

УДК 577.118:339.311

Янович Н.С., асистент,
Янович Д.О., к.б.н., доцент ©*Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій
імені С.З. Гжицького***РОЛЬ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ СТАВКОВИХ РИБ**

У статті узагальнено наявні в літературі дані про біологічну роль мікроелементів – міді, заліза, марганцю, цинку, кобальту, селену та йоду у життєдіяльності ставкових риб. Показано значення вказаних мікроелементів в регуляції білкового, ліпідного та вуглеводного обміну в організмі риб, метаболізму гормонів та інших біологічно активних речовин, активності антиоксидантної системи, імунної системи, еритропоезу, процесах регуляції генів, росту та розвитку ставкових риб.

Акцентовано увагу на участі мікроелементів в обміні речовин в якості простетичних груп ферментів, зазначено фізіологічну потребу та лімітуючі концентрації мікроелементів у воді ставів та раціоні риб.

Розглядаються наслідки нестачі та надлишку вказаних мікроелементів у воді ставів і раціоні ставкових риб, зокрема сповільнення росту та розвитку, анемія, оксидативний стрес, катаракта, ерозія плавників, м'язова дистрофія, жирова дегенерація печінки, гемоліз еритроцитів, гіпо- та гіпертиреоз, патологічні зміни у кровотвірній системі та ін.

В статті наголошено на необхідності врахування екологічної ситуації у водних екосистемах, а саме концентрації мікроелементів у компонентах гідроекосистем, з метою попередження передозування їх у раціонах риб та негативного впливу на якість та безпечність рибницької продукції.

Ключові слова: ставкові риби, мікроелементи, залізо, мідь, марганець, цинк, кобальт, селен, йод, нестача, надлишок, ферменти, гормони, гранично допустимі концентрації.

УДК 577.118:339.311

Янович Н.Е., Янович Д.О.*Львовский национальный университет ветеринарной медицины и
биотехнологий имени С.З. Гжицкого, г. Львов, Украина***РОЛЬ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ
ПРУДОВЫХ РЫБ**

В статье обобщены литературные данные, касающиеся биологической роли микроэлементов – меди, железа, марганца, цинка, кобальта, селена и йода в жизнедеятельности прудовых рыб. Показано значение указанных микроэлементов в регуляции белкового, липидного и углеводного обмена в организме рыб, метаболизме гормонов и других биологически активных веществ, активности антиоксидантной системы, иммунной системы, эритропоеза, процессах регуляции генов, роста и развития прудовых рыб.

Акцентировано внимание на участии микроэлементов в обмене веществ в качестве простетических групп ферментов, указано физиологическую потребность и лимитирующие концентрации микроэлементов в воде прудов и рационе рыб.

Рассматриваются последствия нехватки и избытка указанных микроэлементов в воде прудов и рационе прудовых рыб, а именно задержка роста и развития, анемия, оксидативный стресс, катаракта, эрозия плавников, мышечная дистрофия, жировая дегенерация печени, гемолиз эритроцитов, гипо- и гипертиреоз, патологические изменения в кроветворной системе и др.

В статье указано на необходимость учета экологической ситуации в водных экосистемах, а именно концентрации микроэлементов в компонентах гидроэкосистем, с целью предупреждения их передозировки в рационах рыб и негативного влияния на качество и безопасность продукции рыбоводства.

Ключевые слова: *прудовые рыбы, микроэлементы, железо, медь, марганец, цинк, кобальт, селен, йод, недостаток, избыток, ферменты, гормоны, максимально допустимые концентрации.*

UDC 577.118:339.311

Yanovych N.E., Yanovych D.O.

*Lviv national university of veterinary medicine and biotechnologies
named after S.Z. Gzhyskyj, Lviv, Ukraine*

TRACE ELEMENTS ROLE IN POND FISHES VITAL FUNCTIONS

Literature data concerning biological role of such trace elements, as copper, iron, manganese, zinc, cobalt, selenium and iodine in pond fishes vital functions are summarized in the article. Importance of mentioned above trace elements in regulation of proteins, lipids and carbohydrates metabolism in fishes body, hormones and other biologically active substances metabolism, antioxydant system activity, immune system activity, erythropoiesis, genes regulation processes, growth and development of pond fishes is shown.

Attention is paid to the trace elements involvement in metabolism in the form of prosthetic groups of enzymes; physiological necessity of trace elements as well as their limit concentrations in ponds water and fishes diet are mentioned in the article.

Consequences of deficiency and excess of mentioned above trace elements in ponds water and pond fishes diet, such as growth and development delay, anemia, oxidation stress, cataract, fin erosion, muscle dystrophy, fatty liver degeneration, erythrocytes haemolysis, hypo- and hyperthyroidism, pathological changes in haematopoietic system etc. are observed in the article.

The article is emphasized on necessity of accounting of ecological status in water ecosystems, namely trace elements concentration in hydroecosystems components, with the aim to prevent their overdosing in fishes diet and negative influence on quality and safety of fish-farming production.

Key words: *pond fishes, trace elements, iron, copper, manganese, cobalt, selenium, iodine, deficiency, excess, enzymes, hormones, threshold limit value.*

Вступ. Мікроелементи містяться в організмі риб в мінімальних кількостях, проте вони відіграють важливу роль у процесах росту, розвитку, регуляції функцій дихання, кровотворення, розмноження та ін. Мікроелементи беруть участь у формуванні кістяку, підтриманні осмотичного тиску та кислотно-лужної рівноваги, активують ферментну та гормональну функції.

Роль мікроелементів в організмі риб подібна до їх ролі в інших живих організмів. До біогенних мікроелементів у риб відноситься залізо, мідь, марганець, цинк, кобальт, селен та йод. Головна відмінність риб від наземних хребетних полягає в тому, що вони отримують мікроелементи не тільки з кормом, але і безпосередньо з води через зябра та шкіру. Тому підвищення антропогенного навантаження на водні екосистеми обумовлює підвищену увагу до вивчення впливу рівня мікроелементів у воді рибоводних ставів та накопичення їх у тканинах риби.

Мідь. Вперше цей мікроелемент був виявлений в організмі рослин та тварин у 1816 р. Значення міді для живих організмів було показано в дослідях на щурах [1], у яких мікроелемент стимулював процеси росту та утворення гемоглобіну. Біологічне значення міді для організму риб обумовлено її участю в будові ряду ферментів, що приймають участь у окисно-відновних процесах, а також процесах пігментації, формування кісткової і сполучної тканин та відтворення [2]. В більшості випадків іони міді у складі ферментів відіграють роль переносників електронів та як фактор, що обумовлює утворення ферментно-субстратних комплексів та збереження третинної структури ферментів [3].

Біологічна роль міді. Мідь відіграє важливу роль у обміні білків та нуклеїнових кислот. Більше 90% всієї міді сироватки крові міститься у церулоплазміні – білку плазми крові з ферментними властивостями.

Таблиця 1

Мідь-вмісні ферменти, їх біологічна роль та наслідки зниження активності
(за Underwood E.J., Suttle N.F., 1999 [2])

Фермент	Номенклатура	Біологічна роль	Прийняті скорочення	Паталогічні зміни при зниженні активності
Церулоплазмін	КФ 1.16.3.1	Транспорт заліза ($Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$), з'єднання крові, антиоксидантна функція	CP	Анемія
Цитохром-с оксидаза	КФ 1.9.3.1	Транспорт електронів в дихальних ланцюгах	CCO	Аноксія (дегенерація нейронів, гіпертрофія серця)
Дофамін- β -монооксидаза	КФ 1.14.17.1	Метаболізм катехоламінів	DBM	Порушення обміну катехоламінів
Лізілоксидаза	КФ 1.4.3.13	Формування сполучної тканини	LO	Паталогічні зміни в кістковій тканині та серцевих м'язах
Cu-Zn супер-оксиддисму-газа	КФ 1.15.1.1	Антиоксидантна функція (дисмутація O_2^- до H_2O_2)	CuZn SOD	Перекисне окиснення ліпідів
Тирозиназа	КФ 1.14.18.1	Перетворення тирозину в меланін		Депігментація

Еритропоез. Мідь приймає опосередковану участь в процесах еритропоезу шляхом регуляції абсорбції заліза в слизовій оболонці кишечника, мобілізації його з тканин і використання в синтезі гемоглобіну. Крім того, мідь-вмісний α_2 -глобулін церулоплазмін стимулює включення заліза в його депо,

білок ферритин [4], та забезпечує транспорт заліза шляхом утворення Fe(III) трансферину [5].

Антиоксидантний захист. Участь міді в антиоксидантному захисті тканин риби відбувається двома шляхами. Перший включає в себе порушення обміну заліза за нестачі міді, другий реалізується завдяки активності антиоксидантного ферменту Cu-Zn супероксиддисмутази. Встановлено, що в печінці риби активність гем-вмісного ферменту каталази, який розкладає в клітинах перекис водню до води і молекулярного кисню, знижується за нестачі міді незалежно від концентрації заліза в тканинах [6]. Cu-Zn супероксиддисмутаза виконує функцію захисту клітин від супероксиду (O_2^-), що утворюється в позаклітинному середовищі. В системі антиоксидантного захисту в організмі риби бере участь також білок церулоплазмін, який зв'язує іони заліза та вільні радикали [4].

Система імунного захисту. В дослідях на лабораторних тваринах показано, що мідь впливає на функціонування імунної системи. Зокрема, при нестачі міді підвищується кількість тучних клітин в м'язовій тканині [7], та знижується кількість специфічних імунних клітин [8]. Мідь також впливає на фагоцитарну активність лейкоцитів [9]. Під впливом міді в організмі риби підвищується опірність до несприятливих факторів навколишнього середовища та деяких інфекційних захворювань. Мідь зв'язує мікробні токсини за типом хелатних сполук та посилює дію антибіотиків [3].

Інші біологічні функції. Встановлено, що мідь у складі фермента дофамін- β -монооксигенази приймає участь у розвитку тканин серця та метаболізму катехоламінів у серці та мозку [10]. При нестачі міді порушується синтез міофібрилярних білків, що пов'язується з низькою концентрацією цитохром-с оксидази, фермента, що бере участь в переносі електронів у дихальних ланцюгах [11]. У складі фермента тирозинази мідь приймає участь у процесах пігментації, впливає на утворення меланіну та забарвлення риби [2,3]. Крім того, мідь впливає на структуру та функцію нуклеїнових кислот, а також на активність ферментів енергетичного обміну, зокрема АТФ-аз [12,13].

Мідь в організмі риби. В організмі риби мідь найбільшою мірою накопичується в нирках та печінці [14]. За високої концентрації міді у воді, мікроелемент нагромаджується також у зябрах та шкірі, тобто в органах, які безпосередньо контактують з водою [15]. За середньої концентрації міді 3 мг/кг маси тіла вміст її в печінці складає 4,8-5,3 мг/кг, що на 40-80% більше, ніж в інших органах і тканинах [16]. Встановлено, що в період нересту вміст міді у печінці знижується, а в статевих органах – підвищується [3].

Рівень забезпеченості організму риби міддю залежить від ряду факторів: біогеохімічних особливостей середовища існування, хімічної форми елемента, кліматичних та гідрохімічних факторів, фізіологічного стану організму, а також рівня Zn, Fe, Cd та Mo – метаболічних антагоністів міді. Фізіологічні норми міді в раціоні риби досі не встановлені, оскільки залишається відкритим питання про динаміку міді в онтогенезі риби, взаємовідносини її з іншими мікроелементами та її вплив на організм риби залежно від віку [3]. Умовно за фізіологічну норму міді в організмі риби можна прийняти концентрацію даного мікроелемента в скелетних м'язах – 0,01-0,4 мг/кг [17]. В дослідях на форелі встановлено, що добова потреба для риби у міді, необхідна для покриття обмінних витрат і

забезпечення приростів, складає не менше 0,20 мг на кг маси тіла риб [18]. Для мальків та однорічок коропа оптимальний вміст міді у воді, який забезпечує високу рибопродуктивність ставів, становить 0,01-0,02 мг/л [19]. У коропа, що отримував CuSO_4 у вигляді добавки до раціону (20 мг на 1 кг сухої речовини корму), зменшувалися затрати корму на одиницю приросту, краще засвоювався протеїн корму і збільшувалися прирости [20]. Оптимальний вміст міді, за даними різних авторів, коливається в межах 1-9 мг/кг корму. Є дані, що мінімальний вміст міді в кормах форелі та коропа складає 3 мг/кг корму, для каналного сому – 4 мг/кг корму [17].

