. – 2009. – т. 81, № 1. – С. 82–89.

42. Мельничук Д. О. Коригування фосфоліпидовмісними засобами жовчнокислотного спектра дуоденального вмісту та калу у щурів за медикаментозного гепатиту / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко, О. М. Литвиненко // Доповіді НАН України. – 2009. – № 12. – С. 186–189.

43. Грищенко В. А. Стимулювання пігментоутворної функції печінки фосфоліпидовмісними препаратами за розвитку токсичного гепатиту / В. А. Грищенко, В. А. Томчук, О. М. Литвиненко // Біологія тварин. – 2010. – т. 12, № 1. – С. 191–194.
44. Грищенко В. А. Мембранопатії та їх корекція: методичні вказівки / В. А. Грищенко, В. А. Томчук. – К.: НУБіП України, 2015. – 47 с.
45. Болдарев А. А. Мембранные липиды как регуляторы межбелковых взаимодействий / А. А. Болдарев, О. Д. Лопина, В. Д. Прокопьева // Нейрохимия. – 1985. – Т. 4, № 1. – С. 80–95.
46. Основы биохимии / А. Уайт, Ф. Лендлер, Э. Смит [и др.]. – М.: Мир, 1981. – т. 3. – С. 1160–1217.
47. Васьковский В. Е. Липиды / В. Е. Васьковский // Соросовский образовательный журнал. – № 3. – 1997. – С. 32–37.
48. McNeil H. P. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies / H. P. McNeil, C. N. S. A. Chesterman, Krilis // Adv. Immunol. – 1991. – Vol. 49. – P. 193–80.
49. Крепс Е. М. Липиды клеточных мембран / Крепс Е. М. – М.: Наука, 1981. – 339 с.
50. Ленинджер А. Основы биохимии / Ленинджер А. – М.: Мир, 1985. – 575 с.
51. Schroit A. J. Transbilayer movement of phospholipids in red cell and platelet membrane / A. J. Schroit, F. A. Zwaal // Biochem. Biophys. Acta. – 1991. – Vol. 1071. – P. 313–329.
52. Смирнов Л. П. Липиды в физиолого-биохимических адаптациях эктотермных организмов к абиотическим и биотическим факторам среды / Л. П. Смирнов, В. В. Богдан. – М.: Наука, 2007. – 182 с.
53. Кунц Э. «Эссенциальные» фосфолипиды в гепатологии (экспериментальный и клинический опыт) / Э. Кунц, К.-Й. Гундерманн, Э. Шнайдер // Терапев. архив. – 1994. – Т. 66, № 2. – С. 66–72.

54. Грищенко В. А. Імуномодулюючі властивості ліпосом на основі фосфоліпідів молока при імунодефіцитному стані організму тварин / В. А. Грищенко, В. А. Томчук // Науковий вісник НУБіП України. – 2013. – Вип. 188, Ч. 4. – С. 107–115.

55. Гула Н. М. Жирні кислоти та їх похідні при патологічних станах / Н. М. Гула, В. М. Маргітич. – К.: Наукова думка, 2009. – 335 с.

56. Sinensky M. Adaptive alteration in phospholipid composition of plasma membranes from a somatic cell mutant defective in the regulation of cholesterol biosynthesis / M. Sinensky // J. Cell Biol. – 1980. – 85. – P. 166–169.

57. Hazel J. R. Homoviscous adaptation in animal cell membranes // Physiological regulation of membrane fluidity / Ed. by A. R. Liss, R. C. Aloid, C. C. Curtain, L. M. Gordon. – New York, 1988. – P. 149–188.

58. Modification of lipid composition of neuroblastoma C1300 N18 cells with liposomas alters the cholesterol content / N. M. Gulaya, G. L. Volkov, V. M. Klimashevsky [et al.] // Neuroscience. – 1990. – 34. – P. 785–792.

59. Волков Г. Л. Роль холестеринзалежних регуляторних механізмів у структурно-функціональній організації біологічних мембран: автореф. дис. на здобуття наук. ступ. д-ра біол. наук: спец. 03.00.04 «Біохімія» / Г. Л. Волков. – К., 1996. – 36 с.

60. Inverse relationship between blood levels of high density lipoprotein subfraction 2 and magnitude of postprandial lipemia / J. R. Patsch, J. B. Karlin, L. W. Scott [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1983. – 80. – P. 1449–1453.

61. Fish oil prevents insulin resistance induced by high fat feeding in rats / L. H. Storlein, W. E. Kraegen, D. J. Chisholm [et al.] // Science. – 1987. – 237. – P. 885–888.

62. Weisburger J. H. Dietary fat risk of chronic disease: mechanistic insights from experimental studies / J. H. Weisburger // J. Amer. Diet. Assoc. – 1997. – 97, suppl. – P. S16–S23.

63. Нарушения окислительного гомеостаза у лиц, подвергшихся воздействию факторов Чернобыльской аварии (отдаленный период) / Л. М. Ов-

сянникова, С. М. Алехина, О. В. дробинская [и др.] // *Международ. журн. радиац. медицины.* – 2001. – 3, № 3/4. – С. 85–96.

64. MacDonald J. I. Phospholipid fatty acidremodelling in mammalian cells / J. I. MacDonald, H. Sprecher // *Biochim. et biophys. acta.* – 1991. – 1084. – P. 105–121.

65. Маргітич В. М. Склад жирних кислот за умов патологічних станів та можливість його корекції під впливом N-ацил-етаноламінів: автореф. дис. на здобуття наук. ступ. д-ра мед. наук: спец. 03.00.04 «Біохімія» / В. М. Маргітич. – К., 2005. – 36 с.

66. Nakamura M. T. Structure, function, and dietary regulation of $\Delta 6$, $\Delta 5$, and $\Delta 9$ desaturases / M. T. Nakamura, T. Y. Nara // *Annu. Rev. Nutr.* – 2004. – 24. – P. 345–376.

67. Mock T. Mechanism of lysophosphatidylcholine accumulation in the ischemic canine heart / T. Mock, R. Y. K. Man // *Lipids.* – 1990. – 25. – P. 357–362.

68. Katz A. M. Lipid membrane interactions and the pathogenesis of ischemic damage in the myocardium / A. M. Katz, F. C. Messineo // *Circ. Res.* – 1981. – 48. – P. 76–81.

69. Omega-3 fatty acids. – P. Implications for the treatment of tumor-associated inflammation / D. Jho, T. A. Babcock, W. S. Helton [et al.] // *Amer. Surg.* – 2003. – 69. – P. 32–36.

70. Reciprocal regulation of inflammation and lipid metabolism by liver X receptors / S. B. Joseph, A. Castrillo, B. A. Laffitte [et al.] // *Nat. Med. J.* – 2003. – 9. – H. 213–219.

71. Bortz W. M. Localization of the block in lipogenesis resulting from fat feeding / W. M. Bortz, S. Abraham, I. L. Chaikoff // *J. Biol. Chem.* – 1963. – 238. – P. 1266–1270.

72. Williamson D. H. Ketone body metabolism during development / D. H. Williamson // *Fed. Proc.* – 1985. – 44. – P. 2342–2346.

73. Hodge D. L. Nutritional regulation of glucose 6 phosphate dehydrogenase is mediated by a nuclear post-transcriptional mechanism / D. L. Hodge, L. A. Salati // *Arch. Biochem. and Biophys.* – 1997. – 348. – P. 303–312.

74. Томчук В.А. Вплив ентеросорбентів на процеси пероксидного окиснення ліпідів та функціональну активність мембран новонароджених телят за гострих розладів травлення / В. А. Томчук, М. В. Шосталь // *Біологія тварин.* – 2010. – т. 12, № 2. – С. 334–337.

