

УДК: 636.03:619:577.1.

СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЗА РЕСПІРАТОРНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ТЕЛЯТ ТА ЗАСТОСУВАННЯ ЇМ ПРЕПАРАТІВ «ФЛОВЕТ 30 %» ТА «ФЛОРИКОЛЬ»

В. П. Музыка
muzyka@scivp.lviv.ua

Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок, вул. Донецька, 11, м. Львів, 79019, Україна

Більшість захворювань молодяку сільськогосподарських тварин, зокрема респіраторні захворювання, розвиваються на фоні посилення процесів пероксидації, зниження антиоксидантного захисту і накопичення в тканинах токсичних продуктів окиснення, які проявляють цитотоксичний, генотоксичний, мутаційний, онкогенний ефекти. Виходячи з цього, метою роботи було вивчення інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів і активності антиоксидантного захисту у телят, хворих на респіраторні захворювання, за умов застосування препаратів «Фловет 30 %» та «Флорикол». Матеріалом для дослідження були хворі телята з діагнозом респіраторні захворювання, які викликалися стрепто-, стафіло- та пневмококовою інфекцією. Хворих лікували препаратами «Фловет 30 %» (контрольна група) — «Флорикол» (дослідна група). Для організму хворих телят характерний підвищений рівень процесів пероксидного окиснення ліпідів, нагромадження проміжних і кінцевих продуктів окиснення та понижена активність ензиматичної ланки антиоксидантного захисту. У плазмі крові хворих телят встановлено високий вміст гідропероксидів ліпідів і ТБК-активних продуктів. При цьому, активність супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази і каталази еритроцитів характеризуються низькими величинами. Через п'ятнадцять діб після початку застосування препаратів «Фловет 30 %» та «Флорикол» встановлено підвищення активності ензимів антиоксидантної системи організму телят та зниження процесу пероксидації ліпідів. Слід зазначити, що на сьому добу експерименту у крові хворих телят в результаті застосування «Флориколу» зареєстровано вірогідно вищу активність глутатіонпероксидази та каталази, ніж при використанні препарату «Фловет 30 %». Встановлені зміни зумовили у телят зниження інтенсивності прояву клінічних симптомів хвороби більшою мірою при використанні «Флориколу», а повне їх зникнення наступило на три доби раніше, ніж при лікуванні «Фловет 30 %».

Ключові слова: ТЕЛЯТА, РЕСПІРАТОРНІ ЗАХВОРЮВАННЯ, ПЕРОКСИДНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ, АНТИОКСИДАНТНА СИСТЕМА, ФЛОВЕТ 30 %, ФЛОРИКОЛЬ

THE CONDITION OF ANTIOXIDATIVE SYSTEM UNDER RESPIRATORY PATHOLOGY IN CALVES AND APPLICATION OF MEDICINAL PRODUCTS «FLOVET 30%» AND «FLORYCOL»

V. P. Muzyka
muzyka@scivp.lviv.ua

State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives, Donets'ka str., 11, Lviv, 79019, Ukraine

Most of diseases of young agricultural animals, in particular respiratory diseases, are developed on the background of intensification of peroxidation processes, antioxidative protection decrease and accumulation in tissues of toxic oxidation products that demonstrate cytotoxic, genotoxic, mutational, oncogenic effects. The aim of work was to study the intensiveness of lipid peroxidation processes and activity of antioxidative protection in calves suffering from respiratory diseases under conditions of application of «Flovet 30 %» and «Florycol». The sick calves suffering from respiratory diseases caused by streptococcal, staphylococcal and pneumococcal infections were the material for testing. The sick animals were treated with «Flovet 30 %» (control group) and «Florycol» (treated group). The sick animal organism is

characterized by increased level of lipid peroxidation processes, accumulation of intermediate and finished oxidation products and decreased activity of enzymatic link of antioxidative protection. The high content of lipid hydroperoxides and TBA-active products were detected in blood plasma of sick animals. The activity of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase of erythrocytes is characterized by low indices. In 15 days after application of «Flovet 30 %» and «Florycol» we observed the increase of enzyme activity of antioxidative system of calf organism and decreases of lipid peroxidation processes. It is worth noting that on the 7th day of experiment we observed higher activity of glutathione peroxidase and catalase than at application of «Flovet 30 %» in blood of sick animals as a result of application of «Florycol». The detected changes caused the decrease of intensiveness of clinic sign manifestation of disease as a result of application of «Florycol» and full disappearance of signs was observed 3 days earlier than as a result of application of «Flovet 30 %».