Нестача міді в організмі риби. Біохімічною ознакою нестачі міді в організмі риб є зниження її концентрації у печінці, яка депонує цей мікроелемент. За нестачі міді знижується синтез церулоплазміну, що супроводжується зниженням концентрації міді в плазмі крові [2]. Вміст міді в цільній крові знижується дещо повільніше, оскільки мідь в значній кількості міститься в еритроцитах в складі ферменту Cu-Zn супероксиддисмутази [2]. Депігментація зовнішніх покривів у риб за нестачі міді зумовлена пригніченням активності тирозинази [21].

За нестачі міді порушується синтез сполучної тканини, відбуваються зміни амінокислотного складу еластину судин [22]. Зниження активності лізілоксидази за нестачі міді призводить до порушення міцності кісткової тканини та процесів мінералізації хрящової тканини [23]. Нестача міді супроводжується також зниженням активності цитохром-с оксидази та Cu-Zn супероксиддисмутази в нейронах, а також порушенням обміну дофаміну та норадреналіну внаслідок зниження активності дофамін- β -моноксигенази [24,25]. В серцевому м'язі за нестачі міді відмічено зниження активності цитохром-с оксидази та порушення ультраструктури мітохондрій [26].

Анемія у риб за нестачі міді спричиняється внаслідок порушення інтрацелюлярного обміну заліза в клітині [27]. Розвиток анемії може ускладнюватись гемолізом еритроцитів внаслідок зниження їх антиоксидантного статусу за нестачі міді [28,29]. Дефіцит міді спричиняє також посилення перекисного окиснення ліпідів в організмі риб внаслідок зниження активності Cu-Zn супероксиддисмутази [30]. Анемія служить клінічною ознакою нестачі міді у всіх видів тварин, проте розвиток її спостерігається за тривалого або значного дефіциту даного мікроелементу [31].

Надлишок міді в організмі риби. Забруднення водних екосистем важкими металами, зокрема міддю, приводить до нагромадженні її у фіто- та зоопланктоні, зообентосі, детриті, вищій водній рослинності, звідки мідь по трофічних ланцюгах, а також безпосередньо з води, надходить в організм риб, накопичуючись у значній кількості в органах і тканинах. На відміну від органічних токсикантів, важкі метали не піддаються трансформації та дуже повільно вилучаються з біогеохімічних ланцюгів [32].

Гранично допустима концентрація міді в органах і тканинах риб становить 10 мг/кг сухої речовини, у донних відкладах – 3 мг/кг, у воді рибницьких ставів – 0,001 мг/л. Для прісноводної риби мідь є більш токсичною порівняно до інших металів, за виключенням ртуті, проте вона відносно слабо акумулюється в організмі і практично не накопичується у м'язах [33]. LD_{50} міді для риб

коливається в межах 0,017-1,0 мг/л залежно від умов навколишнього середовища [16].

Надлишок міді в організмі коропа супроводжується зниженням кількості еритроцитів і гемоглобіну та збільшенням кількості лейкоцитів в крові. В сироватці крові коропа за надлишку міді відмічається зниження концентрації глюкози, холестеролу та загального білка [34]. Хронічне отруєння коропа солями міді призводить до порушення синтезу білків в печінці, зменшенню концентрації білків у сироватці крові за рахунок зниження його α -, β_1 - і γ -глобулінових фракцій, збільшення альбуміно-глобулінового коефіцієнта [35].

Летальна та сублетальна концентрація міді викликає зниження рівня небілкових та підвищення рівня білкових тіолів у печінці коропа [33]. Двократні ГДК міді спричиняють зниження концентрації загального білка в печінці та м'язах і зниження вмісту РНК та ДНК в печінці коропа, що свідчить про інгібуючий вплив підвищених концентрацій міді на синтез нуклеїнових кислот в цьому органі [13]. Надлишок міді в організмі риби спричиняє посилення перекисних процесів в крові та печінці внаслідок зниження активності супероксиддисмутази та каталази в печінці і еритроцитах [36].

За дії на організм коропа сублетальних концентрацій міді змінюється направленість та інтенсивність газообміну і азотистого обміну, що проявляється у зниженні активності споживання кисню, збільшення швидкості виділення вуглекислого газу та екскреції аміаку. За цих умов в організмі риб відбувається стимуляція анаеробних процесів та використання білка як окиснювального субстрату [37,38]. При цьому в печінці риб спостерігається зниження активності фермента сукцинатдегідрогенази та підвищення активності лактатдегідрогенази – фермента, що веде до утворення молочної кислоти – кінцевого продукту гліколізу [39].

Марганець. Значення марганцю для живих організмів, а саме вплив його на процеси росту та репродуктивну функцію, вперше було показано в дослідях на мишах та щурах [40,41]. Специфічна біохімічна роль марганцю в живих організмів була встановлена з відкриттям таких марганцевмісних металопротеїнів, як піруваткарбоксилаза [42] та супероксиддисмутаза (MnSOD) [43].

Біологічна роль марганцю. Біологічна роль марганцю реалізується через ферменти, що активуються цим мікроелементом. Марганець активує обмін білків, жирів та вуглеводів, впливає на фосфорно-кальцієвий обмін. Від вмісту марганцю в раціоні залежить ріст риби, утворення кісток, кровотворення та розмноження [44].

Розвиток хрящової тканини. Марганець є незамінним елементом для синтезу хондроїтин сульфату, що входить до складу мукополісахаридів органічної частини кісткової тканини [45]. Встановлено, що за нестачі марганцю знижується синтез мукополісахаридів, що входять до складу хрящової тканини. Це пояснюється зниженням активності глікозил-трансфераз (ферментів, що відповідають за синтез полісахаридів та глікопротеїнів), яка залежить від концентрації марганцю в організмі [46,47]. За нестачі марганцю в хрящовій тканині відмічається зниження концентрації протеїнлікану [48].

Обмін ліпідів та вуглеводів. Згідно сучасних уявлень, марганець-залежний фермент піруваткарбоксилаза приймає участь у процесі глюконеогенезу,

порушення якого спостерігалось за нестачі марганцю в дослідях на щурах та морських свинках [49]. Марганець регулює також обмін ліпідів як кофактор ферментів, що каталізують перетворення мевалонової кислоти в сквален та стимулюють синтез холестеролу і жирних кислот у печінці [45].

Антиоксидантний захист. Захист клітин організму від дії вільних радикалів кисню (O_2^-) в значній мірі залежить від активності антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутаза. Крім мідь- та цинк-вмісної супероксиддисмутази, в організмі риби міститься фермент, що має в каталітичному центрі марганець. Нестача марганцю призводить до зниження активності MnSOD в серцевому м'язі, що є причиною посилення процесів перекисного окиснення ліпідів при згодовуванні тваринам раціонів з високим вмістом поліненасичених жирних кислот [50], та структурних змін в мітохондріях клітинних мембран печінки [51] та серця [52]. Мітохондрії клітин є особливо чутливими до деструктивної дії вільних радикалів, оскільки ці органели споживають близько 60% целюлярного кисню.

Марганець в організмі риб. Марганець поступає в організм риб через зябра та кишечник. Вважається, що рівень абсорбції марганцю з води є достатньо високим [53]. Засвоєння марганцю з кормів залежить від ряду факторів, в тому числі від вмісту кальцію та фосфору, надлишок яких в раціоні пригнічує всмоктування марганцю в кишечнику [53]. Основним депо марганцю в організмі риби є скелет, де мікроелемент міститься переважно у вигляді неорганічних сполук. Значні концентрації марганцю накопичуються також в зябрах риби [14].

Потреба риб у марганці, згідно даних різних авторів, коливається від 2 до 20 мг/кг корму [17]. У молоді коропа та форелі дефіцит марганцю проявляється при вмісті його в раціоні 4 мг/кг корму; оптимальний рівень марганцю для цих видів риб становить 12-13 мг/кг [17].

ГДК марганцю у воді рибницьких господарств становить 0,01 мг/л, у органах і тканинах риб – 2,0 мг/кг сухої маси, у донних відкладах – 1500 мг/кг.

Нестача марганцю в організмі риб. На відміну від інших мікроелементів, нестача марганцю не завжди супроводжується адекватним зниженням концентрації його в крові та печінці [2]. Зниження активності лужної фосфатази в кістковій тканині за нестачі марганцю спостерігається не завжди, навіть за клінічно виражених порушень розвитку кісткової тканини [54]. Низький вміст марганцю в раціоні (1,3 мг/кг) та воді (0,0033 мг/л) призводить до зниження активності супероксиддисмутази в серці та печінці форелі [55]. Наслідком цього може бути жирове переродження печінки риб.

Нестача марганцю в перший період життя риб спричиняє порушення розвитку скелету та хондродистрофію [56], порушення синтезу мукополісахаридів [57]. За нестачі марганцю спостерігається вкорочення тіла риб.

Однією з характерних ознак нестачі марганцю у риб є катаракта очей. Виключення марганцю з раціону коропа призводить до розвитку катаракти у 70% риб [58].

Надлишок марганцю в організмі риби. Підвищення вмісту марганцю в організмі риб супроводжується зниженням концентрації заліза в серцевому м'язі і плазмі крові [59] та порушенням синтезу гемоглобіну [60], що

пояснюється взаємним антагонізмом між марганцем та залізом у процесах абсорбції та зв'язуванні з трансферином.

При підвищенні вмісту марганцю в печінці канального сома на 20,2 і 54% внаслідок збільшення його вмісту у воді виявлено зменшення кількості ліпідів у печінці відповідно на 32,2 і 23,3% [61].

Залізо. Цей мікроелемент є найбільш поширеним у живих організмів, що пояснюється його унікальними властивостями приймати та віддавати електрони в біохімічних реакціях. Зв'язок між вмістом заліза в раціоні та змінами у крові було встановлено ще в 16 сторіччі, проте фізіологічна роль його з'ясована значно пізніше – у 1886 р., коли цей мікроелемент було виявлено в складі гемоглобіну коней. Як важливий структурний елемент гемоглобінів, цитохромів та редокс-ферментів, залізо відіграє життєво важливу роль у процесах транспорту, депонування та обміну кисню, транспорту електронів у дихальних ланцюгах та ін. [62].

Біологічна роль заліза пов'язана головним чином з функцією залізистих білків. До них належать гемопротейни що містять цей елемент у складі протопорфірину гему, та негемові залізопротейни.

До групи гемопротейнів відносяться дихальні білки (гемоглобін, міоглобін) та ферменти (цитохроми, цитохромоксидази, пероксидази та каталази).

Близько 25-50% заліза в організмі риб знаходиться у складі гемоглобіну (порівняно до 60-65% у ссавців) – комплексу протопорфірину гему та глобіну, що міститься у еритроцитах. У вигляді оксигемоглобіну він переносить кисень з артеріальною кров'ю до органів та тканин, а у вигляді карбоксигемоглобіну – транспортує CO₂ з венозною кров'ю. Гемоглобін може також переносити NO [63] та регулювати кислотно-лужну рівновагу [64].