75. Калачнюк Л. Г. Регуляція метаболізму жирних кислот та інших ліпідних сполук у жуйних тварин / Д. О. Мельничук, Л. Г. Калачнюк, Г. І. Калачнюк // *Укр. біохім.журн.* – 2007. – Т. 79, № 1. – С. 22–45.

76. Липидный состав плазматических мембран энтероцитов тощей кишки крупного рогатого скота различного возраста / П. В. Усатюк, Г. Л. Волков, Н. И. Цвилюховский [и др.] // *Укр. биохим. журн.* – 1990. – т. 62, № 3. – С. 87–94.

77. Біохімія мембранного травлення та метаболічні процеси в тканинах новонароджених телят в нормі і при патології / Д. О. Мельничук, М. І. Цвіліховський, П. В. Усатюк [та ін.] // *Науковий вісник НАУ.* – 1997. – №1. – С. 31–37.

78. Трансмембранный перенос липидов между клетками нейробластомы С1300 и лецитин-холестериновыми липосомами / Г. Л. Волков, Н. Н. Говсеева, Н. М. Гулая [и др.] // *Биол. мембраны.* – 1986. – 3, № 2. – С. 185–190.

79. Oishi K. Inhibition of Na, K-ATPase and sodium pump by protein kinase C regulators sphingosine, lysophosphatidyl-choline and oleic acid / K. Oishi, Z. Bin, J. F. Kuo // *J. Biol. Chem.* – 1990. – 265, № 1. – P. 70–75.

80. Fatty acide-induced alterations in transport systems of the small intestinal brush border membrane / C. Tirupathi, J. Miyamoto, Y. Janapathy [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 1988. – 37, № 7. – P 1399–1405.

81. Томчук В. А. Вплив ентеросорбентів на вміст жирних кислот ліпідів крові у новонароджених телят за гострих розладів травлення / В. А. Томчук, М. В. Шосталь // Наук. вісник НУБіП України. – 2010. – вип. 151, ч. 2. – С. 293–298.

82. Метаболізм ліпідів в організмі жуйних тварин / Д. Мельничук, Л. Калачнюк, Г. Калачнюк [та ін.] // Вісник Львівського ун-ту. Серія біол. – 2003. – Вип. 34. – С. 41–51.

83. Томчук В. А. Природа та склад жирних кислот ліпідів крові новонароджених телят при диспепсії / В. А. Томчук, Д. О. Мельничук // Укр. біохім. журн. – 2003. – Т.75, № 1. – С. 72–77.

84. Томчук В.А. Новий підхід до лікування диспепсії новонароджених телят та його контроль шляхом аналізу фосфоліпідів крові / В. А. Томчук // Укр. біохім. журн. – 2007. – т. 79, № 6. – С. 100–104.

85. Мельничук Д. О. Показники ліпідного і фосфоліпідного спектрів плазми крові за репаративної терапії при неонатальній ентеропатології телят / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко // Укр. біохім. журн. – 2005. – Т. 77, № 1. – С. 89–95.

86. Грищенко В. А. Жирнокислотний спектр плазми крові, кишечника, печінки і нирок у перехворілих на диспепсію телят та спосіб його корекції / Грищенко В. А. // Укр. біохім. журн. – 2007. – Т. 79, № 3. – С. 86–92.

87. Відновлення внутрішньоклітинного метаболізму в печінці телят при ентеропатології / [Д. О. Мельничук, Л. Г. Калачнюк, Г. І. Калачнюк [та ін.]. – К.: МАП України, 2006. – 19 с. (Рекомендації з науково-практичним обґрунтуванням).

88. Post-paracentesis circulatory derangements are related to monocyte activation / D. E. Carl, S. Ghosh, J. Cheng [et al.] // Liver Int. – 2014. – 34. – P. 1001–1007.

89. Томчук В. А. Ліпіди крові новонароджених телят з гострими розладами травлення та лікуванні ентеросорбентами / В. А. Томчук // Наук.-техн.

бюлетень Ін-ту біології тварин, ДНДКІ ветпрепаратів та корм. добавок. – 2012. – вип. 13, № 3–4. – С. 164–170.

90. Di Paolo G. Phosphoinositides in cell regulation and membrane dynamics / G. Di Paolo, P. de Camilli // *Nature*. – 2006. – Oct 12, 443(7112). – P. 651–657.

91. Болдарев А. А. Биологические мембраны и транспорт ионов / Болдарев А. А. – М.: МГУ, 1986. – 194 с.

92. Методи дослідження жовчосекреторної функції печінки: методичні вказівки / В. А. Томчук, В. А. Грищенко. – К.: ЦП «Компринт», 2016. – 190 с.

93. Лікувально-реабілітаційні заходи при шлунково-кишкових розладах травлення у телят / М. І. Цвіліховський, В. А. Грищенко, В. І. Береза [та ін.] // *Ветеринарна медицина України*. – 2003. – № 11. – С. 19–20.

94. Титов В. Н. Методические вопросы и диагностическое значение определения перекисного окисления липидов в липопротеинах низкой плотности. Олеиновая жирная кислота как биологический антиоксидант (обзор литературы) / В. Н. Титов, Д. М. Лисицын, С. Д. Разумовский // *Клинич. лабор. диагностика*. – 2005. – № 6. – С. 3–11.

95. Сандер Дж. Робинс. Коррекция липидных нарушений. Основные принципы и практическое осуществление терапевтических вмешательств / Сандер Дж. Робинс: пер. с англ. д-ра биол. наук В. А. Метельской. – М.: Медицина, 2001. – 176 с.

96. Вплив фосфоліпідів, що містять ω -3 жирні кислоти, на структурні зміни ліпідів мікросом мембран клітин, різних за функцією / З. М. Даценко, Г. Л. Волков, О. М. Крищенко [та ін.] // *Укр. біохім. журн.* – 2002. – Т. 74, № 4. – С. 44–49.

97. Регуляція внутрішньоклітинного обміну ліпідів препаратом ω -3-фосфоліпідів із морських організмів при дефіциті есенційних жирних кислот у щурів / П. В. Чернявський, З. М. Даценко, Л. Г. Мойсеєва [та ін.] // *Укр. біохім. журн.* – 2006. – Т. 78, № 5. – С. 101–113.

98. Півень С. М. Ліпіди та їх роль у життєдіяльності організму тварин (оглядова стаття) / С. М. Півень // Вісник Сумського національного аграрного університету: Серія «Ветеринарна медицина». – 2011. – вип. 1. – С. 24–26.

99. Болдарев А. А. Биологические мембраны и транспорт ионов / Болдарев А. А. – М.: МГУ, 1986.

100. Джавадов А. К. Обмен фосфолипидов в организме телок в раннем постнатальном онтогенезе / А. К. Джавадов // Третья междунар. конф. “Акт. пробл. биол. в животноводстве”: тезисы докл. – Боровск, 2000. – С. 75–75.

101. Кириленко В.Н. Липиды мембран жировых глобул молозива и молока коров и их использование для получения липосом: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. биол. наук: спец. 03.00.04 “Биохимия” / В. Н. Кириленко. – К., 1989. – 17 с.

102. Півень С. М. Показники ліпідного обміну в крові корів у період сухостою / С. М. Півень // Наукові праці ПФ НУБіП України «КАТУ». – 2012. – Вип. 148. – С. 308–312.

103. Використання ліпосом на основі фосфоліпідів молока у гепатології / [Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко, В. А. Томчук та ін.]: за ред. Д. О. Мельничука. – К.: НУБіП України, 2010. – 400 с.