Keywords: CALVES, RESPIRATORY DISEASES, LIPID PEROXIDATION, ANTIOXIDATIVE SYSTEM, FLOVET 30 %, FLORYCOL

СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ У ТЕЛЯТ И ПРИМЕНЕНИИ ИМ ПРЕПАРАТОВ «ФЛОВЕТ 30%» И «ФЛОРИКОЛ»

В. П. Музыка
muzyka@scivp.lviv.ua

Государственный научно-исследовательский контрольный институт ветеринарных препаратов и кормовых добавок, ул. Донецкая, 11, г. Львов, 79019, Украина

Большинство заболеваний молодняка сельскохозяйственных животных, в частности респираторные заболевания, развиваются на фоне усиления процессов перекисаации, снижения антиоксидантной защиты и накопления в тканях токсичных продуктов окисления, которые проявляют цитотоксический, генотоксический, мутационный, онкогенный эффекты. Исходя из этого, целью работы было изучение интенсивности процессов перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной защиты у телят, больных респираторными заболеваниями, в условиях применения препаратов «Фловет 30 %» и «Флорикол». Материалом для исследования были телята с диагнозом респираторные заболевания, которых лечили препаратами «Фловет 30 %» (контрольная группа) — «Флорикол» (исследовательская группа). Для организма больных телят характерен повышенный уровень процессов перекисного окисления липидов, накопление промежуточных и конечных продуктов окисления и сниженная активность ферментативного звена антиоксидантной защиты. В плазме крови больных телят установлено высокое содержание гидропероксидов липидов и ТБК-активных продуктов. При этом, активность супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы эритроцитов характеризуются низкими величинами. Через пятнадцать дней после начала применения препаратов «Фловет 30 %» и «Флорикол» установлено повышение активности ферментов антиоксидантной системы организма телят и снижение процесса ПОЛ. Следует отметить, что на седьмые сутки эксперимента в крови больных телят в результате применения «Флорикола» зарегистрировано достоверно высшую активность глутатионпероксидазы и каталазы, чем при использовании препарата «Фловет 30 %». Установленные изменения обусловили у телят снижение интенсивности проявления клинических симптомов болезни в большей степени при использовании «Флорикола», а полное их исчезновение наступило на трое суток раньше, чем при лечении «Фловет 30 %».

Ключевые слова: ТЕЛЯТА, РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ, АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА, ФЛОВЕТ 30 %, ФЛОРИКОЛ

Пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ) — фізіологічний процес, який відбувається у всіх тканинах живих організмів, але на низькому рівні зі стабільною концентрацією радикалів, що сприяє підтриманню гомеостазу. Однак, більшість захворювань розвиваються на фоні посилення процесів пероксидації, зниження антиоксидантного захисту і накопичення в тканинах токсичних продуктів окиснення [1]. Залишок їх радикалів — найактивніший фактор, який ушкоджує клітинні мембрани, оскільки активні форми кисню індукують і розвивають вільнорадикальне пероксидне окиснення, втягуючи в процес кисень еритроцитів, депонований у тканинах [2, 3]. Насамперед, зазнають змін поліненасичені залишки жирних кислот мембранних ліпідів, а також насичені ліпіди, білки, нуклеїнові кислоти, вуглеводи. При цьому, утворюються дієнові кон'югати і гідроперокси, які розщеплюються до ТБК-активних продуктів. Гідроперокси, акролеїни, альдегіди (малоновий, кротоновий та ін.), кетони, епоксиди токсично діють на клітини, зумовлюючи патологію мембран і зміни тісно з нею пов'язаних нуклеїнових кислот, білків, полісахаридів. У результаті цього проявляється цитотоксичний, генотоксичний, мутаційний, онкогенний ефекти. Всі зазначені токсичні продукти ПОЛ руйнують сульфгідрильні групи, що спричиняє інактивацію ензимів [4–6]. При лікуванні захворювань використовуються лікарські речовини, які нормалізують процеси вільнорадикального окиснення, стимулюючи активність захисних механізмів (в тому числі ензиматичну ланку антиоксидантного захисту) чи нормалізуючи каскад неконтрольованих процесів руйнування клітин організму. Зокрема, такими властивостями володіють антибіотики, які впливають на окремі ланки окисного метаболізму як патологічного агента, так і господаря [7]. Однак, широке використання традиційних антимікробних засобів викликає зміни метаболічної активності та розвиток резистентності мікроорганізмів до їх дії і, відповідно, зниження ефективності

лікування. Ймовірним шляхом, який може усунути формування стійкості мікроорганізмів до антимікробних препаратів, нормалізувати рівень антиоксидантного захисту організму і пришвидшити лікувальний ефект, є використання комбінованих препаратів.

