

МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ДІЇ ДРІЖДЖІВ НА ОРГАНІЗМ ТВАРИН

Г. В. Колісник, М. В. Камінська, Н. І. Борецька, Г. І. Нечай, М. І. Сімонова
С. В. Гураль, В.В. Влізло

Інститут біології тварин НААН України

У статті наведено основні напрямки досліджень лабораторії біотехнології мікроорганізмів Інституту біології тварин НААН України та представлено результати вивчення дії біомаси дріжджів на організм тварин. Установлено, що біомаса селекціонованих селеновмісних та каротиносинтезувальних штамів дріжджів є ефективним пробіотиком та виявляє антитоксичну та антиоксидантну дію за умов експериментального оксидативного стресу та дисбактеріозу. Одержані результати дозволили розробити рекомендації для застосування біомаси селекціонованих штамів дріжджів у тваринництві.

Ключові слова: ДРІЖДЖІ, КАРОТИНОЇДИ, РИБОФЛАВІН, СЕЛЕН, ПРОБІОТИКИ, МІКРОФЛОРА КИШЕЧНИКА

Біомасу дріжджів широко використовують як білково-вітамінну добавку до кормів сільськогосподарських тварин тварин. За вмістом протеїну і вітамінів кормові дріжджі не поступаються соєвому шроту та іншим традиційним кормовим добавкам. Дріжджі багаті білками, їх вміст може досягати 60 %, при цьому 10 % маси припадає на незамінні амінокислоти [1, 2]. Дріжджова біомаса може бути отримана при вирощуванні на середовищах з відходів сільського господарства, гідролізатів деревини, її вихід мало залежить від кліматичних і погодних умов [3]. Тому її використання надзвичайно вигідне для збагачення білками їжі людини і корму сільськогосподарських тварин. На початку ХХ століття у Німеччині почали додавати дріжджі у ковбаси. У 30-х роках ХХ століття кормові дріжджі почали виробляти в СРСР, де ця галузь особливо розвинулася. У 80-х роках у СРСР виробляли 1 млн т дріжджового білка, що складало 2/3 від загальносвітових об'ємів [4]. Як джерело вуглецю для вирощування дріжджів використовували відходи нафтопереробки. Серед лідерів біотехнологічного виробництва дріжджового кормового білка і ліпофільно-жирових комплексів були НДР і Угорщина [5]. У країнах Західної Європи зараз виробляють і продають різні дріжджові екстракти: вегеміт, марміт, бовріл, ценовіс [6, 7]. На сьогодні біомаса дріжджів привертає увагу дослідників не тільки як добавка з високим вмістом білка, але й як джерело вітамінів та інших біологічно активних речовин [8].

В Україні традиційними кормовими дріжджами є *Saccharomyces cerevisiae* і *Candida tropicalis*, однак, як видно з даних літератури, добавка їх біомаси до корму не забезпечує повну його збалансованість за біологічно активними речовинами [9, 10]. Тому подальше забезпечення повноцінної годівлі тварин вимагає створення нових високоефективних кормових препаратів [11, 12]. Відомо, що біомаса дріжджів є джерелом важливого ростового фактору людини і тварин рибофлавіну (вітаміну В₂). Він є компонентом полівітамінних сумішей та лікарських препаратів. Надзвичайно важливою є достатня забезпеченість вітаміном В₂ кормів тварин та птахів. Введення рибофлавіну у склад преміксів, комбікормів і кормосумішей для тварин і птиці підвищує їх приріст, покращує виживання молодняку, збільшує продуктивність, знижує затрати кормів на одиницю продукції [13]. Дефіцит рибофлавіну в кормових раціонах веде до порушення обміну речовин у тварин, затримки їх росту, погіршення засвоєння амінокислот і жирів, послаблення зору та зниження продуктивності [14]. Світове біотехнологічне виробництво вітаміну В₂ ґрунтується на

використанні двох видів міцеліальних грибів (*Ashbya gossypii*, *Eremothecium ashbyii*), бактерій (*Bacillus subtilis*) та дріжджів (*Candida famata*). Дріжджове виробництво має ряд переваг. Дріжджі здатні рости на простих живильних середовищах, напівпродуктах та відходах харчової промисловості. Крім цього, дріжджова біомаса є цінним джерелом збалансованого за амінокислотним складом кормового білка.