В менших кількостях в організмі риби міститься міоглобін – Fe-порфірин, що містить 0,34% заліза. Експресія міоглобіну виявляється в міоцитах серця та волокнах скелетних м'язів живих організмів. Біологічна роль міоглобіну полягає в депонуванні кисню в м'язах та переносі його в середину клітин до мітохондрій [2,65]. Як депо кисню, міоглобін одночасно відіграє роль буферу внутрішньоклітинного парціального тиску O₂ [66]. Згідно останніх досліджень, міоглобін може виконувати і інші функції, зокрема зв'язувати NO, який інгібує цитохром с-оксидазу та порушує процес дихання в клітині [67]. Крім того, міоглобін залучений у поглинання активних форм кисню [68].

Протягом тривалого часу роль заліза в організмі риб розглядалась виключно з позицій участі цього мікроелементу в синтезі гемоглобіну та транспорті кисню. Ширший погляд на фізіологічну роль заліза пов'язаний з виявленням його у складі цитохромів, що здійснюють функцію переносу електронів у дихальній ланці. Здатність цитохромів а, b і с транспортувати електрони пов'язана зі зміною валентності заліза (Fe(II)-Fe(III)) [69]. Цитохроми а і а₃ є компонентами ферментного комплексу – цитохром с-оксидази, яка каталізує завершальну стадію дихання [70].

Ще одним гемовмісним ферментом, який функціонує в усіх аеробних організмах, є каталаза (H₂O₂ оксидоредуктаза) [71], функція якої полягає у розкладанні пероксиду водню до води та молекулярного кисню [72]. Даний

фермент відіграє ключову роль в захисті молекул гемоглобіну від оксидативного ушкодження [73].

Група залізовмісних ферментів пероксидаз бере участь у зв'язуванні потенційно небезпечних продуктів обміну речовин [2], активації протимікробної активності лейкоцитів шляхом утворення токсичних сполук кисню [74], модифікації молекул білків, ліпідів та нуклеїнових кислот за різноманітних патофізіологічних умов [75].

Негемові залізопротеїни. До них відносяться насамперед залізо-сірковмісні білки, які містять Fe-S-кластери, що відіграють роль простетичних груп ферментів, задіяних у процесах транспорту електронів, ферментного каталізу, регуляції експресії генів [62], беруть участь у підтриманні гомеостазу заліза в мітохондріях [76]. Зокрема, білки ферредоксини беруть участь в регуляції активності ферментів, задіяних у синтезі стероїдних гормонів, утворенні метаболітів вітаміну D і жовчних кислот [77-79], ізомеризації цитрату до ізоцитрату в циклі Кребса [80]. Залізо-сірковмісний фермент ферохелатаза каталізує включення заліза в протопорфірин при біосинтезі гему [62]. Крім того, залізо опосередковано бере участь в регуляції циклу трикарбонових кислот шляхом стимулювання активності сукцинатдегідрогенази [2].

Залізо в організмі риб. Порівняно до ссавців, вміст заліза в організмі риб є низьким, що пояснюється малим об'ємом крові. В 1 г риби міститься в 2-3 рази менше заліза, ніж у ссавців [81]. Риби здатні абсорбувати залізо безпосередньо з води через зябра, проте основним джерелом його в організмі служать корми [82]. В лососевих риб виявлена позитивна кореляція між вмістом заліза у воді та плазмі крові [57]. Вміст заліза в сироватці крові риб залежить від видових і статевих особливостей та сезону [44].

Потреба різних видів риб в залізі коливається в широких межах (7-300 мг/кг сухого корму); вона становить в середньому 30-200 мг/кг [17]. Доступність заліза з корму є досить низькою, що пояснюється утворенням важкоперетравних фітат-мінеральних комплексів з залізом у рослинних компонентах корму [83] та високим вмістом фосфору, що знижує рівень засвоєння заліза у кормах тваринного походження [84].

ГДК заліза для органів і тканин риб рибогосподарських водойм становить 30 мг/кг сухої маси, для води господарських водойм – 1,0 мг/л. В досліді на заплідненій ікрі білого амура встановлено, що внесення в воду заліза в дозі 0,1 мг/л збільшувало вихід личинок та їх життєздатність відповідно на 8 та 10%, а в концентрації 0,5 мг/л – відповідно на 11 і 38%. Збільшення дози заліза до 1 мг/л призводило до зниження виходу личинок на 6%, а до 5,0 мг – на 10% [3].

Нестача заліза в організмі риби. За нестачі заліза в організмі форелі, коропа, каналного сома спостерігається мікроцитарна гіпохромна анемія [17]. Зниження темпу росту у форелі при анемії виражено більшою мірою, ніж у коропа. Клінічним проявом нестачі заліза в організмі риб передуює виснаження запасів депонованих форм цього елемента (феритину, гемосидерину) в печінці, нирках та селезінці, зниження вмісту заліза та феритину в сироватці крові [85]. За нестачі заліза в риб спостерігається зниження вмісту гемоглобіну, еритроцитів [86] та концентрації трансферину в крові [87].

В досліджах на лабораторних тваринах показано, що значний дефіцит заліза спричиняє нестачу тиреоїдних гормонів [88] та зниження опірності до захворювань [89].

Таблиця 2

**Потреба риб у мікроелементах, мг/кг сухого корму
(за Остроумова Н.И., 2001 [17])***

МЕ	Лососеві	Короп	Канальний сом	Райдужна форель		
				Молодняк	1-річки	2-річки
Fe	150-300	200	20	11	9	7
Cu	1-3	3	4,8	1,1	5,2	9,3
Mn	8-15	12-13	2,4	2,7	1,0	2,9
Zn	15-30	15-30	20,0	185	61	288
Co	0,05-0,1	0,1	–	–	–	–
Se	0,15-0,38	–	0,25	–	–	–
I	3,5-4,0	–	–	–	–	–

* Згідно даних Watanabe et al., 1997 [53], потреба риби в кобальті коливається від 0,05 до 1,0; селені – 0,15-0,5; йоді – 1-4 мг/кг сухого корму залежно від видових особливостей.

Надлишок заліза в організмі риб. Надлишок заліза в організмі риб негативно впливає на обмін речовин, оскільки цей мікроелемент може посилювати перекисне окиснення ліпідів, особливо за високого вмісту поліненасичених жирних кислот в раціоні [57,90,91]. Залізо у надлишкових концентраціях ініціює утворення гідроперекисів та пероксидів. Вільне залізо має бере участь у генерації гідроксильного радикалу ($\cdot\text{OH}$) у реакції Габера-Вейса; тому залізо в організмі транспортується і зберігається у зв'язаній з білками формі [2]. Надлишок заліза в організмі риби спричиняє перенасичення їм печінки, зниження засвоювання фосфору та міді, зменшення вмісту вітаміну А у печінці [82]. Надмірні концентрації заліза в організмі риб спричиняють також руйнування аскорбінової кислоти [57].

Цинк. Есенціальна роль цинку для найпростіших форм життя відома вже понад сторіччя, а для рослин – з 1926 р. У 1934 р. в досліджах на лабораторних тваринах було встановлено вплив цинку на процеси росту і розвитку тварин. Дані про превентивну роль цинку в розвитку паракератозу у свиней [92] стимулювали подальше вивчення значення цинку для живих організмів. Після відкриття вугільної ангідази – першого відомого цинквмісного ферменту, цілий ряд цинкзалежних ензимів було виявлено в тканинах живих організмів.

Біологічна роль цинку. Роль цинку в організмі риб зумовлена його участю в регуляції багатьох ланок обміну речовин у складі цинквмісних ферментів. Зокрема, цинк залучений до обміну вітаміну А шляхом регуляції активності ретиненредуктази та алкогольдегідрогенази; ці ферменти каталізують перетворення ретинолу в альдегід вітаміну А в процесі, що забезпечує зір [2]. Встановлена непряма участь цинку у підтриманні стабільності мембран еритроцитів [93] та обміні незамінних жирних кислот [94]. Найбільша потреба риб в цинку відмічена в період інтенсивного росту та статевого дозрівання.

Вплив цинку на фізіологічний стан риб пов'язаний також з регуляцією активності генів шляхом зв'язування мікроелемента з залишками цистеїну і гістидину в ДНК-зв'язуючих білках [95], що задіяні у процесах транскрипції

нуклеїнових кислот та поділу клітин [96]. Таким чином, опосередкована участь цинку в процесах травлення, гліколізу, синтезу ДНК, обміну білків та нуклеїнових кислот пов'язана головним чином з регуляцією мікроелементом активності генів, особливо в період поділу та росту клітин [96]. Один з симптомів нестачі цинку, а саме анорексія, пов'язаний зі зміною експресії гену холецистокініну в тонкому кишечнику [97], та зниженням експресії генів мРНК піруваткінази, хоча цей механізм залишається маловивченим та передбачає також зміни у концентрації нейротрансмітерів у мозку [2].

Таблиця 3

Окремі цинк-вмісні ферменти та їх біологічна роль
(за Underwood E.J., Suttle N.F., 1999 [2])

Фермент	Номенклатура	Біологічна роль
Алкогольдегідрогеназа	1.1.1.1	Нікотинамід аденін динуклеотид (НАД) - зв'язане перетворення спиртів і альдегідів
Лужна фосфатаза	3.1. 3.1	Вивільнення PO ₄ зі зв'язаних форм, наприклад моноєфірів
Вугільна ангідраза	4.2.1.1	Транспорт CO ₂
Карбоксипептидази А і В	3.4.17.1 та 3.4.17.2	Гідроліз С-термінальних амінокислот з поліпептидаз, наприклад, в панкреатичному травленні.
Колагеназа	3.4.24.3.	Розщеплення колагенових волокон
Лейцин амінопептидаза	3.4.11.1	Вивільнення амінокислот з N-термінальних кінців білка та поліпептидів
Маннозидаза	3.2.1.24	Гідроліз маннози
Супероксиддисмутаза	1.15.1.1.	Руйнування вільних радикалів O ²⁻

Цинк залучений у формування та функціонування внутрішньоклітинних мембран [98] та організації внутрішньоклітинних органел, зокрема рибосом [3].

Важливу роль у газообміні та регуляції газових залоз у риб відіграє цинквмісна вугільна ангідраза [99]. Цей фермент також бере участь в утворенні соляної кислоти в слизистій оболонці шлунка та формуванні реакції середовища соку підшлункової залози [3].

Цинк здійснює вплив на ріст, розвиток та розмноження риб, бере активну участь в процесах формування кісток та кровотворення, впливає на зір. В досліджах на лабораторних тваринах встановлено, що за нестачі цинку знижується чутливість до інсуліну, що ускладнює метаболізм вуглеводів [100].

Цинк в організмі риб. Цинк поступає в організм риби з водою та кормом, причому перший шлях має більше значення за високого вмісту цинку у воді [101]. Цинк в організмі риб накопичується у значних кількостях у печінці, гонадах та яєчниках, що обумовлено його стимулюючим впливом на репродуктивну функцію риб. Більша частина цинку у крові риб (85%) локалізується в еритроцитах, 3% – в лейкоцитах, 12% – у сироватці крові [3].

Потреба риб у цинку коливається залежно від виду; в середньому вона становить 15-40 мг/кг корму. Оптимальний вміст цинку в кормах для форелі складає 61-288 мг/кг [102], а дози цинку до 600 мг/кг не спричиняли негативного впливу на її організм. Натомість вміст цинку в раціоні коропа 294 мг/кг виявився надмірним і негативно впливав на його ріст [17]. За даними Н.Ю. Євтушенко та Т.Д. Малижевої (1980) [103], найбільш стимулююча дія цинку на білоксинтезуючу функцію печінки в коропів спостерігається при його

концентрації 96,5 та 117,3 мг/кг корму. Фізіологічна потреба дорослого каналного сома в цинку становить 20 мг/кг, молодняку – 150 мг/кг корму [104].

Інтенсивність абсорбції цинку в кишечнику риб залежить від вмісту в раціоні окремих мінеральних речовин. Подібно до марганцю, цинк погано засвоюється з кормів тваринного походження з високим вмістом кальцію та фосфору, а також з рослинних компонентів раціону, що містять фітінкову кислоту, яка зв'язує цинк з утворенням нерозщеплюваних фітат-мінеральних комплексів [83]. Доступність цинку для риби з кормів коливається від 22 до 72 % [82].