Виходячи з цього, мета роботи полягала у вивченні впливу препаратів «Фловет 30 %» та «Флорикол» за лікування респіраторних захворювань у телят на інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів, активність антиоксидантного захисту і тривалість хвороби.

Матеріали і методи

Матеріалом для досліджень були телята віком 2,0–2,5 місяців української чорно-рябої молочної породи. Клінічні дослідження телят проводили загальноприйнятими методами [8]. Діагноз на респіраторні захворювання встановлено на основі клінічних досліджень та ідентифікації збудників (пневмококова, стрептококова і стафілококова інфекції). Хворі телята було поділено на дві групи: контрольну та дослідну. Телятам контрольної групи застосовували препарати «Фловет 30 %», а дослідної — «Флорикол» в однакових дозах і кратності: 1 мл на 15 кг живої маси, внутрішньом'язово, двічі з інтервалом 48 год.

Кров у телят брали до лікування (перша доба), на сьому та п'ятнадцяту доби після застосування препаратів. Кров брали з яремної вени у стерильні пробірки з гепарином. Для отримання плазми кров відразу центрифугували при 3 тис.об/хв. У плазмі крові визначали вміст гідропероксидів ліпідів (одЕ480/мл) та ТБК-активних продуктів (нмоль/мл), а у цільній крові — активність супероксиддисмутази (СОД; % блок. реак./1 г. Нв), глутатіонпероксидази (ГП; мкмоль/хв/1 г. Нв) та каталази (КАТ; ммоль Н₂О₂/хв мг білка) [9]. Відбір проб проводили з урахуванням «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001) та згідно з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які

використовуються для експериментальних та інших цілей» (Страсбург, 1985).

Одержані дані опрацьовані з використанням програмного забезпечення Excel та комп'ютера з визначенням середньої арифметичної (M) і помилки середньої арифметичної величин (m), вірогідності різниці між середніми арифметичними двох варіаційних рядів (p<).

Результати й обговорення

Відомо, що проміжним етапом окиснення поліненасичених жирних кислот ліпідів пероксидним шляхом є утворення гідропероксидів ліпідів, з якими значною мірою пов'язана деструктивна дія продуктів ПОЛ у клітині [10]. Встановлено, що найвищим вмістом гідропероксидів ліпідів характеризується плазма крові хворих телят до лікування (7,4±0,37 одЕ480/мл), що свідчить про посилення пероксидації ліпідів мембран та інших структурних компонентів клітин (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст гідропероксидів ліпідів у плазмі крові телят; одЕ480/мл (n=5)

Період лікування	Показник	Контрольна група «Фловет 30 %»	Дослідна група «Флорикол»
1 доба	M±m	7,4±0,37	7,6±0,64
	lim	6,2–8,3	5,3–9,1
7 доба	M±m	7,3±0,58	6,1±0,43
	lim	6,2–9,6	5,1–7,4
	p<	0,5	0,05
15 доба	M±m	4,6±0,26	4,3±0,20
	lim	4,0–5,3	3,9–5,1
	p<	0,001	0,001
	p*<	0,001	0,001

Примітка: різниця статистично вірогідна порівняно: p< — до першої доби; p*< — до сьомої доби

Після застосування антибіотикотерапії вміст гідропероксидів ліпідів у плазмі крові телят зменшується. У контрольній групі на п'ятнадцяту добу після застосування препарату вміст гідропероксидів знизився на 37,8 % (p<0,001), порівняно з першою, і на 37,0 % (p<0,001) — з сьомою добою. Аналогічно, у плазмі крові телят дослідної групи вміст проміжних продуктів пероксидного окиснення ліпідів зменшився

на 19,7 % (p<0,05) до сьомої доби лікування та на 43,4 % (p<0,001) до п'ятнадцятої.

Кінцевою стадією пероксидного окиснення ліпідів є утворення альдегідів, у кількісному відношенні серед яких переважає малоновий діальдегід (ТБК-активні продукти) [11, 12]. Найвищий їх вміст у плазмі крові досліджених телят встановлено на початку експерименту (3,1–3,9 нмоль/мл; табл. 2).