104. Comparison of histological, genetic, metabolomics, and lipidbased methods for sex determination in marine mussels / A. Hines, W. H. Yeung, J. Craft [et al.] // Anal Biochem. – 2007. – Vol. 369(2). – P. 175–86

105. Пат. № 105657 Україна, А 61К31/196, G09B23/28. Спосіб моделювання токсичного гепатиту / Мельничук Д. О., Грищенко В. А. – № u 201510370, заявл.23.10.2015; опубл.25.03.2016, Бюл. № 6.

106. Литвиненко О. М. Показники ліпідного та жовчно-кислотного обмінів за експериментального медикаментозного гепатиту та їх корекція: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. биол. наук: спец. 03.00.04 «Біохімія» / О. М. Литвиненко. – К., 2010. – 24 с.

107. Томчук В. А. Метод головних компонент у проведенні порівняльної оцінки ефективності застосування фосфоліпидовмісних препаратів

при експериментальному гепатиті / В. А. Томчук, В. А. Грищенко // Біологія тварин. – 2012. – т. 14, № 1–2. – С. 682–686.

108. Грищенко В. А. Метод головних компонент у визначенні ефективності застосування фосфоліпидовмісних препаратів при експериментальному гепатозі / В. А. Грищенко // Зб. наук. праць вісник Житомирського національного агроекологічного ун-ту. – 2012. – № 1 (32), Т. 3, Ч. 1. – С. 310–314.

109. Nordmann R. Implication of free radical mechanisms in ethanol-induced cellular injury / R. Nordmann, C. Ribiere, H. Rouach // Free Radical Biology and Medicine. – 1992. – Vol. 12. – P. 219–240.

110. Lieber C. S. The discovery of the microsomal ethanol oxidizing system and its physiologic and pathologic role / C. S. Lieber // Drug. Metab. Rev. – 2004. – Vol. 36, №3 – 4. – P. 511–529.

111. The glucagon-like peptide-1 analogue exendin-4 reverses impaired intracellular Ca^{2+} signalling in steatotic hepatocytes / Eunüs S. Alia, Jin Huaa, Claire H. Wilsonb [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research – 2016. – Vol. 1863, Iss. 9. – P. 2135–2146.

112. TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis / M. Bai, X. S. Qi, Z. P. Yang [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2014. – 20. – P. 2704–2714.

113. Runyon B. A. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis / B. A. Runyon // Hepatolog. – 2013. – 57. – P. 1651–1653.

114. Berg J. M. III. Synthesizing the Molecules of Life. 26.3. Chapter. / J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer // Biochemistry: [5th ed.]. – New York: W. H. Freeman and Co., 2002. – 572 p.

115. Бабак О. Я. Лекарственные поражения печени: вопросы теории и практики / О. Я. Бабак // Ліки України. – 2008. – № 4. – С. 82–88.

116. Финдлей Дж. Биологические мембраны / Дж. Финдлей, У. Эванз. – М.: Мир, 1990. – 424 с.

117. Шахова Е. Г. Влияние флавоноидов на содержание липидов в изолированных гепатоцитах крыс разного возраста / Е. Г. Шахова, Н. А. Бабенко // Буковинський мед. вісник. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 259–261.

118. Грищенко В. А. Вплив фосфоліпидовмісних препаратів на ліпідний спектр печінки щурів при медикаментозному гепатиті / В. А. Грищенко, О. М. Литвиненко // Наук. вісн. Львівського національного університету вет. мед. та біотехн. ім. С. З. Гжицького. – 2008. – Т. 10, № 2 (37), ч. 2. – С. 64–67.

119. Зміни активності внутрішньоклітинних ензимів за дії токсиканта і протектора / Л. Г. Калачнюк, І. М. Сидір-Басараб, Г. І. Калачнюк [та ін.] // Науковий вісник ЛНУВМтаБТ ім. С.З. Гжицького, Львів, 2009. – Т. 11, № 2 (41), Ч. 2. – С. 105–109.

120. Дослідження ефективності використання БАД «FLP-MD» за дії на організм іонізуючої радіації методом головних компонент / В. А. Грищенко, В. А. Томчук, О. В. Кисіль [та ін.] // 11 Міжн. наук.-практ. конф. «Сучасні інформаційні технології управління екологічною безпекою, природокористуванням, заходами в надзвичайних ситуаціях» (16–21 верес. 2012 р.). – 2012. – С. 343–351.

121. Структурний стан мембран мітохондрій ентероцитів тонкої кишки та гепатоцитів за дії екзогенних чинників / С. В. Хижняк, В. А. Грищенко, Л. І. Степанова [та ін.] // Зб. наук. пр. вісн. Харківського національного універ. ім. В.Н. Каразіна. – 2011. – Серія біологія. – вип. 13, № 947. – С. 196–200.

122. Грищенко В. А. Ліпідний склад внутрішньої мембрани мітохондрій ентероцитів тонкої кишки та гепатоцитів при дії на організм іонізуючої радіації та при застосуванні ліпосом / В. А. Грищенко, В. А. Томчук, С. В. Хижняк // Наук. вісник Національного ун-ту боресурсів і природокористування України. – 2011. – Вип. 167, Ч. 1. – С. 168–172.

123. Грищенко В. А. Фосфоліпідний склад внутрішньої мембрани мітохондрій ентероцитів тонкої кишки та гепатоцитів при дії на організм

іонізуючої радіації та при застосуванні ліпосом / В. А. Грищенко, В. А. Томчук // Біологія тварин. – 2011. – т. 13, № 1–2. – С. 86–90.

124. Томчук В. А. Коригування ліпідного складу внутрішньої мембрани мітохондрій епітеліоцитів тонкої кишки та печінки при дії кадмію на організм щурів / В. А. Томчук, В. А. Грищенко, С. В. Хижняк // Біологія тварин. – 2011. – т. 13, № 1–2. – С. 167–171.

125. Грищенко В. А. Структурні зміни мембран мітохондрій ентероцитів тонкої кишки за дії кадмію при застосуванні ліпосом / В. А. Грищенко, В. А. Томчук, С. В. Хижняк // Біологія тварин. – 2012. – т. 14, № 1–2. – С. 513–517.

126. Структурні характеристики мітохондріальної мембрани гепатоцитів при дії кадмію та їх коригування / В. А. Грищенко, В. А. Томчук, Л. І. Степанова [та ін.] // Современные проблемы токсикологии. – 2012. – № 3–4. – С. 35–38.

127. Активність ферментів електронтранспортного ланцюга мітохондрій ентероцитів тонкої кишки і гепатоцитів при дії екзогенних чинників та використання ліпосом / В. А. Грищенко, С. В. Хижняк, В. А. Томчук // Сучасні проблеми токсикології. – 2013. – № 1–2. – С. 59–62.

128. Мельничук Д. О. Комплексна оцінка ефективності ліпосом при отруєнні тварин кадмієм / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко // Доповіді НАН України. – 2013. – № 11. – С. 163–167.

129. Мельничук Д. О. Комплексний підхід у визначенні ефективності застосування ліпосом при дії іонізуючої радіації / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко // Доповіді НАН України. – 2013. – № 10. – С. 165–169.

130. Lavado R. Steroid levels and steroid metabolism in the mussel *Mytilus edulis*: the modulating effect of dispersed crude oil and alkylphenols / R. Lavado, G. Janer, C. Porte // Aquatic Toxicology. – 2006. – Vol. 78S. – P. S65–S72.

131. Грищенко В. А. Стимулювання ендокринної функції тимуса та індукції синтезу речовин з тимозиноподібною активністю при тимусектомії /

В. А. Грищенко // Біоресурси і природокористування. – 2014. – Т. 6, № 1–2. – С. 63–66.