У лабораторії мікробіологічного синтезу біологічно активних речовин Інституту землеробства і біології тварин УААН (тепер Інститут біології тварин НААН України) комплексно з відділенням регуляторних систем клітини Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України (тепер — Інституту біології клітини НАН України) були виконані роботи зі створення високофлавіногенних дріжджів, які можна використовувати для промислового виробництва кормових препаратів дріжджів з високим вмістом вітаміну В₂ та інших біологічно активних речовин. Використавши мутаційні та гібридологічні методи, одержано штами дріжджів, здатних синтезувати великі кількості вітаміну В₂, для яких характерним є висока стабільність за ознакою «посилений синтез вітаміну В₂», та здатність нагромаджувати в клітинах підвищені кількості заліза. На основі цих штамів розроблено технологію отримання біомаси дріжджів, збагаченої вітаміном В₂ (5–30 мг/г сухої маси) і залізом (до 500 мкг/г сухої маси). Згодовування її 80-денним курчатам протягом 70 днів підвищило масу яєць, масу жовтка і білка в яйці, а також вміст глікогену в печінці піддослідних курчат. Виявлено, що дослідна група курочок почала нести на тиждень раніше від контрольної. Дослідні особини мали більш виражені вторинні статеві ознаки і у них були краще розвинені репродуктивні органи. Приріст маси птиці у дослідній групі був на 6,7 % більшим, ніж у контрольній [15].

Обов'язковими компонентами в харчуванні людини і годівлі сільськогосподарських тварин є вітамін А або його попередники каротиноїди, які відіграють важливу роль в метаболізмі. Рослини, деякі бактерії та гриби синтезують каротиноїди *de novo*, а тварини і людина одержують їх з їжею і, як правило, модифікують у процесі метаболізму [16, 17]. Ідентифіковано близько 600 різних каротиноїдів, із них тільки 10 % володіють про-А-вітамінною активністю [18]. На сьогодні встановлено, що каротиноїди підвищують резистентність організму до мутагенезу і канцерогенезу [19], знижують вікові дегенеративні зміни у тканинах [20, 21], інгібують проліферацію злоякісних клітин [22], активують синтез цитокінів та інтерлейкінів [23], беруть участь у регуляції транскрипції генів [24], а також проявляють імуномодулюючу дію [25, 26]. Численні експериментальні результати свідчать про те, що каротиноїди є надзвичайно важливою ланкою регуляції вільнорадикальних процесів у клітинах [27]. Каротиноїди є важливим компонентом неферментативної системи антиоксидантного захисту. Особливої уваги заслуговує роль каротиноїдів у процесах відтворення, зокрема їх вплив на функціонування яєчників та продукцію прогестерону і лютеотропного гормону. Впливаючи на стан і проникливість цитоплазматичних мембран, ці речовини виявляють протекторну дію на організм, знижуючи токсичний вплив ксенобіотиків [28]. Дослідження цих та інших функцій каротиноїдів привели до значного зростання попиту на ці сполуки як на цінні кормові добавки [29]. Як джерело каротиноїдів увагу вчених привертають різні групи мікроорганізмів, в тому числі й каротиносинтезувальні дріжджі [30]. Окремі види дріжджів родів *Rhodospiridium*, *Rhodotorula*, *Sporobolomyces*, які синтезують каротин (α , β -каротин), торулін (3',4'-дидегідро- β -каротин), торулародин (3',4'-дидегідро- β -каротин-16-карбонову кислоту), не зважаючи на активне їх вивчення, практично не використовуються, оскільки вони нагромаджують порівняно невисокі концентрації каротиноїдів (0,05–0,4 мг/кг) [31]. М. W. Miller et al. [32] описали новий вид дріжджів *Phaffia rhodozyma*, які синтезують каротиноїд атаксантин (3,3'-дигідрокси- β , β -каротин-4,4'-діон) (83–87 % від загальної кількості каротиноїдів). Дріжджі *P. rhodozyma* використовують у США та інших країнах як кормову добавку до раціонів деяких тварин. Показано, що атаксантин зумовлює пігментацію у форелі, яка вирощується у штучних водоймах, а також