ГДК цинку для органів і тканин риби господарських водойм та рибних продуктів (м'язи) становить 40,0 мг/кг сухої маси [105,106], донних відкладень рибницьких водойм – 230 мг/кг [15], води рибницьких водойм – 0,01 мг/л [17]. Оптимальний вміст цинку в м'язах риби, що відповідає фізіологічній потребі в цьому мікроелементі, становить 1,1 – 6,0 мг/кг натуральної речовини [17].

Нестача цинку в організмі риб. Дефіцит цинку в риб призводить до затримки росту, зменшення споживання корму, підвищенням загинелі. Для окремих видів риб, зокрема райдужної форелі, характерною ознакою нестачі цинку є катаракта, ерозія плавників, вкорочення тіла [53,81,82]. Дефіцит цинку в організмі риби призводить до зниження активності цинквмісних ферментів гліколізу та дихання і, як наслідок, до кисневого голодування [3]. За нестачі або надлишку цинку пригнічується активність травних ферментів (інвертази) та фагоцитарна активність крові риб [107]. Крім того, нестача цинку у риб призводить до зниження активності алкогольдегідрогенази в печінці, і, як наслідок, до зниження концентрації вітаміну А в плазмі крові, незважаючи на оптимальний вміст його в раціоні [108].

Надлишок цинку в організмі риби. Вплив надлишкових доз цинку на організм риб у літературі висвітлено мало. Результати досліджень, проведені на сільськогосподарських тваринах, свідчать про стійкість тваринного організму до високих доз цинку [109,110]. Вважається, що концентрація цинку у воді 20 мг/л є абсолютно токсичною для більшості видів риб [111]. Швидка загибель риби за гострого отруєння цинком обумовлена гіпоксією тканин внаслідок різкого зниження проникності епітелію зябер для кисню [112].

Кобальт. Значення кобальту для тварин вперше було встановлено у 1935 р. в дослідях на австралійських вівцях та худобі, що хворіли на так звану “узбережну хворобу” і ензоотичний маразм, та на шотландських вівцях, що випасались на вапнякових ґрунтах [113]. В 1948 р. кобальт було виявлено в складі антианемічного фактору, що в подальшому дістав назву вітаміну В₁₂.

Біологічна роль кобальту. Значення кобальту для організму риб пов'язане передусім з біологічною роллю вітаміну В₁₂. Як і інші тварини, риби потребують кобальт для забезпечення синтезу вітаміну В₁₂ кишковою мікрофлорою. У складі метилкобаламіну (MeCbl) – однієї з форм вітаміну – кобальт приймає участь у побудові вуглецевих ланцюгів вітаміну шляхом регуляції активності ряду метилтрансферазних ферментів. Метилкобаламін також активує метіонінсинтетазу, що постачає метильні групи для утворення форміату та норадреналіну.

У складі аденозилкобаламіну (AdoCbl) кобальт впливає на енергетичний обмін та перетворення сукцинату в пропіонат. Як і інші мікроелементи, кобальт виконує роль активатора ферментів у проміжному обміні речовин. Зокрема, іони кобальту беруть участь у реакціях гліколізу і циклу трикарбонових кислот, активують ферменти діпептидазу, фосфатазу, аргіназу, каталазу та багато інших [110]. В складі вітаміну В₁₂ кобальт бере участь в синтезі гемоглобіну та м'язових білків.

Кобальт в організмі риб. В організм риби кобальт поступає як з водою, так і з кормом. Найбільше кобальт нагромаджується в зябрах риб. Згідно літературних даних [114], кобальт у водоймах України міститься в незначних концентраціях. Згідно сучасних уявлень, мінімальна потреба в кобальті для різних видів риби коливається в межах 0,05-1,0 мг/кг корму. В дослідях на форелі додавання хлористого кобальту до складу комбікорму в дозі 25 мг/кг за умов повної відсутності цього у воді підвищувало масу риб на 30,4% і підвищувало здатність їх до виживання в 2 рази [115]. Встановлено, що в дворічок форелі, які отримували кобальт з раціоном, відбувається перерозподіл жиру в тканинах, а жири ставали менш насиченими [116,117].

ГДК кобальту для води рибницьких водойм становить 0,01 мг/л, донних відкладень – 5 мг/кг, органів і тканин риби – 0,08 мг/кг сухої маси [118].

Нестача кобальту в організмі риби. При нестачі кобальту у риб знижується концентрація мікроелементу та вітаміну В₁₂ в сироватці крові та печінці. В дослідях на каналіному сомику було показано, що дефіцит кобальту в раціоні приводить до зменшення синтезу вітаміну В₁₂ в його організмі [53]. Нестача кобальту у риб супроводжується зниженням активності метилтрансферази, порушенням процесів метилювання та метаболізму метіоніну [119]. За нестачі кобальту інгібується β-окиснення жирних кислот з наступним накопиченням жиру в печінці риб. За нормальних фізіологічних умов, вільні жирні кислоти використовуються у синтезі тригліцеридів в печінці з наступним експортом їх у вигляді ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛДНЩ). Проте утворення ЛДНЩ потребує наявності метилкобаламіну та метіонінсинтетази, вміст та активність яких за нестачі кобальту знижені. Як наслідок, у печінці відбувається накопичення триацилгліцеролів і посилюється перекисне окиснення поліненасичених жирних кислот [2]. Внаслідок цього в організмі риб посилюється утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів, знижується вміст вітаміну Е та інших антиоксидантів, спостерігається порушення структури мітохондрій [120].

Нестача кобальту у риб призводить до сповільнення росту та розвитку анемії. Зниження вмісту жиру у тканинах риб за нестачі кобальту може супроводжуватись ожирінням печінки [2].

Вважається, що різниця між фізіологічною і *токсичною* дозою кобальту для риби є достатньо високою, внаслідок чого передозування мікроелементу є малоймовірним. Аналогічне положення відмічається також у птахівництві [121]. Токсичність сполук кобальту для організму теплокровних тварин проявляється за 100-кратного перевищення мінімальної потреби мікроелементу в раціоні [2].

Селен. Селен був відкритий в 1817р. Токсична дія селену на живі організми була відома раніше, ніж була встановлена його есенціальна роль

у живленні тварин [122]. Важлива роль селену в життєдіяльності живих організмів була встановлена в 1973р., коли було з'ясовано, що мікроелемент є компонентом ферменту глутатіонпероксидази [123], який є ключовим ферментом системи антиоксидантного захисту в клітинах. Починаючи з середини 80-х років уявлення про біологічну роль селену значно розширилися. Зокрема, в 1990 році був виявлений ще один селеновмісний фермент – йодтиронін 5'-дейодиназа, який каталізує дейодування тироксину з утворенням метаболічно більш активного трийодтироніну [124].

Таблиця 4

Селенопротеїни (за Köhrle et al, 2000 [132]).

Селенопротеїни	Прийняті скорочення
Глутатіонпероксидази: - цитозольна - фосфоліпідна - плазми - гастроінтестинальна	GPx cGPx, GPx-1 PHGPx, GPx-4 PGPx, GPx-3 GI-GPx, GPx-GI, GPx-2
Йодтироніндейодинази -5'-дейодиназа, тип I -5'-дейодиназа, тип II -5-дейодиназа, тип III	5'DI 5'DII 5-DIII
Тіоредоксинредуктази - тіоредоксинредуктаза - мітохондріальна тіоредоксин-редуктаза - гомологи тіоредоксинредуктази	TrxR Trx-2 SelZf1; SelZf2
Селенофосфатсинтетаза 2	
Функціонально ідентифіковані: - селенопротеїн P10 - селенопротеїн P12 - селенопротеїн W - селенопротеїн R	Sel P Sel W Sel R
- селенопротеїн T - селенопротеїн X - селенопротеїн N - селенопротеїн T- клітин	Sel T Sel X Sel N

У 1996 році селен був виявлений в ферменті тіоредоксинредуктазі [125], який бере участь у перетворенні багатьох органічних і синтетичних сполук. На даний час виявлено ряд селеновмісних ферментів: принаймні 4 ізоформи глутатіонпероксидаз, 3 – йодтироніндейодинази, 3 – тіоредоксинредуктази, селенофосфатсинтетаза [126]. Окрім того, виявлено принаймні 4 селеновмісних протеїни, роль яких в обміні речовин остаточно нез'ясована.

Біологічна роль селену. Важлива роль селену в організмі риб зумовлена його багатостороннім впливом на обмін речовин і фізіологічні функції. Зокрема, селен включається в пуринові і піримідинові основи нуклеїнових кислот, бере участь у синтезі простагландинів і незамінних жирних кислот, а також в імунних реакціях. Селен проявляє захисний вплив при дії на живі організми важких металів: Cd, Hg, Ag [127]. У вигляді селенопротеїнів селен міститься в органах і тканинах тварин: селенопротеїни виявлені в крові [128] і скелетних м'язах [129]. Винятковість селену як елемента живлення зумовлена функціонуванням селеновмісних протеїнів, у яких він знаходиться у формі селеноцистеїну [130]. Селен бере участь в антиоксидантному захисті,

центральне положення в якому займає селенвмісна глутатіонпероксидаза [123], впливає на енергетичний метаболізм шляхом стимуляції синтезу тиронін 5'-дейодиназ, які каталізують перетворення тироксину в трийодтиронін [124], у регуляції факторів транскрипції за участю тіоредоксинредуктаз [131]. У результаті дослідження селенопротеїнів, мічених ^{75}Se , шляхом електрофорезу встановили, що кількість селенопротеїнів досягає 30-50 [132]. Більше 10-ти з них проявляють ензиматичну активність.

В селенопротеїнах селен знаходиться в вигляді селенцистеїну; цей зв'язок підвищує каталітичну активність ензимів [133,134]. При заміщенні селеноцистеїну ензимів цистеїном їх активність знижується на 2-3 порядки.

Характеристика і функція селенопротеїнів. Глутатіонпероксидаза (КФ.1.11.1.9) – перший відомий селенвмісний фермент [135]. Фермент бере участь у захисті макромолекул і біомембран у клітині від ушкодження шляхом гідролізу гідроперекису водню [136,137]. Підтримання активності антиоксидантних ферментів в організмі риб, ліпіди якого містять багато поліненасичених легкоокиснюваних жирних кислот, має важливе значення. Завдяки своїм антиоксидантним властивостям, глутатіонпероксидази захищають організм від кардіоваскулярних порушень, злоякісних захворювань, бактеріальних і вірусних хвороб, м'язових дистрофій, артропатій та ін. Ряд досліджень, проведених в останні роки, вказує на те, що глутатіонпероксидази беруть участь у регуляції багатьох метаболічних процесів. Так, фосфоліпідна глутатіонпероксидаза бере участь у регуляції біосинтезу лейкотрієнів, тромбоксанів і простагландинів, впливає на перебіг запальних процесів [138]. У гастроінтестинальної глутатіонпероксидази виявлені ділянки, які впливають на ріст і диференціацію клітин епітелію кишечника [139].

Селен входить також до складу дейодиназ, ферментів, які каталізують дейодування тироксину, що приводить до утворення більш активного за впливом на метаболізм трийодтироніну. Відомо 3 типи дейодиназ - I, II, і III, синтез яких регулюється різними генами [140-142]. Є 2 типи тироксин T_4 -5'-дейодиназ, які каталізують відщеплення йоду в 5'-положенні зовнішнього кільця тирозилу і використовують редуковані сульфгідрильні групи в якості кофактору. Ці ферменти відрізняються за локалізацією, структурою, кінетичними характеристиками і відповіддю на фізіологічні стимули [143]. T_4 -5'-дейодиназа типу I переважає в печінці, нирках і щитоподібній залозі [144]. T_4 -5'-дейодиназа типу II переважає в мозку, гіпофізі і шкірі. За нормальних умов, дейодиназа I в печінці і нирках служить головним джерелом циркулюючого в крові T_3 , тоді як дейодиназа II в основному каталізує утворення T_3 в ЦНС, жировій тканині і гіпофізі [145]. Дейодиназа типу III значно поширена в органах і тканинах тварин. Цей фермент каталізує дейодування тироксину в положенні 5 внутрішнього кільця поза щитоподібною залозою з утворенням оберненого трийодтироніну, який не має фізіологічної активності [146]. Вважається, що цей фермент інактивує тиреоїдні гормони [147].