132. Грищенко В. А. Імуномодулюючі властивості ліпосом на основі фосфоліпідів молока при імунодефіцитному стані організму тварин / В. А. Грищенко, В. А. Томчук // Науковий вісник НУБіП України. – 2013. – Вип. 188, Ч. 4. – С. 107–115.

133. Turanek J. Liposomal preparations of muramyl glycopeptides as immunomodulators and adjuvants / J. Turanek, M. Ledvina, A. Kasna [et al.] // Vaccine. – 2006. – 12; 24, Suppl. 2:S2. – P. 90–91.

134. Карпуть И. М. Механизмы развития вторичных иммунных дефицитов / И. М. Карпуть // Ученые записки Витебской ордена «Знак почета» государственной академии ветеринарной медицины. – 2004. – Т. 40, Ч. 1. – С. 69–70.

135. Дослідження дії фосфоліпидовмісної добавки на мембрани гепатоцитів / О. Литвиненко, Л. Степанова, В. Грищенко [та ін.] // Зб. наук. пр. Вісник Київського націон. ун-ту ім. Тараса Шевченка. Серія біологія. – 2008. – Вип. 52–53. – С. 10–12.

136. Мембраномодулююча дія фосфоліпидовмісної біологічно активної добавки FLP-MD / Д. О. Мельничук, В. М. Войціцький, С. В. Хижняк [та ін.] // Зб. наук. праць вісник Харківського національного універ. ім. В. Н. Каразіна. – 2008. – вип. 7, № 814. – С. 170–176.

137. Грищенко В. А. Мітогенстимулювальний ефект дії фосфоліпідів молока у дослідах на культурі клітин *in vitro* / В. А. Грищенко // Біоресурси і природокористування. – 2015. – Т. 7, № 1–2. – С. 61–64.

138. Фаллер Д. М. Молекулярная биология клетки / Д. М. Фаллер, Д. Шилдс. Пер. с англ. – М. : БИНОМ-Пресс, 2003. – 272 с.

139. Aromataris E. D. Glucagon activates Ca^{2+} and Cl^{-} channels in rat hepatocytes / E. D. Aromataris, M. L. Roberts, G. J. Barritt [et al.] // J. Physiol. – 2006. – 573. – Issue 3. – P. 611–625.

140. Гула Н. М. Мембранні ліпіди як об'єкт фармакологічного дослідження / Н. М. Гула // Фармакологічний вісник. – № 6. – 1997. – С. 40–45.

141. Авцын А. П. Ультраструктурные основы патологии клетки / А. П. Авцын, В. А. Шахламов. – М.: Медицина, 1979. – 320 с.

142. Кагава Я. Биомембраны : Пер. с яп. / Я. Кагава. – М.: Высшая школа, 1985. – 303 с.

143. Проскуряков С. Я. Иммунология апоптоза и некроза / С. Я. Проскуряков, В. Л. Габай, А. Г. Коноплянников // Биохимия. – 2005. – Т. 70, № 12. – С. 1593–1605.

144. Грищук А. В. Клініко-експериментальне обґрунтування ролі функціональних та структурних змін печінки і нирок в патогенезі аліментарної диспепсії телят : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.02 «Патологія, онкологія і морфологія тварин» / А. В. Грищук. – К., 2006. – 19 с.

145. Антонів А. А. Зміни показників ліпідного спектру крові та регуляції ліпідного обміну у хворих із поєднаним перебігом соматоформною вегетативною дисфункцією та хронічним некаменевим холециститом / А. А. Антонів, Н. В. Окуневич, М. Р. Вань // Молодий вчений. – 2016. – № 1 (28), Ч. 3. – С. 40–43.

146. Грищенко В. А. Активация фосфолипидным препаратом репаративных процессов в пораженных органах и тканях при энтеропатологии новорожденных телят / В. А. Грищенко // Укр. біохім. журн. – 2004. – т. 76, № 6. – С. 111–116.

147. Heinrichs A. J. Effects of mannan oligosaccharide or antibiotics in neonatal diets on health and growth of dairy calves / A. J. Heinrichs, C. M. Jones, B. S. Heinrichs // J. of Dairy Science. – 2003. – 86. – P. 4064–4069.

148. Федоров Ю. Н. Иммунокоррекция: применение и механизм действия иммуномодулирующих препаратов / Ю. Н. Федоров // Ветеринария. – 2005. – № 2. – С. 3–6.

149. Повышение эффективности специфической профилактики факторных инфекций путем коррекции антиоксидантного и иммунного статуса коров и телят / А. Г. Шахов, М. И. Рецкий, Ю. Н. Масьянов [и др.] // Ветеринарная патология. – 2005. – № 3. – С. 84–89.

150. Efficacy of a dried colostrum powders in the prevantion of diarrhea in neonatal Holstein calves / M. R. Dezfouli, F. Rezazadeh, M. Rabbani // *Comp. Clin. Pathol.* – 2007. – 16. – P. 127–130.

151. Аухатова С. Н. Изменения иммунного статуса животных в условиях йодной недостаточности / С. Н. Аухатова // Ветеринарная патология. – 2006. – № 2. – С. 127–131.

152. Структурно-динамічні властивості апікальної мембрани ентероцитів кишечника телят за ентеропатології та комплексної терапії із застосуванням фосфоліпидовмісної БАД / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко, С. В. Хижняк [та ін.] // Доповіді НАН України – 2007 – № 5. – С. 165–169.

153. Пат. 78306 Україна, МКІ А 61К 35/20. Ветеринарна біологічно активна добавка та спосіб репаративної терапії при диспепсії новонароджених телят / Мельничук Д. О., Грищенко В. А.; заявник і патентовласник Національний аграрний ун-т. – № 20041108957; заявл. 02.11.2004; опубл. 15.03.2007. Бюл. № 3. – 2 с.

154. Пат. 86516 – Україна, А 61К 35/20, А23К 1/00. Ветеринарна біологічно активна добавка ліпосомальної форми та спосіб репаративної терапії в гепатології / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко, О. М. Литвиненко. – № а 200710252; заявл. 14.09.2007; опубл. 27.04.2009, Бюл. № 8.

155. Пат. № 1289440 А1 СССР, А 61 К 37/22. Способ получения фосфолипидов / Мельничук Д. А., Лишко В. К., Стефанов А. В. и др; заявитель и патентообладатель Национальный аграрный ун-т. – заявл. 23.01.85; опубл. 15.02.87.

156. Docosahexaenoic acid- and eicosapentaenoic acid-enriched cardioli-pin in the manila clam *Ruditapes philippinarum* / E. Kraffe, P. Soudant, Y. Marty [et al.] // *Lipids.* – 2005. – Vol. 40., issue. 6. – P. 619–625.

157. The triplethreat to nascent apolipoprotein B. Evidence for multiple, distinct degradative pathways / E. A. Fisher, M. Pan, X. Chen [et al.] // *J. boill. Chem.* – 2001. – 276. – P. 27855–27863.

158. Mitina N. B. Production of protein-containing preparations of natural origin / N. B. Mitina, I. M. Zubareva, O. I. Tkalya // *Food & Environment Safety.* – 2016. – Vol. 15, Issue 1. – P. 61–66.

159. Lavado R. Steroid levels and steroid metabolism in the mussel *Mytilus edulis*: the modulating effect of dispersed crude oil and alkylphenols / R. Lavado, G. Janer, C. Porte [et al.] // *Aquatic Toxicology.* – 2006. – Vol. 78S. – P. S65–S72.