Таблиця 2

Вміст ТБК-активних продуктів у плазмі крові телят; нмоль/мл (n=5)

Період лікування	Показник	Контрольна група «Фловет 30 %»	Дослідна група «Флорикол»	p<
1 доба	M±m	3,1±0,06	3,9±0,15	0,5
	lim	2,9–3,2	3,6–4,4	
7 доба	M±m	2,8±0,24	3,7±0,25	0,01
	lim	2,2–3,4	3,1–4,3	
	p<*	0,5	0,1	
15 доба	M±m	1,7±0,19	1,6±0,18	0,5
	lim	1,3–2,2	1,0–2,1	
	p<*	0,001	0,001	
	p<***	0,01	0,001	

Примітка: у цій та наступних таблицях: різниця статистично вірогідна порівняно: p< — до контрольної групи; p*< — до першої доби; p***< — до сьомої доби

На сьому добу від початку лікування вміст ТБК-активних продуктів знизився. При цьому, в контрольній групі абсолютний показник був вірогідно нижчим, порівняно з дослідною групою (на 24,3 %; $p < 0,01$). На п'ятнадцяту добу експерименту зареєстровано зниження вмісту ТБК-активних продуктів у плазмі крові всіх телят. А саме, при застосуванні препарату «Фловет 30 %» вміст ТБК-активних продуктів знизився у 1,8 рази ($p < 0,001$), а препарату «Флорикол» — у 2,4 рази ($p < 0,001$).

Активність супероксиддисмутази знаходиться у певному взаємозв'язку з

інтенсивністю окисно-відновних процесів у тканинах тварин. СОД є ключовим ензимом в системі антиоксидантного захисту, який знешкоджує супероксидні радикали, перетворюючи їх у менш токсичні пероксид гідрогену і Оксиген [1]. Зниження активності СОД під впливом різноманітних факторів може призвести до збільшення вмісту пероксидів ліпідів внаслідок активування процесів вільнорадикального окиснення. У ході експерименту встановлено понижену активність супероксиддисмутази до лікування (4,3–5,0 % блок. реак./1 г. Нб; табл. 3).

Таблиця 3

Активність супероксиддисмутази у крові телят; % блок. реак./1 г. Нб (n=5)

Період лікування	Показник	Контрольна група «Фловет 30 %»	Дослідна група «Флорикол»	p<
1 доба	M±m	5,0±0,10	4,3±0,09	0,001
	lim	4,7–5,3	4,1–4,5	
7 доба	M±m	5,5±0,10	5,4±0,14	0,5
	lim	5,2–5,7	5,0–5,7	
	p*<	0,001	0,001	
15 доба	M±m	7,0±0,22	7,6±0,40	0,1
	lim	6,6–7,5	6,4–8,4	
	p*<	0,001	0,001	
	p**<	0,001	0,001	

Слід зазначити, що активність СОД у крові телят дослідної групи була на 14 % ($p < 0,001$) нижчою. На сьому добу лікування активність ензиму вірогідно зросла на 9,1 % ($p < 0,001$) у крові телят контрольної та на 20,4 % ($p < 0,001$) дослідної групи. У кінці експерименту встановлено, що у крові телят контрольної групи активність СОД вища у 1,4 рази ($p < 0,001$) порівняно з початком та у 1,3 рази ($p < 0,001$), порівняно із сьомою добою. У крові телят дослідної групи зростання склало 1,8 та 1,4 рази ($p < 0,001$), відповідно.

Іншим ензимом антиоксидантного захисту є глутатіонпероксидаза. Зміна активності ГП в еритроцитах може служити критерієм ефективності дії фармакологічних засобів. Глутатіонова антиоксидантна система захищає клітини від «пероксидного стресу» і часто, при недостатній її активності, або виснаженні виникають ушкодження структурних компонентів й втрати метаболічної

активності [13, 14]. Глутатіонова антиоксидантна система безпосередньо знешкоджує активні форми кисню [1, 12]. У період найвищої активності пероксидації активність глутатіонпероксидази є низькою (0,22–0,25 мкмоль/хв/1 г. Нб; табл. 4). При цьому, спостерігається найбільше напруження системи антиоксидантного захисту. Напевно цим пояснюється низька активність антиоксидантної системи на початку лікування. Через сім діб лікування телят встановлено зростання активності ГП у крові тварин дослідної групи (на 24,2 %; $p < 0,01$).