відкладається у великій кількості у жовтку курячих яєць [33], що значно підвищує їх біологічну цінність, товарну якість, а також виводимість курчат. Промислове використання диких штамів цих дріжджів обмежується їх низькою продуктивністю. У зв'язку з цим, співробітниками лабораторії біотехнології мікроорганізмів Інституту біології НААН України проведені генетико-селекційні та фізіолого-біохімічні дослідження дріжджів *P. rhodozyma* з метою отримання високопродуктивних штамів та розроблення технології отримання кормових препаратів цих мікроорганізмів, збагачених каротиноїдами і придатних для використання у годівлі сільськогосподарських тварин і птиці. Підсумовуючи результати цих досліджень, слід відмітити, що методом ступінчастої селекції, використовуючи мутагени нітрозогуанідин і УФ-промені, виділено колекцію мутантів-надсинтетиків каротиноїдів дріжджів *P. rhodozyma*. Найпродуктивніший з них нагромаджує у клітинах у 100 разів більше каротиноїдів порівняно з диким типом. Продуктивність кращих селекціонованих штамів становить 250 мг каротиноїдів/л середовища. Показано, що найкращий ріст і синтез каротиноїдів у цих штамів забезпечується при t° -20°C і аерації 0,3 л повітря/хв/л середовища. Встановлено, що для дріжджів *P. rhodozyma* в аеробних умовах характерний двофазний ріст. Під час першої фази росту (48 год) не проходить повне окиснення глюкози і клітини утворюють етанол, який вони використовують у другій фазі росту, що, залежно від умов культивування, триває 1–2 доби. Селекціоновані штами дріжджів *P. rhodozyma*, як джерело вуглецю, для росту використовують сахарозу і мелясу. Синтез каротиноїдів клітинами селекціонованих штамів залежить від природи і концентрації джерела вуглецю. Для синтезу каротиноїдів найкращим джерелом вуглецю є сахароза. Як джерело азоту клітини дріжджів *P. rhodozyma* використовують сечовину, сульфат амонію і діамонійфосфат. Згодовування біомаси каротиносинтезувальних дріжджів *P. rhodozyma* тваринам за умов експериментального окисдативного стресу проявляє антиоксидантний вплив: зменшує інтенсивність процесів ліпопероксидації та окисної модифікації білків у печінці, серці та головному мозку з одночасним підвищенням активності ферментів антиоксидантної системи захисту. Додаток біомаси дріжджів *P. rhodozyma* до раціону при порушенні окиснювальних процесів в організмі щурів під дією тетрахлорметану проявляє кращу захисну дію, ніж додаток β -каротину.

Розроблена лабораторна модель технології отримання біомаси дріжджів, збагаченої каротиноїдами, забезпечує синтез каротиноїдів на синтетичному середовищі — 3,3 мг/л, а з мелясою — 1,6 мг/л. Виявлено позитивний вплив згодовування біомаси дріжджів *P. rhodozyma* на продуктивність курей-несучок і якість їх яєць. При заміні в стандартному раціоні 2 % кормових дріжджів на таку ж кількість біомаси дріжджів *P. rhodozyma* курочки починають заноситися на 6 днів раніше, підвищується їх продуктивність на 4 %, збільшується маса білка яйця на 2 г, а вміст каротиноїдів у жовтку зростає з $14,38 \pm 0,97$ мкг/г до $32,25 \pm 1,44$ мкг/г.

Одним із життєво необхідних мікроелементів для більшості організмів є селен. Селенізовані дріжджі є більш засвоюваним, а тому кращим джерелом селену не лише для людини, а й для тварин. Показано, що біодоступність селену в формі селенізованих дріжджів порівняно з селенітом (100 %) у тканинах була на рівні 135–165 %, а за активністю глутатіонпероксидази — на рівні 105–197 %, тобто селенізовані дріжджі є кращим джерелом селену для щурів, ніж селеніт [34]. В овець, яким згодовували селенізовані дріжджі, виявлено більшу кількість селену в молозиві, ніж у групі овець, яким згодовували селеніт натрію. Отже, порівняно з селенітом селен дріжджів легше переносився до молозива та плодів кітних овець [35]. Важливо, що це стосується не тільки тварин, а й людини. Показано, наприклад, що біодоступність селену в формі селенізованих дріжджів для недоношених дітей вища, ніж інших селенових компонентів. Автори не виявили якихось ускладнень або побічних ефектів після введення дітям препарату селенізованих дріжджів [36].