160. Regulation of human delta-6 desaturase gene transcription: identification of a functional direct repeat-1 element / C. Tang, H. P. Cho, M. T. Nakamura [et al.] // *J. Lipid Res.* – 2003. – 44. – P. 686–695.

161. Cichoz-Lach H. Pathophysiology of portal hypertension / H. Cichoz-Lach, K. Celiński, M. Słomka [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2008. – V. 59, Suppl. 2. – P. 231–238.

162. Афонина Г. Б. Липиды, свободные радикалы и иммунный ответ / Г. Б. Афонина, Л. А. Куюн. – К.: Национальный медицинский университет, 2000. – 285 с.

163. Фаллер Д. М. Молекулярная биология клетки / Д. М. Фаллер, Д. Шилдс. Пер. с англ. – М. : БИНОМ-Пресс, 2003. – 272 с.

164. Грищенко В. А. Вплив фосфоліпідів молока на ліпопротеїновий та ліпідний спектри сироватки крові телят, які перехворіли на диспепсію / В. А. Грищенко, Д. О. Мельничук // *Доповіді НАН України* – 2005. – № 9. – С. 187–191.

165. Грищенко В. А. Стан системи гемостазу за ентеропатології телят / В. А. грищенко // *Біоресурси і природокористування.* – 2016. – т. 8, № 1–2. – С. 78–82.

166. Патогенетическое значение липопротеидов в формировании аритмий у детей с кардиомиопатиями / Т. В. Бершова, М. И. Баканов, В. И. Сербин [и др.] // Педиатрия. – 2002. – С. 12–16.

167. Фурманевич М. Б. Вплив вітамінно-мінеральної добавки до раціону самиць коропа на деякі ланки метаболізму ліпідів у їхньому організмі / М. Б. Фурманевич, К. Б. Смолянінов, В. А. Томчук // Біоресурси і природокористування. – 2015. – т. 7, № 5–6. – С. 20–24.

168. Теоретично-прикладні аспекти застосування репаративної терапії при ентеропатології у телят / Д.О. Мельничук, В. А. Грищенко, М. І Цвіліховський [та ін.]. – К.: НАУ, 2005. – 54 с.

169. Жукова Н. В. Жирные кислоты морских организмов: таксономические и трофические маркеры: автореф. дис. на соискание учёной степени докт. биол. наук / Н. В. Жукова. – Владивосток, 2009. – 49 с.

170. Грищук А. В. Клініко-експериментальне обґрунтування ролі функціональних та структурних змін печінки і нирок в патогенезі аліментарної диспепсії телят : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.02 “Патологія, онкологія і морфологія тварин” / А. В. Грищук. – К., 2006. – 19 с.

171. Методи дослідження функціонального стану печінки: методичні вказівки / В. А. Грищенко, В. А. Томчук. – К.: ЦП «Компринт», 2016. – 176 с.

172. Trebicka J. Role of beta3-adrenoceptors for intrahepatic resistance and portal hypertension in liver cirrhosis / J. Trebicka, M. Hennenberg, Schulze Pröbsting // Hepatology. – 2009. – V. 50, N 6. – P. 1924–1935..

173. Скворцов В.В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / В. В. Скворцов // Гепатология. – 2003. – № 3. – С 7–13.

174. Рецкий М. И. Пероксидное окисление липидов и система антиоксидантной защиты в период ранней постнатальной адаптации телят / М. И. Рецкий, В. С. Бузлама, Н. Н. Каверин // Сельскохозяйственная биология. – 2004. – № 2. – С. 56–60.

175. Роль липидов в сборке эндоплазматического ретикулума и диктиосом нейрональных клеток коры головного мозга якутского суслика *Citellus undulatus* при гибернации / И. К. Коломийцева, Н. И. Перепелкина, И. В. Патрушев [и др.] // Биохимия. – 2003. – Т. 68, Вып. 7. – С. 954–967.

176. Вахрушев Я. М. Исследование функционального состояния гепатобилиарной системы в динамике лечения больных язвенной болезнью / Я. М. Вахрушев, И. В. Муфаздалова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2005. – № 2. – С. 44–48.

177. Мухин Н. А. Современная нефропротективная стратегия лечения хронических прогрессирующих заболеваний почек / Н. А. Мухин // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. – № 11 (2). – С. 58–62.

178. Сергеева М. Г. Каскад арахидоновой кислоты / М. Г. Сергеева, А. Т. Варфоломеева. – М.: Народное образование, 2006. – 256 с.

179. Баранов А. А. Научные и организационные приоритеты в детской гастроэнтерологии / А. А. Баранов // Вопросы современной педиатрии. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 9–13.

180. Владимиров Ю. А. Биологические мембраны и патология клетки / Ю. А. Владимиров // Природа. – 1987. – № 3. – С. 34–48.

181. Грищенко В. А. Стан системи гемостазу за ентеропатології телят / В. А. Грищенко // Біоресурси і природокористування. – 2016. – т. 8, № 1–2. – С. 78–82.

182. Болдарев А. А. Биологические мембраны и транспорт ионов / А. А. Болдарев. – М.: МГУ, 1986. – 194 с.

183. Левченко В. І. Патогенетичні ланки нефротичного синдрому у телят, хворих на колібактеріоз / В. І. Левченко, Н. В. Вовкотруб // Вісник Білоцерківського державного аграрного університету – Біла Церква, 2005. – Вип. 33. – С. 128 – 135.

184. Урбан В.П. Болезни молодняка в промышленном животноводстве / В. П. Урбан, И. Л. Найманов. – М.: Колос, 1984. – 246 с.

185. Роль кислородсвязывающих свойств крови в развитии окислительного стресса, индуцированного липополисахаридом / А. Н. Глебов, Е. В. Шульга, В.В. Зинчук; под ред. Зинчука В.В. – Гродно, 2011. – 216 с.

186. Любецька Т.В. Особливості метаболічної адаптації телят на ранніх етапах постнатального розвитку та шляхи корекції виявлених порушень: автореф. дис. ... д-ра. вет. наук: 03.00.04 / Т. В. Любецька. – К., 2000. – 37 с.

187. Титов В. Н. Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина / В. Н. Титов, Д. М. Лисицын. – М.: Триада, 2006. – 670 с.

188. Влияние восстановленной и окисленной форм глутатиона на активность сфингомиелиназы и содержание сфингомиелина и продуктов перексидного окисления липидов в печени мышей / А. Н. Цюпко, Л. Б. Дудник, Р. П. Евстигнеева [и др.] // Биохимия. – 2001. – т. 66., вып. 9. – С. 1263–1270.

189. Грищенко В. А. Біохімічне та клінічне обґрунтування застосування засобів репаративної терапії на основі фосфоліпідів молока при ентеропатології телят: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора вет. наук: спец. 03.00.04 «Біохімія» / В. А. Грищенко. – К., 2006. – 44 с.

190. Використання ліпосом на основі фосфоліпідів молока у гепатології / [Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко, В. А. Томчук та ін.]: за ред. Д. О. Мельничука. – К.: НУБіП України, 2010. – 400 с.

191. Грищенко В. А. Алгоритм комплексної оцінки функціонального стану печінки та ефективності терапії за ентеропатології телят: науково-практичні рекомендації / В. А. Грищенко, В. А. Томчук. – К.: ЦП «Компринт», 2016. – 25 с.

До глави III

1. Kernychniy V. Intraoperative diagnosis of ischemic segment of colon that descends to the perineum during abdominal-anal pull-through resection of the

rectum. / V. Kernychniy, G. Tolstanova, A. Sukhodolya // Gut. – 2011. – Vol. 60 (Supl; 5). – P. 9.