При цьому, у крові телят контрольної групи активність ензиму не змінювалась та була на 39,4 % ($p < 0,001$) нижчою, порівняно із дослідною. На п'ятнадцяту добу лікування активність ГП зросла у крові телят обох груп. А саме, у контрольній групі — на 31,3 % ($p < 0,01$), порівняно з першою добою, та на 37,5 % ($p < 0,01$), порівняно з сьомою.

Активність глутатіонпероксидази у крові телят; мкмоль/хв/1 г. Нб (n=5)

Період лікування	Показник	Контрольна група «Фловет 30 %»	Дослідна група «Флорикол»	p<
1 доба	M±m	0,22±0,010	0,25±0,027	0,1
	lim	0,20–0,25	0,17–0,30	
7 доба	M±m	0,20±0,007	0,33±0,007	0,001
	lim	0,18–0,22	0,31–0,35	
	p*<	0,1	0,01	
15 доба	M±m	0,32±0,035	0,34±0,028	0,5
	lim	0,23–0,40	0,27–0,42	
	p*<	0,01	0,01	
	p**<	0,01	0,5	

У крові телят дослідної групи активність ГП зросла порівняно з початком лікування на 26,5 % (p<0,01), що свідчить про посилення активності антиоксидантного захисту організму телят внаслідок застосованої антибіотикотерапії. Глутатіонпероксидаза локалізована у цитозолі клітини і є одним із головних компонентів системи захисту організму від ендогенно- або екзогенно-індукованого утворення пероксидів (у тому числі пероксидів ліпідів). До її активного центру входить селен у формі селеноцистеїну, який забезпечує антиоксидантну функцію ензиму [15]. Внаслідок каталітичної активності ГП у клітинах відбувається відновлення пероксиду водню та гідропероксидів органічних молекул у відповідні гідроксилосполуки. Цей процес здійснюється шляхом використання водню відновленого глутатіону, до якого цей ензим проявляє високу спорідненість [16].

Дослідженнями активності каталази у крові хворих на респіраторні захворювання телят встановлено, що зміни її активності є подібними до динаміки супероксиддисмугази та глутатіонпероксидази. На початку лікування зареєстровано найнижчу її активність (0,66–0,71 ммоль Н₂О₂/хв. мг білка; табл. 5). Через сім діб у крові телят контрольної групи активність каталази зросла на 17,4 % (p<0,01), а дослідної — на 41,6 % (p<0,001). При цьому, активність ензиму крові телят дослідної групи вірогідно вища, порівняно з контролем (на 23,9 %; p<0,01). На п'ятнадцяту добу лікування встановлено подальше зростання каталазної активності у крові телят обох груп. Загалом за період лікування активність каталази зросла у контрольній групі у 2,2 рази (p<0,001), а у дослідній — у 2,6 рази (0,001). Порівняно з сьомою добою зростання склало відповідно 1,8 (p<0,01) та 1,5 (p<0,001) рази.

Активність каталази у крові телят; ммоль Н₂О₂/хв мг білка (n=5)

Період лікування	Показник	Контрольна група «Фловет 30 %»	Дослідна група «Флорикол»	p<
1 доба	M±m	0,71±0,033	0,66±0,025	0,1
	lim	0,63–0,79	0,59–0,73	
7 доба	M±m	0,86±0,043	1,13±0,096	0,01
	lim	0,71–0,94	0,96–1,48	
	p*<	0,01	0,001	
15 доба	M±m	1,56±0,232	1,72±0,048	0,1
	lim	0,98–1,96	1,59–1,86	
	p*<	0,001	0,001	
	p**<	0,01	0,001	

Висновки

З наведених результатів досліджень випливає, що респіраторні захворювання телят спричиняють активування пероксидації ліпідів та напруження системи антиоксидантного захисту організму. При цьому, у крові хворих телят реєструється високий вміст гідропероксидів ліпідів і ТБК-активних продуктів, а активність ензимів системи антиоксидантного захисту є низькою. Застосування препаратів «Фловет 30 %» та «Флорикол» забезпечує підвищення активності антиоксидантної системи організму телят та знижує процеси пероксидації ліпідів. Слід зазначити, що на сьому добу експерименту в крові хворих телят у результаті застосування «Флориколу» зареєстровано вірогідно вищу активність глутатіонпероксидази та каталази, ніж при використанні препарату «Фловет 30 %». Крім того, у телят інтенсивність прояву клінічних симптомів хвороби знижувалась більшою мірою при використанні «Флориколу», а повне їх зникнення наступило на три доби раніше, ніж при лікуванні «Фловет 30 %».