Співробітниками лабораторії біотехнології мікроорганізмів Інституту біології тварин НААН України виділено колекцію мутантів селенорезистентних штамів дріжджів *P. rhodozyma*, які акумулюють значно вищі кількості селену, ніж дріжджі *S. cerevisiae*: при концентрації селену в середовищі для культивування 7,5 мг/л вміст селену в клітинах досягає відповідно 118 мкг/г і 55 мкг/г. Добавки біомаси дріжджів *P. rhodozyma*, яка містила 2 мкг селену в г сухої маси, до раціону щурів знижують спричинене тетрахлорметаном зростання концентрації дієнових кон'югатів у печінці щурів у 3,6 раза, ТБК-активних продуктів — на 18 %, а карбонільних груп білків — на 54 %. При дослідженні ферментів-антиоксидантів у печінці інтоксикованих тварин, яких утримували на раціонах з добавкою біомаси селекціонованих дріжджів *P. rhodozyma*, не виявлено вірогідних змін в активності каталази, а активність глутатіонпероксидази зростає на 70 %, порівняно з тваринами стрес-контролю. Введення у раціон селенізованої біомаси дріжджів *P. rhodozyma* зменшує токсичну дію тетрахлорметану на організм щурів, про що засвідчує зниження активності аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази у плазмі крові, порівняно з інтоксикованими тваринами. Порівняльний аналіз показників пероксидного окиснення ліпідів і білків та ферментів системи антиоксидантного захисту вказує, що введення у раціон інтоксикованих тетрахлорметаном щурів біомаси дріжджів *P. rhodozyma*, яка містила 2 мкг селену/г сухої маси, проявляє кращу захисну дію від наслідків оксидативного стресу, ніж згодовування селеніту натрію або неселенізованої біомаси цих дріжджів.

Наступним напрямком, який вивчається у лабораторії, є дослідження пробіотичних властивостей біомаси селекціонованих каротиносинтезувальних та селеновмісних штамів дріжджів. Відомо, що мікрофлора травного тракту і макроорганізм — це взаємозв'язані та взаєморегулюючі біологічні системи [37]. Під впливом несприятливих факторів довкілля та хіміотерапевтичних препаратів відбуваються зміни в мікробоценозі, виникає дисбактеріоз, що спричиняє захворювання сільськогосподарських тварин та зниження їх продуктивності [38]. Спеціалісти вважають, що популяція мікроорганізмів травного тракту має таке ж важливе значення для макроорганізму як печінка. Відомо, що нормальна мікрофлора стимулює синтез імуноглобулінів класу А, природних антитіл, активність клітин фагоцитарного ряду, локалізованих у стінках кишечника, їх бактерицидну активність, впливає на диференціювання Т-супресорів у пейєрових бляшках [39, 40, 41]. Збереження мікрофлори і запобігання порушень її складу є важливою та актуальною проблемою. Для відновлення нормальної мікрофлори макроорганізму широко застосовуються пробіотики — живі мікроорганізми, які при введенні в корми тварин позитивно впливають на організм шляхом оздоровлення мікрофлори кишечника. Введення пробіотиків вважають фізіологічним, екологічно чистим, нешкідливим і ефективним способом корекції мікробоценозів макроорганізму [42, 43].

До складу поширених пробіотиків відносяться лактобацили і біфідобактерії. Недоліком цих пробіотиків є недостатня їх ефективність та загроза в ослабленому організмі спричинити побічні впливи: алергії, фунгемії [44]. З огляду на це, нам здався цікавим набутий у Франції досвід лікування затяжного діарейного синдрому за допомогою дріжджів *Saccharomyces boulardii*, ефективність якого була доведена численними науковими працями *in vivo* та *in vitro*, рандомізованими подвійними сліпими випробуваннями [45]. Дані літератури засвідчують, що олігосахариди клітинної стінки дріжджів запобігають колонізації кишечника патогенними мікроорганізмами, посилюють імунний захист і резистентність тварин. Існує ряд препаратів на основі *S. boulardii*, що підтримують і поновлюють флору шлунково-кишкового тракту [46]. Позитивний вплив дріжджів виявлений при згодовуванні їх біомаси як жуйним, так і моногастричним тваринам [47].

Слід виділити кілька принципових відмінностей пробіотиків на основі живих дріжджів порівняно з бактеріальними препаратами: 1) бактеріальні пробіотики діють шляхом конкурентного витіснення патогенів, інтенсивно розмножуючись і колонізуючи кишечник,

а дріжджі виділяють ряд мікронутрієнтів, що стимулюють розвиток власної корисної мікрофлори, а також посилюють синтез організмом антитіл; 2) завдяки особливій структурі клітинної стінки, дріжджі здатні адсорбувати на своїй поверхні й виводити з організму мікотоксини й патогени, а бактеріальні пробіотики не мають такої здатності; 3) будь-які бактеріальні пробіотики чутливі до дії антибіотиків, дріжджі не чутливі до антибіотиків і можуть застосовуватися в комбінованих програмах профілактики захворювань.

Перспективним є створення та використання штамів дріжджів, які, крім олігосахаридів, що позитивно впливають на мікрофлору кишечника, також містять значні кількості каротиноїдів та органічних сполук селену. При використанні біомаси таких дріжджів, як пробіотичного препарату, крім інших біологічно активних речовин, на макроорганізм будуть діяти каротиноїди та селен, проявляючи антиоксидантну дію і захищаючи клітини від оксидативного стресу, що лежить в основі багатьох патологічних процесів.