2. Suhodolya A. Intraoperative diagnosis of ischemic segment of colon that descends to the perineum during abdominal-anal pull-through resection of the rectum / A. Suhodolya, V. Kernychniy, G. Tolstanova // Gut. – 2011. – Vol 60. – № 3. – A9.

3. Корекція рівня оксиду азоту при гострій мезентеральній ішемії / А. І. Кланца, А. І. Суходоля, Т. В. Берегова [та ін.] // Львівський медичний часопис. – 2006. – Т. 12, №1. – С. 134–137.

4. New molecular mechanism of the unexpectedly complex role of VEGF in ulcerative colitis / G. Tolstanova, T. Khomenko, X. Deng [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2010 – Vol. 399, № 4. – P. 613–616.

5. Early endothelial damage and increased colonic vascular permeability in the development of experimental ulcerative colitis in rats and mice / G. Tolstanova, X. Deng, S.W. French [et al.] // Lab Invest. – 2012; 92(1):9–21 Epub 2011 Sep 5.

6. Толстанова Г. М. Гіпоксія та гіпоксія-зв'язані транскрипційні фактори в патогенезі експериментального виразкового коліта у щурів / Г. М. Толстанова // Медична хімія. – 2010. – № 4. – С. 10–15.

7. Role of transcription factor Egr-1 in the molecular mechanisms of experimental ulcerative colitis / G. Tolstanova, T. Khomenko, X. M. Deng [et al.] // FASEB J. – 2007. – 21:710.1.

8. Толстанова Г. М. Взаємодія траскрипційних факторів Egr-1 та Sp 1 в патогенезі запальних захворювань кишечника / Г. М. Толстанова, Л. І. Остапченко // Медична хімія. – 2010. – № 3. – С. 10–15.

9. Толстанова Г. М. Зміни траскрипційної активності редокс-чутливого фактора росту ранньої відповіді (Egr-1) в патогенезі запальних захворювань кишечника / Г. М. Толстанова // Вісник проблем біології і медицини. – 2010. – Вип. 3. – С. 66–71.

10. Толстанова Г. М. Зміни експресії васкулярного ендотеліального фактору росту (VEGF) та VEGFR-2 рецептора при експериментальних

запальних захворюваннях кишечника / Г. М. Толстанова, Т. В. Берегова, Л. І. Остапченко // Фізика живого. – 2009. – Т. 17, № 1. – С. 150–154.

11. Толстанова Г. М. Локалізація VEGF в товстій кишці щурів при експериментальному коліті / Г. М. Толстанова // Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Біологія. – 2010. – Вип. 55. – С. 28–30.

12. Толстанова Г. М. Експресія рецепторів до фактору росту кровоносних судин VEGFR-1 та VEGFR-2 при експериментальних запальних захворюваннях кишечника / Г. М. Толстанова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2010. – Вип. 2, № 98. – С. 75–83.

13. Neutralizing anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) antibody reduces severity of experimental ulcerative colitis in rats: direct evidence for the pathogenic role of VEGF / G. Tolstanova, T. Khomenko, X. Deng [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2009. – Vol. 328, № 3. – P. 749–757.

14. Толстанова Г. М. Порівняння ефективності нейтралізуючого антитіла до фактора росту кровоносних судин та 5-аміносаліцилової кислоти за умов експериментального виразкового коліту / Г. М. Толстанова, Л. І. Остапченко // Фізика живого. – 2010. – Т. 18, № 1. – С. 140–143.

15. Роль Src-тирозинкіназ в підвищенні проникності кровоносних судин при експериментальному виразковому коліті / Г. М. Толстанова, Т. А. Хоменко, Л. І. Остапченко [та ін.] // Укр. біохім. журнал. – 2010. – Т. 82, № 1. – С. 117–122..

16. Толстанова Г. М. Активація VEGF/VEGFR-2-асоційованих шляхів трансдукції сигналу при експериментальному виразковому коліті / Г. М. Толстанова, Л. І. Остапченко // Доповіді НАН України. – 2010. – № 11. – С. 153–157.

17. Role of D2 Dopamine Receptors in the Pathogenesis of Experimental Ulcerative Colitis: Implication of Colonic Vascular Permeability / G. Tolstanova, X. Deng, K. Osapay [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 138. – N 5. – P. S–264.

18. Angiogenic and anti-angiogenic therapy for gastrointestinal ulcers: new challenges for rational therapeutic predictions and drug design / S. Szabo, X. Deng, G. Tolstanova [et al.] // *Curr Pharm Des.* – 2011. – 17(16). – P. 1633–1642.

19. Mesalamine restores angiogenic balance in experimental ulcerative colitis by reducing expression of endostatin and angiostatin: novel molecular mechanism for therapeutic action of mesalamine / X. Deng, G. Tolstanova, T. Khomenko [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2009. – Vol. 331, № 3. – P. 1071–1078.

20. Толстанова Г. М. Роль матрикс-металопротеїнази-9 в генерації ендостатину в патогенезі експериментального виразкового коліта / Г. М. Толстанова // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2010. – Вип. 4. – С. 60–66.

21. Толстанова Г. М. Взаємозв'язок між фактором росту кровоносних судин та анти-ангіогенними факторами в патогенезі експериментального виразкового коліта // *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія.* – 2010. – № 3. – С. 23–29.

22. Tolstanova G. New molecular mechanisms of duodenal ulceration / S. Szabo, X. Deng, T. Khomenko [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2007. – Vol. 1113. – P. 238–255.

23. Deng X. M. Mesalamine restores angiogenic balance in experimental ulcerative colitis by reducing expression of endostatin and angiostatin: novel molecular mechanism for mesalamine's therapeutic action / Deng X. M., Tolstanova G., Khomenko T. // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134, № 4. – P. 218.

24. Ostapchenko L. I. Serine-threonine protein kinase activities under colitis-associated carcinogenesis development / L. I. Ostapchenko, O. Drobinska, O. Kravchenko // *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska.* – 2010. – Vol. XXIII, № 4, 34, SectioDDD. – P. 245–249.

25. Фосфоліпідний склад плазматичних мембран і активність фосфоліпази С в епітеліоцитах товстої кишки щурів при колітасоційованому

канцерогенезі / О. В. Дробінська, В. А. Ковальова, О. О. Кравченко [та ін.] // Укр. біохім. журн. – 2009 – Т. 81, № 6. – 77–83 с.

26. Активність NO-синтази та вміст апоптичних білків в епітеліоцитах слизової оболонки товстої кишки щурів у динаміці розвитку коліт асоційованого канцерогенезу / Л. І. Остапченко, О. О. Кравченко, Я. С. Максимович // Медична хімія. – Т. 11, № 3. – 2009. – С. 120–123.

27. Аналітичні методи досліджень. Спектроскопічні методи аналізу: теоретичні основи і методики: навч. посібник для підготовки студентів вищих навчальних закладів / Д. О. Мельничук, С. Д. Мельничук, В. М. Войціцький [та ін.]. – К.: ЦП «Компринт», 2016. – 289 с.

28. Викторов А. П. Селективная ингибция изоформ циклооксигеназы: новый подход к изысканию эффективных и безопасных нестероидных противовоспалительных лекарственных средств / А. П. Викторов // Лік. справа. – 1997. – № 5. – С. 106–111.

29. Пат. № 80768 – Україна. G09B 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання диспепсії у мишей / Мельничук Д. О., Грищенко В. А., Терещенко С. В.; заявник і патентовласник Національний аграрний ун-т. – № 80786; заявл. 29.12.2005; опубл. 25.10.07. Бюл. № 17.

30. Внутрішні хвороби тварин / В. І. Левченко, І. П. Кондрахін, В. В. Влізло [та ін.]; за ред. В. І. Левченка. – Біла Церква, 2012. – Ч. 1. – 528 с.