Шляхом перетворення тироксину в трийодтиронін дейодинази опосередковано впливають на енергетичний, вуглеводний, жировий і білковий обміни та на ряд фізіологічних функцій, які регулюються гормонами щитоподібною залозою [147]. Ядерні рецептори *in vitro* зв'язують T_3 значно

більшою мірою, ніж T_4 . In vivo T_3 складає майже весь зв'язаний з ядерними рецепторами гормон щитоподібної залози [146].

Селен виявлений також в тіоредоксинредуктазі (К.Ф.1.6.4.5.), ферменті, що характеризується широким спектром регуляторної дії [125]. Селенцистеїн, що входить до складу ферменту, зумовлює його активність [134]. Нещодавно селенопротеїни були виявлені також в 2-х тканинно-специфічних ізоензимах тіоредоксинредуктази [148]. Тіоредоксинредуктази беруть участь у перетворенні багатьох органічних і синтетичних сполук, дисульфідних груп білків [149]. Тіоредоксинредуктази захищають щитоподібну залозу від переокисів, які утворюються під час синтезу тиреоїдних гормонів [150]. Складова тіоредоксинредуктази, тіоредоксин, є центральним регулятором окисно-відновного стану в клітині [151]. Його дію пов'язують з функцією факторів транскрипції і ядерних рецепторів. Окрім того, тіоредоксин бере участь у відновленні каталітичної активності рибонуклеотид-редуктази, ферменту, який бере участь у перетворенні рибонуклеотидів у дезоксирибонуклеотиди. Таким чином, тіоредоксинредуктаза бере участь у багатьох ланках метаболізму в клітинах еукаріотів [131]. Про ключову роль селену в тіоредоксинредуктазі свідчить той факт, що виключення гену селеноцистеїн-тРНК є летальним для мишей, так само як виключення гену тіоредоксину [152].

Близько 60-70% селену у плазмі крові зв'язано з селенопротеїном Р. Функція цього протеїну остаточно не з'ясована. Вважається, що він виконує функцію позаклітинного антиоксиданту [153]. Зокрема, селенопротеїн Р проявляє антиоксидантний вплив у васкулярній системі, де він зв'язується з ендотеліальними клітинами [154]. In vitro цей протеїн проявляє пероксидазну активність, як і багато органічних і синтетичних селенцистеїн-вмісних протеїнів [155]. Окрім того, селенопротеїн Р бере участь у зв'язуванні важких металів [156]. Роль селенопротеїну Р у транспорті селену залишається під питанням, оскільки селенцистеїн може звільнитись лише при руйнуванні селенопротеїну [156].

Селен в організмі риби. Подібно до інших мікроелементів, селен легко абсорбується з води, де він знаходиться у вигляді розчинних іонів. На відміну від важких металів, селен не накопичується в організмі риби. Зокрема, у форелі відмічена здатність виводити надлишок селену через зябра та з сечею; в тканинах риби виявлені незначні коливання концентрації селену при зміні вмісту його в кормах від 0,38 до 13 мг/кг корму [157].

Потреба риби в селені коливається від 0,15 до 0,5 мг/кг корму [17]. Показником забезпеченості організму риби селеном може служити активність глутатіонпероксидази. Максимальна активність цього ферменту в плазмі крові форелі відмічалась за вмісту селену в раціоні 0,15-0,38 мг/кг. ГДК селену для води рибоводних ставів складає 0,0016 мг/л. Природний вміст селену у воді, як правило, не досягає ГДК і коливається в річкових водах в межах 0,00035 – 0,00088 мг/л. В підземних водах вміст селену може становити 0,08 – 0,012 мг/л [158].

Нестача селену в організмі риби. Нестача селену викликає в риби зменшення споживання кормів, загальмованість рухів, пригнічення росту, підвищену смертність. В риби відмічається м'язова дистрофія, жирова

дегенерація печінки, накопичення рідини в черевній порожнині, гемоліз еритроцитів, зниження гематокриту [53,157]. Клінічні симптоми, пов'язані з нестачею селену в організмі риб, обумовлені пригніченням активності ферментної ланки системи антиоксидантного захисту. Нестача селену та токоферолу в організмі риб приводить до зменшення перетворення метіоніну в цистин з наступним розвитком м'язової дистрофії.

Ознаки нестачі селену в риб можна попередити різними комбінаціями селену та вітаміну Е, співвідношення яких залежить від вмісту селену в раціоні.

Надлишок селену в організмі риб. В надмірних концентраціях селен проявляє шкідливий вплив на організм риби. Токсичною вважається доза селену 3-15 мг/кг корму. В дослідях, проведених на канальному сомі та форелі, введення селену в раціон в дозі відповідно 13 та 15 мг/кг корму призводило до зменшення споживання корму та засвоюваності поживних речовин, уповільнення росту, збільшення вмісту глікогену в печінці. Крім того, доза селену 10 мг/кг призводить до розвитку ниркового кальцинозу у форелі – патології, що спостерігається також при нестачі цього мікроелементу. Токсичною для форелі виявилась також доза селену 3 мг/кг корму за тривалого введення мікроелементу в організм риби [17]. Таким чином, рівень потреби риб в селені та токсична доза виявляються близькими, що створює певні складнощі при нормуванні раціону за даним мікроелементом.

Йод. Потреба в йоді живих організмів визначається в дуже малих величинах, проте він є незамінним елементом живлення. Нестача йоду в організмі риби та теплокровних тварин викликає розростання сполучної тканини в щитоподібній залозі з утворенням зобу – типового прояву йодного дефіциту. Зв'язок зобу з нестачею йоду було встановлено в 19 сторіччі, коли було встановлено, що солі йоду попереджують розвиток цього захворювання. Розвиток зобу в риб вперше було описано біля 100 років тому.

Біологічна роль йоду. Йод відіграє важливу роль у життєдіяльності живих організмів, що зумовлено його центральним положенням у забезпеченні функції щитоподібної залози: йод входить до складу тиреоїдних гормонів – тироксину і трийодтироніну. Щитоподібна залоза – ендокринний орган, який відіграє важливу роль у регуляції фізіологічних функцій і обміну речовин в живих організмів. Участь щитоподібної залози в регуляції біохімічних процесів в організмі зумовлена біологічною дією йодвмісних гормонів – тироксину (Т₄) і трийодтироніну (Т₃), що синтезуються з амінокислоти тирозину, яка входить до складу тиреоглобуліну [159].

Встановлено, що трийодтиронін значно активніший, ніж тироксин [159]. Гормони щитоподібної залози у тканинах риби впливають на більшість клітинних функцій [160]. Вміст ядерних рецепторів тиреоїдних гормонів високий в тканинах, які характеризуються активною відповіддю на їх дію, наприклад, у печінці, та низький в тканинах, що характеризуються низькою відповіддю, зокрема в селезінці [159].

Тиреоїдні гормони беруть участь у регуляції багатьох метаболічних процесів, впливають на синтез і активність багатьох ферментів, обмін деяких гормонів, а також на перетворення метаболітів, вітамінів і мінеральних елементів [159-161]. Цей вплив зумовлений зміною активності генів клітинного ядра та процесів транскрипції [162]. Біологічна дія гормонів

цитоподібної залози, яка не пов'язана з ядерними рецепторами, полягає у стимуляції транспорту амінокислот і цукрів у лімфоїдній тканині та активності АТФ-аз в еритроцитах [160,163]. Вважається, що дія тиреоїдних гормонів реалізується як шляхом зв'язування їх з ядерними рецепторами, так і шляхом зв'язування з рецепторами в інших компонентах клітини [159].

Тиреоїдні гормони беруть участь у регуляції ряду метаболічних процесів в живих організмах. Зокрема, вони стимулюють обмін білків, ліпідів, вуглеводів, водний і електролітний обміни [159-161]. У серцевому м'язі Т₃ стимулює транскрипцію міозинових генів, що приводить до збільшення концентрації ізоферменту міозину, який має високу АТФ-азну активність, а також кальційзалежної АТФ-ази. Ці ефекти спричиняють підвищення серцевих скорочень і споживання кисню [164]. Окрім того, є дані про вплив гормонів цитоподібної залози на функцію мітохондрій. Зокрема, Т₃ стимулює мітохондріальний синтез білків, внутрішньоклітинний транспорт АДР, неорганічного фосфату і енергетичних субстратів, а також продукцію АТФ і споживання кисню [165].

Під впливом тиреоїдних гормонів прискорюється окиснення жирних кислот. Тиреоїдні гормони стимулюють ліполіз в жировій тканині шляхом підвищення активності гормон-чутливих ліпаз, внаслідок чого підвищується рівень вільних жирних кислот у плазмі крові і їх окиснення в тканинах [166].

Тиреоїдні гормони стимулюють також синтез багатьох структурних білків, ферментів і гормонів. Підвищення інтенсивності синтезу білків у тканинах тварин при дії тиреоїдних гормонів відбувається внаслідок стимуляції синтезу мРНК в результаті посилення транскрипції генів і трансляції, проліферації рибосомних компонентів, а також транспорту амінокислот [159,162].

Таблиця 5

Найбільш характерні ознаки дефіциту мікроелементів у риб

(за Остроумова Н.И., 2001 [17])*

Мікроелементи	Симптоми мікроелементної нестачі
Zn, Mn	Викривлення та деформація хребта, ребер, вкорочення тіла, низька мінералізація кісток.
Fe, Co, Se, Cu	Порушення кровотворення, зниження вмісту гемоглобіну, еритроцитів.
Mn, Se, Zn, Cu	Жирове переродження печінки, анемія, м'язова дистрофія, ексудативний діатез
Zn, Mn	Катаракта, некроз плавників.
I	Зоб

* Зниження швидкості росту риб спостерігається при нестачі будь-якого життєво важливого мікроелементу.

Йод в організмі риб. Йод легко поступає в організм риби з води через зябра та з їжі в шлунково-кишковому тракті. Морська вода містить набагато більше йоду, ніж прісна, тому у морських риб відсутній дефіцит цього мікроелементу. В м'ясі морських кісткових риб міститься 0,12-7,6 мг йоду/кг натуральної речовини, в м'ясі прісноводних риб – 0,02-0,7 мг/кг [17]. Потреба більшості риб в йоді точно не встановлена. Є дані, що мінімальна доза йоду в раціоні риб становить 2,8 мг/кг корму [53]. Згідно інших даних, нижня границя

вмісту йоду в раціоні форелі та коропа не повинна бути меншою, ніж 0,1-1,0 мг/кг [17]. В середньому потреба риб в йоді коливається в межах 1,0-4,0 мг/кг [17].

Нестача йоду в організмі риб. Нестача йоду в раціоні риб призводить до зниження його рівня в організмі та порушення функції щитоподібної залози ще до проявів ознак її гіпертрофії. Хижі види риб є більш схильними до розвитку зобу, ніж рослиноїдні. Нестача йоду в організмі риб приводить до гіпофункції щитоподібної залози та пригнічення обміну білків, жирів, вуглеводів, енергетичного обміну, процесів росту та розвитку, що регулюються гормонами щитоподібної залози.

Надлишок йоду в організмі риб не спостерігається. Це обумовлено, по-перше, нестачею йоду у ґрунтах та воді у багатьох регіонах світу, та по-друге – толерантністю організму риб до відносно високих його доз. Наприклад, птиця витримує дози йоду, що в 300-1000 разів вищі від оптимальної, без видимих негативних наслідків для організму [121].