Дослідження впливу біомаси селекціонованих штамів дріжджів на мікрофлору кишечника птиці засвідчило позитивний вплив *P. rhodozyma* на якісний та кількісний склад мікробоценозу кишечника перепелів: зростає загальна кількість клітин кишкової палички, знижується концентрація клітин кишкової палички з слабо вираженими ферментативними властивостями, зменшується вміст стрепто- та стафілококів і грибів роду *Candida*. Позитивну дію на мікрофлору кишечника проявляє біомаса цих дріжджів і при експериментальному дисбактеріозі щурів: згодовування біомаси дріжджів нормалізує склад мікробоценозу. Результати досліджень коригуючої дії біомаси селекціонованих штамів дріжджів на мікробоценоз кишечника та процеси перекисного окиснення в організмі дали підставу отримати патенти на «Спосіб профілактики оксидативного стресу та нормалізації процесів перекисного окиснення ліпідів у тварин» та «Спосіб корекції порушень складу мікрофлори кишечника у тварин» [48, 49].

Встановлено, що застосування біомаси дріжджів у годівлі тварин не тільки запобігає порушенню складу мікрофлори кишечника та активації вільнорадикальних процесів, але підвищує продуктивність та якість продукції. Зокрема, при апробації розробки щодо згодовування перепелам біомаси дріжджів *S. cerevisiae* та *P. rhodozyma* виявлено збільшення їх середньодобових приростів на 10–12 г та підвищення виводимості перепелят — на 15 % і 10 %, відповідно.

Введення у раціон курей 1–2 % біомаси селекціонованих дріжджів підвищує яйценосність на 3 %, збільшує масу білка яєць на 2 г, а вміст каротиноїдів у жовтку удвічі. Результати цих досліджень лягли в основу методичних рекомендацій «Використання каротиносинтезуючих дріжджів у годівлі птиці» [50]. Використання біомаси дріжджів, яка містить каротиноїд астаксантин, як кормової добавки у годівлі різних видів тварин, дозволяє підвищити резистентність організму до дії патогенних і аліментарних чинників, покращити продуктивність і якість їх продукції, яка містить антиоксиданти і захищає організм від дисбактеріозу та пошкоджуючої дії вільнорадикального окиснення. Продукція сільськогосподарських тварин, яким згодовують біомасу дріжджів *P. rhodozyma*, містить каротиноїди та антиоксиданти, які позитивно впливають на здоров'я людини.

Таким чином, селекціоновані у лабораторії біотехнології мікроорганізмів Інституту біології тварин НААН України штами дріжджів можна застосовувати як антиоксидант, для профілактики оксидативного стресу та нормалізації процесів перекисного окиснення ліпідів та білків у клітинах; як пробіотик, для профілактики дисбактеріозу та корекції порушень складу мікрофлори кишечника в молодняку тварин; як біологічно активну кормову добавку, яка підвищує продуктивність сільськогосподарської птиці та якість продуктів птахівництва.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження слід спрямувати на виявлення та вивчення чітко окреслених молекулярних механізмів, які обумовлюють дію біомаси дріжджів на склад мікробоценозу кишечника тварин та їх продуктивність.

*H. V. Kolisnyk, M. V. Kamins'ka, N. I. Borets'ka, H. I. Nechaj,
M. I. Simonova, S. V. Hural, V. V. Vlizlo*

MOLECULAR AND BIOLOGIC MECHANISMS OF YEASTS BIOMASS INFLUENCE ON ANIMALS' ORGANISM

S u m m a r y

Main directions of researches of the laboratory of microorganisms' biotechnology (Institute of animal biology NAAS of Ukraine) and the results of yeasts biomass influence on animals' organism researches are presented in this article. It was established that biomass of selected selenium-containing and carotene-synthesizing strains of yeasts is an effective probiotic and has antitoxic and antioxidant action at experimental oxidative stress and disbacteriosis. Obtained results allowed to elaborate recommendations on application selected strains of yeasts biomass in animal breeding.