31. Клиническая гастроэнтерология / [под ред. Н. В. Харченко]. – К.: Здоров'я, 2000. – 448 с.

32. Лабораторні тварини – критерій стандартизації й якості біологічних експериментів / В. Скрипник, А. Головка, Л. Стецюра [та ін.] // Вет. мед. України. – 2004. – № 11. – С. 39–41.

33. Лікувально-реабілітаційні заходи при шлунково-кишкових розладах травлення у телят / М. І. Цвіліховський, В. А. Грищенко, В. І. Береза [та ін.] // Ветеринарна медицина України. – 2003. – № 11. – С. 19–20.

34. Сандер Дж. Робинс. Коррекция липидных нарушений. Основные принципы и практическое осуществление терапевтических вмешательств /

Сандер Дж. Робинс: пер. с англ. д-ра биол. наук В. А. Метельской. – М.: Медицина, 2001. – 176 с.

35. Пат. 86516 Україна, МПК А 61К 35/20 А 23К 1/00. Ветеринарна біологічно активна добавка ліпосомальної форми та спосіб репаративної терапії в гепатології / Мельничук Д. О., Грищенко В. А., Литвиненко О. М.; заявник і патентовласник НУБіП України. – № а 200710252; заявл. 14.09.2007; опубл. 27.04.2009. Бюл. № 8.

36. Кириленко В.Н. Липиды мембран жировых глобул молозива и молока коров и их использование для получения липосом: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. биол. наук: спец. 03.00.04 “Биохимия” / В. Н. Кириленко. – К., 1989. – 17 с.

37. Грищенко В.А. Теоретично-прикладні аспекти застосування репаративної терапії на основі фосфоліпідів молока при ентеропатології телят / В.А. Грищенко. – К.: Видавн. центр НАУ, 2008. – 162 с.

38. Гула Н. М. Жирні кислоти та їх похідні при патологічних станах / Н. М. Гула, В. М. Маргітич. – К.: Наукова думка, 2009. – 335 с.

39. Авцын А. П. Ультраструктурные основы патологии клетки / А. П. Авцын, В. А. Шахламов – М. : Медицина, 1979. – 320 с.

40. Томчук В. А. Природа та склад жирних кислот ліпідів крові новонароджених телят при диспепсії / В. А. Томчук, Д. О. Мельничук // Укр. біохім. журн. – 2003. – Т.75, № 1. – С. 72–77.

41. Tomchuk V. A. Veterinary clinical biochemistry: textbook, Part 1 / V. A. Tomchuk, V. A. Gryshchenko, V. I. Tsvilikhovskyi. – К.: ЦП «Компринт», 2016. – 268 с.

42. Пат. № 1289440 А1 СССР, А 61 К 37/22. Способ получения фосфолипидов / Мельничук Д. А., Лишко В. К., Стефанов А. В. [и др.]; заявитель и патентообладатель НАУ. – заявл. 23.01.85; опубл. 15.02.87.

43. Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии стеатогепатита / А. О. Буеверов, В. С. Ешау, М. В. Маевская [та ін.] // Клин. перспект. гастроэнт. и гепатол. – 2012. – № 1. – С. 27–34.

44. Эссенциальные фосфолипиды в терапии неалкогольной жировой болезни печени / Ю.М. Степанов, Ю.А. Гайдар, В.Б. Ягмур [та ін.] // Гастро-энтерология. – 2015. – 4 (58).

45. Гвозденко Т. А. Патогенетическое обоснование восстановительного лечения нефропатий, сочетанных с нарушением липидного обмена: автореф. дис. на соискание учен. степени докт. мед. наук / Т. А. Гвозденко. – Томск, 2006. – 47 с.

46. Мембранопатії та їх корекція: [методичні вказівки до розділу “Патохімія клітинних мембран” дисципліни «Клінічна біохімія» для ОКР “Магістр”] / В. А. Грищенко, В. А. Томчук. – К.: НУБіП України, 2015. – 47 с.

47. Титов В. Н. Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина / В. Н. Титов, Д. М. Лисицын. – М.: Триада, 2006. – 670 с.

48. Сердюков. Я. К. Патолого-анатомічні та гістологічні зміни в печінці щурів за медикаментозного гепатиту / Я. К. Сердюков, О. М. Литвиненко, В. А. Грищенко // Современные проблемы токсикологии. – 2008. – № 2. – С. 63–65.

49. Грищенко В. А. Алгоритм комплексної оцінки функціонального стану печінки та ефективності терапії за ентеропатології телят: науково-практичні рекомендації / В. А. Грищенко, В. А. Томчук. – К.: ЦП «Компринт», 2016. – 25 с.

50. Методи дослідження функціонального стану печінки та біліарної системи: навч. посібник для підготовки студентів ВНЗ / Д. О. Мельничук, В. А. Томчук, П. І. Янчук [та ін.]: за ред. Д. О. Мельничука. – К. : НУБіП України, 2015. – 414 с.

51. Владимиров Ю. А. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран / Ю. А. Владимиров, Г. Е. Добрецов. – М.: Наука, 1980. – 320 с.

52. Пат. № 78306 – Україна. Ветеринарна біологічно активна добавка та спосіб репаративної терапії при диспепсії новонароджених телят /

Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко. А. 61К 35/20. – № 20041108957; заявл. 02.11.2004; опубл. 15.03.2007, Бюл. № 3.

53. Ветеринарна клінічна біохімія: посібник / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко, В. А. Томчук [та ін.]: за ред. Д. О. Мельничука. – К. : НУБіП України, 2014. – 456 с.

54. Цвилюховський Н. И. Выделение, очистка и характеристика щеточной каймы и базолатеральной мембран из клеток кишечного эпителия крупного рогатого скота / Н. И. Цвилюховський, П. В. Усатюк, Д. А. Мельничук // Укр. биохим. журнал. – 1988. – Т. 60, № 6. – С. 91–94.

55. Kim M. Y. Hyperdynamic circulation in patients with liver cirrhosis and portal hypertension / M. Y. Kim, S. K. Baik // Korean J. Gastroenterol. – 2009. – V. 54, N 3. – P. 143–148.

56. Добрецов Г. Е. Флуоресцентные зонды в исследовании клеток, мембран и липопротеидов / Добрецов Г. Е. – М.: Наука, 1989. – 277 с.

57. Harris R. A. Studies on the fluorescence and binding of 8-anilino-1-naphthalene sulfonate by submitochondrial particles / R. A. Harris // Arch. of Biochem. and Bioph. – 1971. – Vol. 147. – P. 436–445.

58. Фоменко Б. С. Индуктивно-резонансный перенос энергии между хромофорами, локализованными в разных участках облученных и необлученных теней эритроцитов / Б. С. Фоменко, Г. К. Длимбетова, И. Г. Акоев // Радиобиология. – 1985. – Т. XXV, № 1. – С. 12–15.

59. Кучеренко М. Є. Ентероцити тонкої кишки та радіація / М. Є. Кучеренко, С. В. Хижняк, Р. З. Векслярський [та ін.]. – К.: Фітосоціоцентр, 2003. – 176 с.

60. Спеціальна біохімія: навчальний посібник для підготовки фахівців ОС «Магістр» ВНЗ зі спеціальності “Ветеринарна медицина” за спеціалізацією “Лабораторна справа” / С. Д. Мельничук, Д. О. Мельничук, С. В. Хижняк [та ін.] – К.: НУБіП України, 2015. – 649 с.