Перспективи подальших досліджень полягають у встановленні впливу застосування препаратів «Фловет 30 %» та «Флорикол» на білковий, мінеральний, вуглеводневий і ліпідний обміни у телят, хворих на респіраторні захворювання.

1. Danchuk V. V. *Perekysne okyslennia u silskogospodarskyh tvaryn i ptyci* [Peroxidation in livestock and poultry]. Кам'янець-Podilskyi, Abetka, 2006. 192 p. (in Ukrainian).

2. Andrzejak R., Goch J. H., Jurga M. Free radicals and their importance in medicine. *Post. Hig. Med. Dosw.*, 1995, Vol. 49, no 4, pp. 531–549.

3. Komosinska K., Olczyk K., Winsz K. The role of free radicals in the etiopathogenesis of systemic sclerosis. *Post. Hig. Med. Dosw.*, 1997, Vol. 51, no 3, pp. 285–303.

4. Massey K. A., Nicolaou A. Lipidomics of oxidized polyunsaturated fatty acids. *Free Radical Biology and Medicine*, 2013, 59, pp. 45–55.

5. Baumann J., Sevensky C., Conklin D. S. Lipid biology of breast cancer. *Biochimica et*

Biophysica Acta., 2013, Vol. 1831, no 10, pp. 1509–1517.

6. Power O., Jakeman P., FitzGerald R. J. Antioxidative peptides: enzymatic production, in vitro and in vivo antioxidant activity and potential applications of milk-derived antioxidative peptides. *Amino Acids.*, 2013, Vol. 44, no 3, pp. 797–820.

7. Kosenko Yu. M., Avdosieva I. K., Muzyka V. P., Ostapiv N. V., Mel'nychuk I. L., Rezenchuk V. V., Temnenko S. M., Basarab O. B. Perspektivy zastosuvannya novykh antymkrobnnyh preparativ u ptahivnyctvi [Prospects of application of new antimicrobial preparations in the sphere of poultry farming]. *Naukovo-tehnichniy byuleten Instytutu biologii tvaryn ta Derzavnogo naukovo-doslidnogo instytutu vetpreparativ ta kormovyh dobavok — Scientific and technical bulletin of the Institute of Animal Biology and National Research Institute for Veterinary drugs and feed additives*, 2010, Vol. 11, no 1, pp. 190–204 (in Ukrainian).

8. Levchenko V. I., Vlizlo V. V., Kondrahin I. P. et al. *Klinichna diagnostyka vnutrishnih hvorob tvaryn* [Clinical diagnostics of internal diseases in animals]. Bila Tserkva, 2004. 608 p. (in Ukrainian).

9. *Laboratorni metody doslidzen u biologii tvarynyctvi ta veterynarniy medycyni* [Laboratory research methods in biology and veterinary medicine]. Lviv, Spolom, 2012. 764 p. (in Ukrainian).

10. Sies H. Strategies of antioxidant defense. *Eur. J. Biochem.*, 1993, Vol. 215, no 2, pp. 213–219.

11. Marnett L. J. Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. *Mutat. Res.*, 1999, Vol. 424, no. 1–2, pp. 83–95.

12. Buddi R., Lin B., Atilano S. R., et al. Evidence of oxidative stress in human corneal diseases. *Cytochem.*, 2002, Vol. 50, no 3, pp. 341–351.

13. Loginov A. S., Matiushyn B. N., Tkachov V. D. Klinicheskoe znachenie sistemy glutationa pecheni pri ee hronicheskikh porazheniakh [The clinical significance of the glutathione system in its chronic liver lesions]. *Terapevt. arh.*, 1997, Vol. 69, no. 2, pp. 25–27 (in Russian).

14. Briune B., Candau K., Fon Kneton A. Apopticheskaya gibel kletok I oksid azota; mehanizmy aktivacii I antagonistscheskie signalnye puti [Apoptotic cell death and nitric oxide: mechanisms of activation and antagonistic signaling pathways]. *Biohimia — Biochemistry*, 1998, Vol. 63, no. 7, pp. 966–974 (in Russian).

15. Ran Q., Liang H., Ikeno Y. et al. Reduction in glutathione peroxidase 4 increases life span through increased sensitivity to apoptosis. *A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2007, Vol. 62, no. 9, pp. 932–942.

16. Muller F. L., Lustgarten M. S., Jang Y., Richardson A. et al. Trends in oxidative aging theories. *Free Radic. Biol. Med.*, 2007, Vol. 43, no. 4, pp. 477–503.