*Г. В. Колиснык, М. В. Каминская, Н. И. Борецкая, Г. И. Нечай,
М. И. Симонова, С. В. Гураль, В. В. Влизло*

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ БИОМАССЫ ДРОЖЖЕЙ НА ОРГАНИЗМ ЖИВОТНЫХ

А н н о т а ц и я

В статье приведены основные направления исследований лаборатории биотехнологии микроорганизмов Института биологии животных НААН Украины и представлены результаты изучения действия биомассы дрожжей на организм животных. Установлено, что биомасса селекционированных селеносодержащих и каротиносинтезирующих штаммов дрожжей является эффективным пробиотиком и проявляет антиоксидантное и антиоксидантное действие при экспериментальном оксидативном стрессе и дисбактериозе. Полученные результаты дали возможность разработать рекомендации по применению биомассы селекционированных штаммов дрожжей у животноводстве.

1. *Квасников Е. И.* Дрожжи. Биология. Пути использования / Е. И. Квасников, И. Ф. Щелокова. — К. : Наукова думка, 1991. — 328 с.

2. *Бехтерева М. Н.* Физиолого-биохимическое изучение микроорганизмов в связи с биосинтезом биологически активных и других соединений / М. Н. Бехтерева. — М. : Мир, 1986. — 422 с.

3. *Калуныц К. А.* Применение продуктов микробиологического синтеза в животноводстве / К. А. Калуныц, Н. В. Ездаков, И. Г. Пивняк. — М. : Колос, 1980. — 288 с.

4. *Сассон А.* Биотехнология: свершения и надежды / А. Сассон ; пер. с англ. В. Г. Дебабова. — М. : Мир, 1987. — 232 с.

5. *Бекер М. Е.* Биотехнология / М. Е. Бекер, Г. П. Лиепиньш, Е. П. Райпулис. — М. : Агропромиздат, 1990. — 334 с.

6. *Тулякова Т. В.* Дрожжевые экстракты — безпечні джерела вітамінів, мінеральних речовин і амінокислот [Текст] / Т. В. Тулякова, А. У. Пасхин, В. Ю. Седов // Харчова промисловість. — 2004. — № 6. — С. 591–594.

7. *Шавловский Г. М.* Влияние мутации *gibS1* на биосинтез рибофлавина и транспорт железа у дрожжей *Pichia guilliermondii* [Текст] / Г. М. Шавловский, Д. В. Федорович, Л. Я. Бабяк // Микробиология. — 1993. — 62, № 5. — С. 897–903.