61. Шустанова Т. А. Влияние дельта-сон индуцирующего пептида на структурное состояние и поверхностный заряд мембран эритроцитов крыс в

норме и при холодном стрессе в опытах *in vivo* и *in vitro* / Т. А. Шустанова, Н. П. Милютина, Т. И. Бондаренко // Биологические мембраны. – 2001. – Т. 18, № 5. – С. 375–381.

62. Хижняк С. В. Структурний стан мембран мітохондрій ентероцитів тонкої кишки та гепатоцитів за дії екзогенних чинників / С. В. Хижняк, В. А. Грищенко, Л. І. Степанова [та ін.] // Вісник Харківського нац. ун-ту ім. В. Н. Каразіна. – 2011. – Серія біологія. – Вип. 13, № 947. – С. 196–200.

63. Грищенко В. А. Структурні зміни мембран мітохондрій ентероцитів тонкої кишки за дії кадмію при застосуванні ліпосом / В. А. Грищенко, В. А. Томчук, С. В. Хижняк // Біологія тварин. – 2012. – Т. 14, № 1–2. – С. 513–517.

64. Моделивання і вивчення патологічних процесів гепатобіліарної системи: методичні вказівки / В. А. Томчук, В. А. Грищенко. – К.: ЦП «Компринт», 2016. – 143 с.

65. Використання ліпосом на основі фосфоліпідів молока у гепатології / [Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко, В. А. Томчук та ін.]: за ред. Д. О. Мельничука. – К.: НУБіП України, 2010. – 400 с.

66. Мельничук Д. О. Роль кислотно-лужного стану та фосфоліпідів молока у формуванні колострального імунітету в новонароджених телят: монографія / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко. – К.: ЦП «Компринт», 2015. – 250 с.

ЗМІСТ

	Передмова	3
Глава I	Метаболізм ліпідів та його коригування з використанням ентеросорбентів при ентеропатології телят (Томчук В. А.)	6
1.1.	Терапія новонароджених телят при ентеропатології	8
1.1.1.	Причини порушення травлення та метаболічного статусу організму новонароджених телят	8
1.1.2.	Методи корекції порушення травлення і обміну речовин в організмі новонароджених телят	17
1.1.3.	Ентеросорбенти, їх властивості, застосування у ветеринарній медицині та у власних експериментах	23
1.2.	Ліпіди крові новонароджених телят при ентеропатології та після застосування ентеросорбентів	34
1.2.1.	Структура ліпідів та їх функціональна роль	34
1.2.2.	Нейтральні ліпіди крові новонароджених телят при ентеропатології та після застосування ентеросорбентів	42
1.2.3.	Фосфоліпіди крові новонароджених телят при ентеропатології та після застосування ентеросорбентів	52
1.2.4.	Жирні кислоти ліпідів крові новонароджених телят при ентеропатології та після застосування ентеросорбентів	62
1.2.5.	Жирні кислоти фосфоліпідів нативної крові новонароджених телят при ентеропатології та після застосування ентеросорбентів .	77
1.3.	Жовчосинтезувальна та зовнішньосекреторна функції печінки при ентеропатології новонароджених телят та при коригуванні ентеросорбентами	91
1.3.1.	Сучасні уявлення про молекулярні механізми жовчоутворення	91
1.3.2.	Співвідношення органічних компонентів жовчі як критерій зовнішньосекреторної функції печінки	95
1.3.3.	Ліпіди жовчі та печінки новонароджених телят при ентеропатології та при коригуванні ентеросорбентами	98

1.3.4.	Проміжний обмін жовчних кислот в організмі телят, хворих на ентеропатологію, та при коригуванні ентеросорбентами	108
1.4.	Пероксидне окиснення ліпідів та антиоксидантна система захисту організму новонароджених телят при ентеропатології та при коригуванні ентеросорбентами	125
1.4.1.	Пероксидне окиснення ліпідів	125
1.4.2.	Антиоксидантна система захисту організму	132
1.4.3.	Пероксидне окиснення ліпідів у новонароджених телят, хворих на ентеропатологію, та після лікування ентеросорбентами	138
1.4.4.	Ферментативна ланка антиоксидантної системи крові у новонароджених телят, хворих на ентеропатологію, та при застосуванні ентеросорбентів	146
1.4.5.	Характеристика мембран еритроцитів крові новонароджених телят, хворих на ентеропатологію, та при застосуванні ентеросорбентів	151
1.5.	Азотний обмін в організмі новонароджених телят, хворих на ентеропатологію, та при застосуванні ентеросорбентів	166
1.6.	Оцінка ефективності лікування новонароджених телят при ентеропатології	173
1.7.	Метод головних компонент у визначенні ефективності терапії з використанням ентеросорбентів при ентеропатології новонароджених телят	176
1.7.1	Метод головних компонент	176
1.7.2	Критерії значимості факторів	184
1.7.3.	Аналіз даних у просторі головних компонент	187
1.7.4.	Попереднє нормування даних	188
1.7.5.	Метод головних компонент в аналізі ефективності терапії з використанням ентеросорбентів при ентеропатології новонароджених телят	189
	Заключення до глави I	195

	Список умовних позначень і скорочень	229
Глава II	Метаболізм ліпідів та його коригування з використанням фосфоліпідів молока при ентеропатології телят у період реабілітації (Грищенко В. А.)	232
2.1.	Морфо-функціональні зміни в органах травлення при ентеропатології телят	234
2.2.	Клініко-біохімічний статус організму телят при ентеропатології ...	240
2.3.	Метаболізм ліпідів в організмі ссавців при захворюваннях органів системи травлення	247
2.3.1.	Ліпіди в організмі ссавців.....	247
2.3.2.	Універсальні закономірності змін ліпідного складу клітинних структур при патологічних станах	250
2.3.3.	Зміни ліпідного складу внутрішніх органів телят при ентеропатології	257
2.4.	Якісний та кількісний склад фосфоліпідів молока	265
2.5.	Експериментально встановлені фармакологічні ефекти фосфоліпідів молока при різних патологічних станах	268
2.6.	Вплив фосфоліпідів молока на метаболізм ліпідів в організмі телят, які перехворіли на ентеропатологію	297
2.7.	Вплив фосфоліпідів молока на про-антиоксидантні процеси в організмі телят, які перехворіли на ентеропатологію	329
	Заключення до глави II	334
	Список умовних позначень і скорочень	351
Глава III	Метаболізм ліпідів та його коригування з використанням фосфоліпідів молока при експериментальній ентеропатології (Грищенко В. А.)	355
3.1.	Біохімічні механізми регуляції функціонування органів системи травлення при експериментальній ентеропатології	356
3.2.	Експериментальне відтворення гострої форми ентеропатології	370

3.3.	Ліпідний спектр плазми крові та внутрішніх органів при експериментальній ентеропатології	380
3.4.	Ліпідний склад плазми крові та внутрішніх органів при застосуванні засобів репаративної терапії на основі фосфоліпідів різного походження	389
3.5.	Структура мембран обляміткових ентероцитів і гепатоцитів при експериментальній ентеропатології, способи коригування	407
3.6.	Фосфоліпідний склад мембран обляміткових ентероцитів тонкої кишки при експериментальній ентеропатології, способи коригування	416
	Заключення до глави III	421
	Список умовних позначень і скорочень	428
	Резюме	430
	Список літератури	433

Наукове видання

В. А. Томчук, В. А. Грищенко

ЛІПІДИ ТА ЕНТЕРОПАТОЛОГІЯ ТЕЛЯТ

Монографія

Комп'ютерна верстка

Підписано до друку
Гарнітура Друк офсетний
Ум. друк. арк.
Наклад 300 пр.

Формат 60x90/16. Папір офсетний № 1
Обл.-вид. арк.
Зам. № _____