Висновки. Наведені дані свідчать, що мікроелементи відіграють важливу роль в життєдіяльності риб як структурні елементи білків, у тому числі ферментів. Багато з них підвищують активність ферментів, гормонів, вітамінів шляхом взаємодії між собою. Тому дефіцит різних елементів в ряді випадків викликає подібні між собою морфофункціональні розлади. Наприклад, деформація хребта та вкорочення тіла у риб і ссавців виникають не тільки за нестачі макроелементів, що формують кістяк (кальцій, фосфор, магній), але і за дефіциту цинку та марганцю, що беруть активну участь в процесак формування кісток. Паталогічні зміни в кровотворній системі спостерігаються не лише за нестачі заліза, але і за дефіциту кобальту та міді.

Ряд мікроелементів бере участь у системі антиоксидантного захисту організму. Вони входять до складу супероксиддисмутаза (Zn, Mn, Cu) і глутатіонпероксидаза (Se), які знешкоджують вільні радикали і продукти перекисного окиснення ліпідів. Нестача цих мікроелементів проявляється зниженням активності антиоксидантної системи з наступними клінічними проявами: жировим переродженням печінки, м'язовою дистрофією, ексудативним діатезом, катарактою, некрозом плавників, анемією.

Нестача будь-якого мікроелементу призводить до затримки росту риб, особливо в молодому віці, що служить інформативним показником забезпеченості організму риби поживними та мінеральними речовинами.

Особливої уваги вимагає сучасна екологічна ситуація у водних екосистемах, а саме забруднення важкими металами, а також мікроелементами. Ці фактори слід враховувати з метою попередження передозування мікроелементів у раціонах риб та негативного впливу їх на якість рибницької продукції.

Література

1. Hart E.B., Steenbock H., Waddell J., Elvehjem C.A. Iron in nutrition. 7. Copper as a supplement to iron for hemoglobin building in the rat // J. Biol. Chem.– 1928.– V. 77.– P. 797-812.
2. Underwood E.J., Suttle N.F. The Mineral Nutrition of Livestock.– CABI Publishing.– 1999.– 614 p.
3. Воробьев В.И. Биогеохимия и рыбоводство // Саратов, МП “Литера”, 1993.– 224 с.

- 4.Saenko E.L., Yaroplov A.I., Harris E.D. Biological functions of caeruloplasmin expressed through copper-binding sites // J. Trace Elements Exp. Med.– 1994.– V. 7.– P. 69-88.
- 5.Frieden E. Caeruloplasmin, a link between copper and iron metabolism // Adv. Chem. Series.– 1971.– V. 100.– P. 292-321.
- 6.Taylor C.G., Bettger W.J., Bray T.M. Effect of dietary zinc or copper deficiency on the primary free radical defense system in rats // J. Nutr.– 1988.– V. 118.– P. 613-621.
- 7.Schuschke D.A., Saari J.Y., West C.A., Miller F.N. Dietary copper deficiency increases the mast cell population of the rat // Proc. Soc. Exp. Biol. Med.– 1994.– V. 207.– P. 274-277.
- 8.Mulhern S.A., Koller L.D. Severe or marginal copper deficiency results in a graded reduction of the immune status in mice // J. Nutr.– 1988.– V. 118.– P. 1041-1047.
- 9.Ноздрюхіна Л.Р. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека.– М.: Наука, 1977.– 183 с.
10. Gross A.M., Prohaska J.R. Copper-deficient mice have higher cardiac epinephric turnover // J. Nutr.– 1990.– V. 120.– P. 88-96.
11. Chao J.C.J., Medeiros D.M., Davidson J., Shiry L. Low levels of ATP synthase and cytochrome c oxidase subunit peptide from hearts of copper-deficient rats are not altered by the administration of dimethyl sulphoxide // J. Nutr.– 1994.– V. 24.– P. 789-903.
12. Никаноров А.М., Жулидов А.В., Покаржевский А.Д. Биомониторинг тяжелых металлов в пресноводных экосистемах // Л.: Гидрометеоиздат, 1985.– 144 с.
13. Курант В.З. Динамика белков и нуклеиновых кислот в организме карпа под влиянием повышенных концентраций марганца, цинка и меди // Гидробиол. журнал.– 2001.– Т.37, №4.– С. 45-51.
14. Оценка пригодности рыбы как пищевого продукта на основании изучения экосистемы водоёмов-охладителей донецкого региона. Литвинова Т.Г., Мельник А.Ф., Стецюк З.А., Власова Н.Н., Колос Е.Н., Михайленко Н.Г. и др.// Рыбное хозяйство.– 1980.– В. 31.– С.45-48.
15. Показники гідрохімічного та токсикологічного стану води, донних відкладів та органів і тканин риб Добротвірського водосховища. Мельник А.П., Стецюк З.О., Колос О.М. та ін. // Рибне господарство, 2004. – Вип. 63. – С. 155 – 160.
16. Мур Дж. В., Рамамурти С. Тяжелые металлы в природных водах.– М.: Мир, 1987.– 265 с.
17. Остроумова Н.И. Биологические основы кормления рыб.– Санкт-Петербург, “ИП Комплекс”, 2001.– 372 с.
18. Сорвачев К.Ф. Основы биохимии питания рыб. М.: Легкая и пищевая промышленность. 1982. – 248 с.
19. Ротовская В.С., Порохонская Е.М., Панченко С.М., Литвинова Т.Г. Влияние микроэлементов на водные организмы и рыбопродуктивность прудов // Рыбное хозяйство.– 1971.– В. 13.– С.87-90.
20. Сыров В.С., Небезина Л.Н., Балашова М.Н. Применение микроэлементов в кормлении карпа // Рыбное хозяйство, 1967. – № 4. – С. 49-53.

21. Holstein T.J., Fung R.Q., Quevedo W.C., Bienieki T.C. Effect of altered copper metabolism induced by mottled alleles and diet on mouse tyrosinase // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*– 1979.– V. 162.– P. 22264-268.
22. Hill C.H., Stratcher B., Kim C. Role of copper in the formation of elastin // *Federat. Proc.*– 1967.– V. 26.– P. 129-133.
23. Opsahl W., Zeronian H., Ellison M., Lewis D., et al. Role of copper in collagen cross-linking and its influence on selected mechanical properties of chick bone and tendon // *J. Nutr.*– 1982.– V. 112.– P. 708-716.
24. Feel B.F., Mills C.F., Boyne R. Cytochrome oxidase deficiency in the motor neurones of copper-deficient lambs: a histochemical study // *Res. Vet. Sci.*– 1965.– V. 6.– P. 170-177.
25. O'Dell B.L., Smith R.M., King R.A. Effect of copper status on brain neurotransmitter metabolism in the lamb // *J. Neurochemistry.*– 1976.– V. 26.– P. 451-455.
26. Leigh L.C. Changes in the ultrastructure of cardiac muscle in steers deprived of copper // *Res. Vet. Sci.*– 1975.– V. 18.– P. 282-287.
27. Williams D.M., Kennedy F.S., Green B.G. Hepatic iron accumulation in copper-deficient rats // *Brit. J. Nutr.*– 1983.– V. 50.– P. 653-660.
28. Barry T.N., Reid T.C., Millar K.R., Sadler W.A. Nutritional evaluation of kale (*Brassica oleracea*) diets. 2. Copper deficiency, thyroid function and selenium status in young cattle and sheep fed kale for prolonged periods // *J. Agr. Sci., Cambridge.*– 1981.– V. 96.– P. 269-282.
29. Bush J.A., Jensen W.N., Athens J.W. et al. Studies on copper metabolism. 19. The kinetics of iron metabolism and erythrocyte life-span in copper-deficient swine.– 1956.– V. 103.– P. 701-712.
30. Radi A.A.R., Matkovics B. Effect of metal ions on the antioxidant enzyme activities, protein contents and lipid peroxidation of carp tissues // *Comp. Biochem. Phys.*– 1988.– V. 90, №1.– P. 69-72.
31. Baumgartner S., Brown D.J., Salevsky E., Leach R.M. Copper deficiency in the laying hen // *J. Nutr.*– 1978.– V.108.– P. 804-811.
32. Линник П.Н., Набиванец Б.И. Формы миграции металлов в пресных поверхностных водах.– Л.:Гидрометеоиздат, 1986.– 270 с.
33. Столяр О.Б., Курант В.З., Балабан Р.Б. Влияние ионов меди на тиоловые соединения в печени карпа // *Гидробиол. журнал.*– 1998.– Т. 34, №3.– С. 87-91.
34. Dhanapakiam P., Ramasamy V.K. Toxic effects of copper and zinc mixtures on some haematological and biochemical parameters in common carp, *cyprinus carpio* (linn) // *J. Environ. Biol.*– 2001.– V. 22.– P. 105-111.
35. Шемчук В.Р., Авдосьев Б.С. Накопление меди в органах и тканях карпов при скармливании им комбикорма с добавлением аммиака меди // *Рыбное хозяйство.*– 1972.– №14.– С. 25-28.
36. Леус Ю.В., Грубинко В.В. Активность антиоксидантной системы карпа при действии ионов тяжелых металлов // *Гидробиол. журн.*– 1998.– Т. 34, №2.– С. 59-63.
37. Коваленко В.Ф. Особенности обменных процессов у рыб в условиях воздействия сублетальных концентраций меди и цинка // *Гидробиол. журн.*– 2004.– Т. 40, №2.– С. 97-103.
38. Колупаев В.И. Дыхание гидробионтов в норме и патологии.– Казань: Изд-во Казан. ун-та, 1989.– 189 с.

39. Nemsok J., Orbah L., Vig E. et al. Effect of Cu on some biochemical parameters of fishes // *Heavy Metals Water Organ.*– Budapest, 1985.– P. 413-425.
40. Kemmerer A.R., Elvehjem C.A., Hart E.B. Studies on the relation of manganese to the nutrition of the mouse // *J. Biol. Chem.*– 1931.– V. 92.– P. 623-630.
41. Orent E.R., McCollum E.V. Effects of deprivation of manganese in the rat // *J. Biol. Chem.*– 1931.– V. 92.– P. 651-678.
42. Scrutton M.C., Utter M.F., Mildvan A.S. Pyruvate carboxylase. 6. The presence of tightly bound manganese // *J. Biol. Chem.*– 1966.– V. 241.– P. 3480-3487.
43. Gregory E.M., Fridovich I. Superoxide dismutases: properties, distribution, and functions. In: Hoekstra W.G., Suttie J.W., Ganther H.E., Mertz W. (eds.). *Trace Element Metabolism in Animals.* University Park Press, Baltimore, 1974.– P. 486-488.
44. Воробьев В.И. Микроэлементы и их применение в рыбоводстве. М.: “Пищевая промышленность”, 1979.– 182 с.
45. Church D.C., Pond W.G. *Basic animal nutrition and breeding.* 3rd ed. John Wiley and sons, New York, 1988.– P. 181-210.
46. Leach R.M. Role of manganese in mucopolysaccharide metabolism // *Fed. Proc.*– 1971.– V. 30.– P. 991-994.
47. Leach R.M. The role of trace elements in the development of cartilage matrix. In: Lonnerdal B., Rucker R.B. (eds.). *Trace Element in Man and Animals.* Plenum, New York, 1988.– P. 267-271.
48. Liu A. C.-H., Heinrichs B.S., Leach R.M. Influence of manganese deficiency on the characteristics of proteoglycans of avian epiphyseal growth plate cartilage // *Poult. Sci.*– 1994.– V. 73.– P. 663-669.
49. Underwood E.J. *Trace Elements in Human and Animal Nutrition.*– Academic Press, New York, 1977.– 545 p.
50. Malecki E.A., Greger J.L. Manganese protects against heart mitochondrial lipid peroxidation in rats fed high levels of polyunsaturated fatty acids // *J. Nutr.*– 1996.– V. 126.– P. 27-33.
51. Bell L.T., Hurley L.S. Histochemical enzyme changes in epidermis of manganese-deficient fetal mice // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*– 1974.– V. 145.– P. 1321-1324.
52. Luo X.G., Su Q., Huang J.C., Liu J.X. Effect of manganese (Mn) deficiency on tissue Mn-containing superoxide dismutase (MnSOD) activity and its mitochondrial ultrastructures in broiler chicks fed a practical diet // *Vet. Zootech. Sinica.*– 1993.– V. 23.– P. 97-101.
53. Watanabe T., Kiron V., Satoh H. Trace minerals in fish nutrition.– *Aquaculture*, 1997.– V. 151, №1-4.– P. 185-207.
54. Van Reen R., Pearson P.B. Manganese deficiency in the duck // *J. Nutr.*– 1955.– V. 55.– P. 225-234.
55. Knox D., Cowey C.B., Adron J.W. The effect of low dietary manganese intake on rainbow trout (*Salmo gairdneri*) // *Brit. J. Nutr.*– 1981.– V. 46, №3.– P. 495-501.
56. Liu A.C.-H., Heinrichs B.S., Leach R.M. Influence of manganese deficiency on the characteristics of proteoglycans of avian epiphyseal growth plate cartilage // *Poult. Sci.*– 1994.– V. 73.– P. 663-669.