8. Шавловский Г. М. Участие гена R1B80 в регуляции биосинтеза рибофлавина и транспорта железа у *Pichia guilliermondii* [Текст] / Г. М. Шавловский, Д. В. Федорович, В. И. Куцяба и др. // Генетика. — 1992. — 27, № 2. — С. 25–32.
9. Петрухин И. В. Корма и кормовые добавки / И. В. Петрухин. — М. : Росагропромиздат, 1989. — 526 с.
10. Каравашенко В. Ф. Кормление сельскохозяйственной птицы / В. Ф. Каравашенко. — Киев : Урожай, 1986. — 304 с.
11. Куртяк Б. М. Жиророзчинні вітаміни у ветеринарній медицині і тваринництві / Б. М. Куртяк, В. Г. Янович. — Львів : Тріада плюс, 2004. — 426 с.
12. Jonany J. P. Manipulation of microbial activity in the rumen [Text] / J. P. Jonany // Arch. Tierernahr. — 1994. — V. 15, № 3. — P. 133–153.
13. Стенчук М. М. Селекція штамів — надсинтетиків вітаміну В₂ дріжджів *Candida famata* за допомогою N-метил-N-нітро-N-нітрозогуанідину [Текст] / М. М. Стенчук, Н. І. Борецька, Є. С. Шах // Біологія тварин. — 1999. — Т. 1, № 1. — С. 111–116.
14. Шавловский Г. М. Сверхсинтез флавинов у микроорганизмов и его молекулярные механизмы [Текст] / Г. М. Шавловский, Е. М. Логвиненко // Прикл. биох. и микробиология. — 1988. — Т. 24, № 4. — С. 435–447.
15. Стенчук М. М. Селекція високофлавіногенних штамів дріжджів *Pichia guilliermondii* з підвищеним вмістом заліза в клітинах та біологічна ефективність їх біомаси / М. М. Стенчук, Д. В. Федорович, В. І. Куцяба, та ін. // НТБ ІБТ. — 2001. — Вип. 1–2. — С. 326–331.
16. Бриттон Г. Биохимия природных пигментов / Г. Бриттон. — М. : Мир, 1986. — 121 с.
17. Влізло В. В. Біохімічні основи нормування вітамінного живлення корів 1. Жиророзчинні вітаміни [Текст] / В. В. Влізло, Б. М. Куртяк, В. Г. Янович [та ін.] // Біологія тварин. — 2007. — Т. 7, № 1–2. — С. 25–42.
18. Olson J. A. Absorption, transport, and metabolism of carotenoids in humans [Text] / J. A. Olson // Pure & Appl. Chem. — 1994. — Vol. 66, No. 5. — P. 1011–1016.
19. Bianchi L. Carotenoids reduce the chromosomal damage induced by bleomycin in human cultured lymphocytes [Text] / L. Bianchi, F. Tateo, R. Pizzala // Anticancer Res. — 1993. — Vol. 13, No. 4. — P. 1007–1010.
20. Wang J. Y. Dual effects of antioxidants in neurodegeneration: direct neuroprotection against oxidative stress and indirect protection via suppression of glia-mediated inflammation [Text] / J. Y. Wang, L. L. Wen, Y. N. Huang [et al.] // Curr. Pharm. Des. — 2006. — Vol. 12, No. 27. — P. 3521–3533.
21. Gross M. D. Plasma lycopene and longevity: Findings from the Nun Study [Text] / M. D. Gross, D. A. Snowdon // FASEB J. — 2001. — Vol. 15, No 4. — P. A 400.
22. Jyonouchi H. Antitumor activity of astaxanthin and its mode of action [Text] / H. Jyonouchi, S. Sun, K. Iijima [et al.] // Nutr. Cancer. — 2000. — Vol. 36, No. 1. — P. 59–65.
23. Kowluru R. A. Beneficial Effect of Zeaxanthin on Retinal Metabolic Abnormalities in Diabetic Rats [Text] / R. A. Kowluru, N. B. Menon, D. L. Gierhart // Investigative Ophthalmology and Visual Science. — 2008. — Vol. 49, No. 4. — P. 1645–1651.
24. Bertram J. S. Carotenoids and gene regulation [Text] / J. S. Bertram // Nutr. Rev. — 1999. — Vol. 57, No. 6. — P. 182–191.
25. Jyonouchi H. Immunomodulating actions of carotenoids: Enhancement of in vivo and in vitro antibody production to Tdependent antigens [Text] / H. Jyonouchi, L. Zhang, M. Gross [et al.] // Nutr. Cancer. — 1994. — Vol. 21, No. 1. — P. 47–58.
26. Jyonouchi H. Studies of immunomodulating actions of carotenoids. I. Effects of β -carotene and astaxanthin on murine lymphocyte functions and cell surface marker expression in in vitro culture system [Text] / H. Jyonouchi, R. J. Hill, Y. Tomita [et al.] // Nutr. Cancer. — 1991. — Vol. 16, No. 1. — P. 93–105.

27. Феофилова Е. П. Каротиноиды грибов: биологические функции и практическое использование [Текст] / Е. П. Феофилова // Прикладная биохимия и микробиология. — 1994. — Т. 30, вып. 2. — С. 181–195.
28. Колісник М. І. Вплив біомаси каротиносинтезуючих дріжджів *Phaffia rhodozyma* на стан антиоксидантної системи печінки при інтоксикації щурів тетрахлорметаном / М. І. Колісник, Н. І. Борецька, М. В. Камінська // Медична хімія. — 2007. — Т. 9, № 3. — С. 37–40.
29. Bayerl C. A three-year randomized trial in patients with dysplastic naevi treated with oral beta-carotene / C. Bayerl, B. Schwarz, E. G. Jung // Acta Derm. Venereol. — 2003. — 83. — P. 277–281.
30. Квасников Е. И. Дрожжи, синтезирующие каротиноиды / Е. И. Квасников, Т. А. Гринберг, В. Т. Васкивнюк и др. // Изв. АН СССР. — 1978. — № 4. — С. 565–575. — (Сер. Биол).
31. Buzzini P. Production of carotenoids by strains of *Rhodotorula glutinis* cultured in raw materials of agro-industrial origin [Text] / P. Buzzini, A. Martini // Bioresource Technol. — 1999. — Vol. 71. — P. 41–44.
32. Miller M. W. *Phaffia*, a new yeast genus in the *Deuteromycotina* (*Blastomycetes*) / M. W. Miller, M. Yoneyama, M. Soneda. // Int. J. Syst. Bacteriol. — 1976. — Vol. 26, No. 2. — P. 286–291.
33. Johnson E. A. Pigmentation of egg yolks with astaxanthin from the yeast *Phaffia rhodozyma* [Text] / E. A. Johnson, M. J. Lewis, C. R. Grau // Poultry Sci. — 1980. — Vol. 59, No. 12. — P. 1777–1782.
34. Yoshida M. An evaluation of the bioavailability of selenium in high-selenium yeast [Text] / M. Yoshida, K. Fukunaga, H. Tsuchita, K. Yasumoto // J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo). — 1999. — Vol. 45, No. 1. — P. 119–128.
35. Rock M. J. Effects of prenatal source and level of dietary selenium on passive immunity and thermometabolism of newborn lambs [Text] / M. J. Rock, R. L. Kincaid, G. E. Carstens // Small Rumin. Res. — 2001. — Vol. 40, No. 2. — P. 129–138.
36. Bogye G. Bioavailability of enteral yeast-selenium in preterm infants / G. Bogye, G. Alfthan, T. Machay // Biol. Trace Elem. Res. — 1998. — Vol. 65, No. 2. — P. 143–151.
37. Насонова Т. А. Современные представления о значении нормальной микрофлоры тела в норме и патологии [Текст] / Т. А. Насонова, В. Н. Мальцев // Успехи современной биологии. — 1983. — Т. 96, вып. 1, № 4. — С. 139–150.
38. Красноголовец В. Н. Дисбактериоз кишечника / В. Н. Красноголовец. — М. : Медицина, 1989. — 208 с.
39. Хавкин А. И. Микробиоценоз кишечника и иммунитет / А. И. Хавкин // Рос. мед. журнал. — 2003. — Т. 11, № 3. — С. 33–40.
40. Тимошко М. А. Микрофлора пищеварительного тракта молодняка сельскохозяйственных животных / М. А. Тимошко. — Кишинев : Штиинца, 1990. — 189 с.
41. De Simone C. Effect of *Bifidobacterium bifidum* and *Lactobacillus acidophilus* on gut mucosa and peripheral blood B lymphocytes [Text] / C. De Simone, A. Ciardi, A. Grassi [et al] // Immunopharmacol. Immunotoxicol. — 1992. — Vol. 14, No. 1–2. — P. 331–340.
42. Ahmad I. Effect of probiotics on broilers performance [Text] / I. Ahmad // J. Poult. Sci. — 2006. — Vol. 5, No. 6. — P. 593–597.
43. Ayasan T. The effect of dietary inclusion of probiotic protexin on egg yield parameters of Japanese quails (*Coturnix coturnix japonica*) [Text] / T. Ayasan, B. D. Ozcan, M. Baylan [et al.] // Int. J. Poult. Sci. — 2006. — Vol. 5, No. 8. — P. 776–779.
44. Харитоновна Л. А. Формирование микроэкологии кишечника и способы коррекции нарушений микробиоценоза у детей раннего возраста [Текст] / Л. А. Харитоновна // Педиатрия. — 2007. — № 2. — С. 108–113.
45. Czerucka D. Experimental effects of *Saccharomyces boulardii* on diarrheal pathogens [Text] D. Czerucka, P. Rampal // Microb. and Infect. — 2002. — Vol. 4. — P. 733–739.

46. Палій І. Г. Клініко-мікробіологічне вивчення ефективності Ентеролу в пацієнтів з дисфункцією біліарного тракту [Текст] / І. Г. Палій, С. В. Заїка, Н. М. Бурка // Здоров'я України XXI ст. — 2005. — № 6 (115). — С. 30.

47. McFarland L. *Saccharomyces boulardii*: a review of an innovative biotherapeutic agent / L. McFarland, P. Bernasconi // Microb. Ecol. Health Dis. — 1993. — 6. — P. 157–171

48. Пат. 29167 Україна МПК А23К1/16, А23К1/18. Спосіб профілактики оксидативного стресу та нормалізації процесів перекисного окиснення ліпідів у тварин / М. І. Колісник, Є. С. Шах, М. В. Камінська, Н. І. Борецька ; заявник і патентовласник Інститут біології тварин УААН. — № 29167 ; заявл.09.07.2007 ; опубл. 10.01.2008. Бюл. №1.

49. Патент на корисну модель 41822 Україна МПК А61К36/06, G01N33/53. Спосіб корекції мікрофлори кишечника у тварин / Г. В. Колісник, М. В. Камінська, В. Г. Стояновський та ін., заявник і патентовласник Інститут біології тварин УААН. — № 41822 ; заявл. 05.01.2009 ; опубл. 10.06.2009. Бюл. № 11.

50. Колісник Г. В. Використання каротиносинтезуючих дріжджів у годівлі птиці : методичні рекомендації // Г. В. Колісник, Є. С. Шах, А. В. Гунчак, та ін. — Львів, 2006. — 13 с.

Рецензент: завідувач лабораторії живлення великої рогатої худоби, доктор сільськогосподарських наук І. В. Вудмаска.