57. Hurley L.S., Wooten E., Everson G.J., Asling C.W. Anomalous development of ossification in the inner ear of offspring of manganese-deficient rats // *J. Nutr.*– 1960.– V. 71.– P. 15-19.
58. Satoh S., Yamamoto H., Takeuchi T., Watanabe T. Effects on growth and mineral composition of carp on deletion of trace elements or magnesium from fish meal diet // *Nippon Suisan Gakkaishi.*– 1983.– V. 49.– P. 431-435.
59. Grace N.D. Effect of high dietary Mn levels on the growth rate and the level of mineral elements in the plasma and the soft tissues of sheep // *New Zealand J. Agr. Res.*– 1973.– V. 16.– P. 177-180.
60. ARC. The Nutrient Requirements of Pigs. Farnham Royal, Slough, UK.– 1981.– P. 271-273.
61. Дмитриева О.В., Евтушенко Н.Ю., Весельский С.П. и др. Обмен веществ в организме канального сома при его садковом выращивании в зависимости от концентрации микро- и макроэлементов в воде. Рыбное хозяйство, 1985. – В. 39. – С. 23 – 27.
62. Залізо в організмі людини і тварин (біохімічні, імунологічні та екологічні аспекти) // Антоняк Г.Л., Сологуб Л.І., Снітинський В.В., Бабич Н.О.– Львів, 2006.– 310 с.
63. Gross S.S., Lane P. Physiological reactions of nitric oxide and hemoglobin: A radical rethink // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*– 1999.– V. 96, №18.– P. 9967-9969.
64. Коржуев П.А. Гемоглобин. Сравнительная физиология и биохимия.– М.: Наука, 1964.– 296 с.
65. Wittenberg J.B. Myoglobin-facilitated oxygen diffusion: role of myoglobin in oxygen entry into muscle // *Physiol. Rev.*– 1970.– V. 50.– P. 559-636.
66. Ordway G.A., Garry D.J. Myoglobin: an essential hemoprotein in striated muscle // *J. Exp. Biol.*– 2004.– V. 207.– P. 3441-3446.
67. Brunori M. Nitric oxide, cytochrome c-oxidase and myoglobin // *Trends Biochem. Sci.*– 2001.– V. 26.– P. 21-23.
68. Flögel U., Merx M.V., Gödecke A. et al. Myoglobin: a scavenger of bioactive NO // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*– 2001.– V. 98.– P. 735-740.
69. Hatefi Y. The mitochondrial electron transport and oxidative phosphorylation system // *Annu. Rev. Biochem.*– 1985.– V. 54.– P. 1015-1069.
70. Keilin D. The History of Cell Respiration and Cytochrome. Cambridge: Cambridge University Press, 1966.
71. Goth L., Rass P., Pay A. Catalase enzyme mutations and their associations with diseases // *Mol. Diagn.*– 2004.– V. 8, №3.– P. 141-149.
72. Утворення активних форм кисню та система антиоксидантного захисту в організмі тварин. Антоняк Г.Л., Бабич Н.О., Сологуб Л.І., Снітинський В.В. // *Біологія тварин.*– 2000.–Т.2 (2).– С. 34-43.
73. Putnam C.D., Arvat A.S., Bourne Y., Tainer J.A. Active and inhibited human catalase structures: ligand and NADPH binding and catalytic mechanism // *J. Mol. Biol.*– 2000.– V. 296.– P. 295-309.
74. Root R.K., Cohen M.S. The microbicidal mechanisms of human neutrophils and eosinophils // *Rev. Infect. Dis.*– 1981.– V. 3.– P. 565-598.
75. Tafazoli S., O'Brien P.J. Peroxidases: a role in the metabolism and side effects of drugs // *Drug Discov. Today.*– 2005.– V. 10, №9.– P. 617-625.
76. Roualt T.A., Tong W.H. Iron-sulphur cluster biogenesis and mitochondrial iron homeostasis // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*– 2005.– V.6, №4.– P. 345-351.

77. Simpson E.R., Miller D.A. Cholesterol side-chain cleavage, cytochrome P450, and iron-sulphur protein in human placental mitochondria // *Arch. Biochem. Biophys.*– 1978.– V. 190, №2.– P. 800-808.
78. Schiffer B., Zöllner A., Bernhardt R. Stripping down the mitochondrial cholesterol hydroxylase system, a kinetics study // *J. Biol. Chem.*– 2004.– V. 279., № 33.– P. 34269-34276.
79. Miller W.L. Minireview: regulation of steroidogenesis by electron transfer // *Endocrinology.*– 2005.– V. 146, №6.– P. 2544-2550.
80. Walden W.E. From bacteria to mitochondria: Aconitase yields surprises // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*– 2002.– V. 99, №7.– P. 4138-4140.
81. Steffens W. *Grundlagen der Fischernahrung.*– VEB Gustav Fischer Verlag Jena, 1985.– 226 p.
82. Сергеева Н.Т. Биохимия витаминов и минеральных элементов. Калининград. гос. техн. ун-т., 1998.– 122 с.
83. Papatryphon E. Growth and mineral absorption by striped Bass (*Morone saxatilis*) fed a plant feedstuff based diet supplemented with phytase // *J. World Aquacult. Soc.*– 1999.– V. 30.– V. 30, №2.– P. 161-173.
84. Sugiura S.H., Dong F.M., Rathbone C.K., Hardy R.W. Apparent Protein digestibility and mineral availabilities in various feed ingredients for salmonid feeds // *Aquaculture.*– 1998.– V. 159, № 3,4.– P. 177-202.
85. Planas J., de Castro S. Serum iron and total iron-binding capacity in certain mammals // *Nature London.*– 1960.– V. 187.– P. 1126-1127.
86. Lim C., Sealey W.M., Klesius P.H. Iron methionine and iron sulfate as sources of dietary iron for channel catfish (*Ictalurus punctatus*) // *J. World Aquacult. Soc.*– 1996.– V. 27, №3.– P. 290-296.
87. Gatlin D.M., Wilson R.P. Characterization of iron deficiency and the dietary iron requirements of fingerling channel catfish // *Aquaculture.*– 1986.– V. 52.– P. 191-198.
88. Beard J., Tobin B., Green W. Evidence for thyroid hormone deficiency in iron-deficient, anaemic rats // *J. Nutr.*– 1989.– V. 119.– P. 772-778.
89. Weinberg E.D. Iron withholding: a defence against infection and neoplasia // *Phys. Rev.*– 1984.– V. 64.– P. 65-102.
90. Muntane J., Mitjavila M.T., Rodriguez M.C., Puig-Parellada P., Fernandez Y., Mitjavila S. Dietary lipid and iron status modulate lipid peroxidation in rats with induced adjuvant arthritis // *J. Nutr.*– 1995.– V. 125.– P. 1930-1937.
91. Ibrahim W., Lee V.-S., Ye C.-C., Szabo J., Bruckner G., Chow C.K. Oxidative stress and antioxidant status in mouse liver: effects of dietary lipid, vitamin E and iron // *J. Nutr.*– 1997.– V. 127.– P. 1401-1406.
92. Tuckler H.F., Salmon W.D. Parakeratosis of zinc deficiency disease in pig // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*– 1955.– V. 88.– P. 613-616.
93. Bettger W.L. The effect of dietary zinc on erythrocyte-free and membrane-bound amino acids // *Nutr. Res.*– 1989.– V. 9.– P. 911-919.
94. Cunnane S.C., Yang J. Disruption of the metabolism of polyunsaturated fatty acids (PUFA) during moderate zinc deficiency // *Proceedings of the Ninth International Symposium Trace Elements in Man and Animal.*– 1997.– P. 604-608.
95. Berg J.M. Zinc fingers and other metal-binding domains: elements for interactions between molecules // *J. Biol. Chem.*– 1990.– V. 265.– P. 6513-6518.
96. Chesters J.K. Trace element-gene interactions // *Nutr. Rev.*– 1992.– V. 50.– P. 217-223.

97. Cousins R.B. Differential mRNA display, competitive polymerase chain reaction and transgenic approaches to investigate zinc-responsive genes in animals and man // *Proceedings of the Ninth International Symposium Trace Elements in Man and Animal (TEMA 9)*.– 1997.– P. 849-852.
98. Школьник М.Я. Микроэлементы в жизни растений. Л., 1974. С. 318.
99. Строганов Н.С. Экологическая физиология рыб. М., 1962.– С. 444.
100. Kennedy K.J., Rains T.S., Shay N.F. Zinc deficiency changes preferred macronutrient intake in subpopulations of Sprague-Dewley outbred rats and reduces hepatic pyruvate kinase gene expression // *J. Nutr.*– 1998.– V. 128.– P. 43-49.
101. Романенко В.Д., Малышева Т.Д., Евтушенко Н.Ю. Роль отдельных органов в механизмах регуляции обмена цинка у рыб.– *Гидробиол. журн.*– 1985.– т. 21, №3.– С. 57-62.
102. Шмаков Н.Ф., Яржомбек А.А. Обмен и потребности радужной форели в микроэлементах (марганец, медь, цинк, железо) // *Сб. науч. трудов ВНИИПРХ*, 1980. В.29.– С. 72-80.
103. Евтушенко Н.Ю., Малишева Т.Д. Интенсивность белкового синтеза в печени карпа при его содержании в воде с различной концентрацией цинка // *Тез. докл. Второго Всесоюз. совещ. по использ. теплых вод в ТЭС и АЭС для рыбного хозяйства.*– М., 1980.– С. 26-27.
104. Gatlin D.M., Wilson R.P. Dietary zinc requirements of fingerling channel catfish // *J. Nutr.*– 1983.– V. 113, №3.– P. 630-635.
105. Дмитриева О.В., Колос О.М. До питання про забруднення ставової риби важкими металами. *Рибне господарство*, 1993.– Вип. 47.– С. 75-78.
106. Кумулятивний токсикоз старших вікових груп коропа. Литвинова Т.Г., Вовк Н.І., Стецюк З.О., Архангельський Є.Ю., Мельник О.М. *Рибне господарство.*– 1999.– Вип. 52-53.– С. 140-144.
107. Берман Ш.А., Гозит И.К. Микроэлементы в организме рыб и птицы // *Рига*, 1968.– С. 85-96.
108. Chhabra A., Arora S.P. Effect of vitamin A and zinc supplement on alcohol dehydrogenase and superoxide dismutase activities of goat tissues // *Indian J. Anim. Sci.*– 1993.– V. 63.– P. 334-338.
109. Георгиевский В.И., Анненков Б.Н., Самохин В.Т. Минеральное питание животных. –М.: Колос.– 1979.– 471 с.
110. Мінеральне живлення тварин / За ред. Кліценка Г.Т., Кулика М.Ф., Косенка М.В., Лісовенка В.Т. та ін. / К.: Світ.– 2001.– С. 99-105.
111. Bengtsson B.E. Vertebral damage to minnows *Phoxinus phoxinus* reposed to zinc.– *Oikos*, 1974.– V. 25.
112. Skidmore J.F. Respiration and osmoregulation in rainbow trout with gills damaged by zinc sulphate // *J. Exp. Biol.*– 1970.– V. 52.– P. 481-494.
113. Suttle N.F. The role of the comparative pathology in the study of copper and cobalt deficiencies in ruminants // *J. Comp. Path.*– 1988.– V. 99.– P. 241-258.
114. Романенко В.Д., Евтушенко Н.Ю., Желтов Ю.А. Методические рекомендации по применению и технологии обогащения искусственных гранулированных комбикормов для рыб витаминно-минеральными премиксами. Киев, “Наукова думка”, 1982.– 15 с.
115. Цирульская З.И., Люкшина В.Д. Включение в корма микроэлементов для улучшения роста рыб // *Сб. науч. трудов ГосНИОРХ*, 1981.– В. 176.– С. 151-154.

116. Шабалина А.А. Влияние хлористого кобальта на развитие и рост радужной форели (*Salmo irideus* Gib.) // Изв. ГосНИОРХ, 1964.– Т. 58, С. 139-149.
117. Шабалина А.А. Действие хлористого кобальта на физиологические показатели радужной форели (*Salmo irideus* Gib.) // Вопр. ихтиологии.– 1968.– Т. 8, В. 5.– С. 931-938.
118. Фактори накопичення важких металів в екосистемі дніпровських водосховищ. Литвинова Т.Г., Мельник А.П., Стецюк З.А., Колос О.М., Власова Н.М. та ін.– Рибне господарство.– 2005.– Вип. 64.– С. 131-143.
119. Kennedy D.G., Blanchflower W.J., Scott J.M. et al. Cobalt-vitamin B₁₂ deficiency decreases methionine synthase activity and phospholipid methylation in sheep // *J. Nutr.*– 1992.– V. 122.– P. 1384-1390.
120. Kennedy S., McConnell S., Anderson D.G. et al. Histopathologic and ultrastructural alteration of white liver disease in sheep experimentally depleted of cobalt // *Vet. Pathology.*– 1997.– V. 34.– P. 575-584.
121. Георгиевский В.И. Минеральное питание сельскохозяйственной птицы. М., Колос.– 1970.– 328 с.
122. Schwarz K., Foltz C.M. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration// *J. Am. Chem. Soc.* –1957. –Vol.79. –P.3292-3293.
123. Flohé L., Günzler W., Schock H.H. Glutathione peroxidase: a selenoenzyme// *FEBS Lett.* –1973. –Vol.32. –P.132-134.
124. Arthur J.R., Nicol F., Beckett G.J. Hepatic iodothyronine 5'-deiodinase. The role of selenium// *Biochem. J.* –1990. –Vol. 272. –P.537-540.
125. Tamura T., Stadtman T.C. A new selenoprotein from human lung adenocarcinoma cells: purification, properties and thioredoxin reductase activity// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* –1996. –Vol. 93. –P.1006-1011.
126. Allan C.B., Lacourciere G.M., Stadtman T.C. Responsiveness of selenoproteins to dietary selenium// *Ann. Rev. Nutr.* –1999. –Vol.19. –P.1-16.
127. Underwood E.J. The mineral nutrition of livestock// *Farnham Royal.*– 1981.
128. Hill K.E., Lloyd R.S., Yang G.I., Read R., Burk R.F. The cDNA for rat selenoprotein P, contains 10 TGA codons in the open reading frame// *J. Biol. Chem.* – 1991. –Vol.266. –P.10050-10053.
129. Vendeland S.C., Beilstein M.A., Yeh J.Y., Ream W., Whanger P.D. Rat skeletal muscle selenoprotein W: cDNA clone and mRNA modulation by dietary selenium// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* –1995. –Vol. 92. –P.8749-8753.
130. Forstrom J.W., Hachowski J.J., Tappel A.L. Identification of the catalytic site of rat liver glutathione peroxidase as selenocysteine//*Biochemistry.* –1978. – Vol.17. –P.2639-2644.
131. Hayashi, Ueno Y., Okamoto T. Oxidoreductive regulation of nuclear factor kappa B. Involvement of a cellular reducing catalyst thioredoxin// *J. Biol. Chem.* –1993. –Vol.268. –P.11380-11388.
132. Köhrle J., Brigelius-Flohe R., Böck A., Gärtner R., Meyer O., Flohe L. Selenium in Biology: Facts and Medical Perspectives// *Biol. Chem.* –2000. –Vol. 381. –P.849-864.
133. Gromer S., Wissing J., Behne D., Ashman K., Schirmer R.H., Flohe L., Becker K. A hypothesis of the catalytic mechanism of the selenoenzyme thioredoxin reductase// *Biochem. J.* –1998. –Vol. 332. –P.591-592.

134. Lee S.R., Bar-Noy S., Kwon J., Levine R.L., Stadtman T.C., Rhee S.G. Mammalian thioredoxin reductase: Oxidation of the C-terminal cysteine/selenocysteine active site forms a thioselenide, and replacement of selenium with sulfur markedly reduces catalytic activity// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* –2000. – Vol. 97. –P.2521-2526.
135. Rotruck J.T., Ganther H.E., Swanson A.B., Hafeman D.G., Hoekstra W.G. Selenium: Biochemical role as a component of glutathione peroxidase// *Science.* –1972. –Vol.179. –P.588-590.
136. Sies H., Sharov V.S., Klotz L.O., Briviba K. Glutathione peroxidase protects against peroxynitrite-mediated oxidations. A new function for selenoproteins as peroxynitrite reductase// *J. Biol. Chem.* –1997. –Vol.272. –P.27812-27817.
137. Flohe L. The selenoprotein glutathione peroxidase. In: *Glutathione: Chemical, biochemical, and medical aspects.* D. Dolphin, R. Roulson, O. Avramovic, eds. –1989. –P.644-731.
138. Weitzel F., Wendel A. Selenoenzymes regulate the activity of leucocyte 5-lipoxygenase via the peroxide tone// *J. Biol. Chem.* –1993. –Vol.268. –P.6288-6292.
139. Gao X., Sedgwick T., Shi B.Y., Evans T. Distinct functions are implicated for the GATA-4,-5 and -6 transcription factors in the regulation of intestine epithelial cell differentiation// *Mol. Cell. Biol.* –1998. –Vol.18. –P.2901-2911.
140. Köhrle J. The trace element selenium and the thyroid gland// *Biochimie.* – 1999. –Vol.81, №5. P.527-533.
141. Köhrle J. Local activation and inactivation of thyroid hormones: the deiodinase family// *Mol. Cell. Endocrinol.* –1999. –Vol.151. –P.103-119.
142. Köhrle J. The selenoenzyme family of deiodinase isoenzymes controls local thyroid hormone availability// *Rev. Endocrine Metabol. Dis.* –2000. –Vol.1. – P.59-48.
143. Berry M.J., Larsen P.R. The role of selenium in thyroid hormone action// *Endocr. Rev.* –1992. –Vol. 13. –P.207.
144. Schoenmakers C.H., Pigmans I.G., Visser T.J. Species differences in liver type I iodothyronine deiodinase// *Biochim. Biophys. Acta.* –1992. –Vol.22, №1-2. – P.160-166.
145. Berry M.J., Banu L., Larsen P.R. Type I iodothyronine deiodinase is a selenocysteine-containing enzyme// *Nature.* –1991. –Vol.349. –P.438-440.
146. Visser T.J., Kaptein E., Terpstra O.T., Krenning E.D. Deiodination of thyroid hormone by human liver// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* –1988. –Vol.67. –P.17.
147. Köhrle J. Thyroid hormone deiodination in target tissues – a regulatory role for the trace element selenium?// *Exp. Clin. Endocrinol.* –1994. –Vol.102, №2. – P.63-89.
148. Watabe S., Makino Y., Ogawa K., Hiroi T., Yamamoto Y., Takahashi S.Y. Mitochondrial thioredoxin reductase in bovine adrenal cortex, its purification, properties, nucleotide/amino acid sequences, and identification of selenocysteine// *Eur. J. Biochem.* –1999. –Vol.264. –P.74-84.
149. Holmgren A., Björnstedt M. Thioredoxin and thioredoxin reductase// *Meth. Enzymol.* –1995. –Vol.252. –P.199-208.
150. Arthur J.R., Beckett G.J. Thyroid function// *Br. Med. Bull.* –1999. – Vol.55, №3. –P.658-668.
151. Follman H., Häberlein J. Thioredoxins: universal, yet specific-thiol-disulfide redox cofactors// *BioFactors.* –1995. –Vol.5. –P.147-156.

152. Matsui M., Oshima M., Oshima H., Takaku K., Maruyama T., Yodoi I., Taketo M.M. Early embryonic lethality caused by targeted disruption of the mouse thioredoxin gene// *Dev. Biol.* –1996. –Vol.178. –P.179-185.
153. Arteel G.E., Mostert V., Oubrahim H., Briviba K., Abel I., Sies H. Protection by selenoprotein P in human plasma against peroxynitrite-mediated oxidation and nitration// *Biol. Chem.* –1998. –Vol.379. –P.1201-1205.
154. Hill K.E., Burk R.F. Selenoprotein P: Recent studies in rats and humans// *Biomed. Environ. Sci.* –1997. –Vol.10. –P.198-208.
155. Haring D., Schreier P. Chemical engineering of enzymes: altered catalytic activity, predictable selectivity and exceptional stability of the semisynthetic peroxidase selenosubtilisin// *Naturwissenschaften.* –1999. –Vol.86. –P.307-312.
156. Burk R.F., Hill K.E. Selenoprotein P. A selenium-rich extracellular glycoprotein// *J. Nutr.* –1994. –Vol.124. –P.1891-1897.
157. Lovell R.T. Selenium in fish feeds: nutritional, environmental and legal aspects // *Aquacult. Mag.* – 1996.– V. 22, №1.– P. 76-81.
158. Єрмаков В.В., Ковальський В.В. Биологическое значение селена. М., Наука.– 1974.– 298 с.
159. Felig P., Baxter J., Frohman L. *Endocrinology and Metabolism.*– McGraw-Hill, Inc.– 1995.– P.448-549.
160. Davis P.J. Cellular actions of thyroid hormones. In: *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 6th ed., eds. Braverman L.E., Utiger R.D. Philadelphia, Lippincott, 1991.– P. 190-203.
161. Кравців Р.Й., Романишин В.П. Ветеринарна ендокринологія.– Львів, 2001.– 154с.
162. Brent G.A., Moore D.D., Larsen P.R. Thyroid hormone regulation of gene expression // *Annu. Rev. Physiol.*– 1991.– V.57.– P.17-22.
163. Oppenheimer J.H. Thyroid hormone action at the cellular level. In: *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 6th ed., eds. Braverman L.E., Utiger R.D. Philadelphia, Lippincott, 1991.– P. 204-224.
164. Effect of thyroid hormone on the abundance of Na,K-adenosine triphosphatase α -subunit messenger ribonucleic acid / S. Chaudhury, F. Ismail-Beigi, G.G. Gick, et al./ *Mol. Endocrinol.*– 1987.– V. 1.– P. 83-87.
165. Guernsey D.L., Edelman I.S. Regulation of thyroid thermogenesis by thyroid hormones. In: *Molecular Basis of Thyroid hormone Action*, eds. Oppenheimer J.H., Samuels H.H., New York, Academic Press.– 1983.– P. 293-312.
166. Freake H.C., Schwartz H.L., Oppenheimer J.H. The regulation of lipogenesis by thyroid hormone and its contribution to thermogenesis // *Endocrinology.*– 1989.– V. 125.– P. 2865-2868.

Рецензент – д.вет.н., професор Юськів І.Д.