

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
БІЛОЦЕРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ЦЕХМІСТРЕНКО ОКСАНА СЕРГІЇВНА

УДК 604.4:579.64:546.23/.655:636.5.087.8

**БІОТЕХНОЛОГІЯ ОДЕРЖАННЯ ТА ВИКОРИСТАННЯ
ПРОБІОТИКІВ З НАНОЧАСТИНКАМИ СЕЛЕНУ ТА
ДІОКСИДУ ЦЕРІЮ У ПТАХІВНИЦТВІ**

03.00.20 – біотехнологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора сільськогосподарських наук

Біла Церква – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Білоцерківському національному аграрному університеті Міністерства освіти і науки України.

Науковий консультант – доктор сільськогосподарських наук, професор
Бітюцький Володимир Семенович,
Білоцерківський національний аграрний університет,
завідувач кафедри екології та біотехнології

Офіційні опоненти: доктор сільськогосподарських наук,
старший науковий співробітник
Гунчак Алла Володимирівна,
Інститут біології тварин НААН, завідувач лабораторії
фізіології і біохімії живлення птиці;

доктор сільськогосподарських наук, професор
Данчук Вячеслав Володимирович,
Українська лабораторія якості і безпеки продукції АПК
НУБІП України, головний науковий співробітник

доктор ветеринарних наук, старший науковий співробітник
Кушнір Ігор Михайлович,
Державний науково-дослідний контрольний інститут
ветеринарних препаратів та кормових добавок,
завідувач лабораторії бактеріологічного контролю якості
і безпечності ветеринарних препаратів;

Захист відбудеться 13 травня 2021 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради 27.281.01 у Білоцерківському національному аграрному університеті за адресою: 09117, Україна, Київська обл., м. Біла Церква, Соборна площа, 8/1, конференц-зала.

Із дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Білоцерківського національного аграрного університету, м. Біла Церква, Соборна площа, 8/1.

Автореферат розісланий 10 квітня 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

М.М. Сломчинський

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. В умовах промислового ведення птахівництва виникає низка проблем, пов'язаних із захворюваннями, які уповільнюють темпи росту птиці та призводять до економічних втрат (Ібатуллін І. І. зі співавт., 2016). Окрім цього, дія різних стрес-чинників, таких як висока щільність посадки птиці, вакцинація, транспортування зумовлюють розвиток оксидативного стресу, що призводить до зниження продуктивності та резистентності (Фисинин В. І., Сурай П. Ф., 2013; Данчук В. В. зі співавт., 2017; Кушнір І. М. зі співавт., 2020; Holubiev M. et al., 2020).

Нині існує потреба в альтернативних методах захисту птиці та поліпшення якості отриманої продукції, яка може бути вирішена за рахунок нанотехнологій. Суттєве значення для життєдіяльності організмів, як ключові перетворювачі клітинної сигналізації та метаболізму, мають окисно-відновні реакції. Одним з важливих елементів, що відіграє значну роль у регуляції редокс-процесів у клітинах організму є металоїд Селен (Бітюцький В. С. зі співавт., 2019; Тимошок Н. О. зі співавт., 2019; Qiao L. et al., 2020; Ge J. et al., 2021). Селен має важливе значення через поліфакторну дію, а його включення до складу комбікорму є необхідним, особливо в регіонах із ґрунтами, дефіцитними за Селеном. Добавки Селену з використанням неорганічних і органічних сполук застосовують для підвищення темпів росту птиці та посилення антиоксидантного захисту організму (Sobolev O. et al., 2018). Однак дані форми мають обмеження, зокрема вузький інтервал безпеки та неспецифічне зв'язування з тканинними білками (Boostani A. et al., 2019). Альтернативною формою є наночастинки Селену, які мають кращу біодоступність, відносно високий запас безпеки і низьку токсичність (Чекман І. С. зі співавт., 2017; Zholobak N. et al., 2020).

Введення понять “зеленої хімії” і “нанотехнологій” є однією із революційних подій у науці, які вплинули на проведення досліджень щодо екологічної безпеки та зменшення розмірів об'єктів. Об'єднання цих двох галузей проклало шлях до нової “зеленої” та нанорозмірно орієнтованої науки під назвою “зелені нанотехнології” або біонанотехнології (Thakur S. et al., 2018; Гунчак А. В. зі співавт., 2018; Kumar A. et al., 2020; Pal G. et al., 2020). Перевага наноструктур, синтезованих зеленим підходом, полягає в тому, що конкретні біоб'єкти (рослини, мікроорганізми) містять велику різноманітність біомолекул, які трансформують неорганічні форми Селену в наноселен та покривають поверхню синтезованих наночастинок, утворюючи шари покриття, які додатково забезпечують стабільність, біосумісність та унікальну специфічність їх дії. Синтезовані пробіотичними бактеріями наночастинки Селену (Tymoshok N. O. et al., 2019) можна ефективно застосовувати як альтернативу іншим формам Селену в якості кормової добавки завдяки синергізму дії Se і пробіотиків для зменшення оксидативного стресу, підвищення резистентності та продуктивності птиці (Sonkusre P., 2020; Jin Y. et al., 2021; Liu Y. et al., 2021).

Оксидативний стрес є згубним чинником для клітинної цілісності внаслідок постійного вивільнення реактивних форм Оксигену, опосередкованих різними біотичними (бактеріями, вірусами, грибами) та абіотичними стресорами. Фундаментальним шляхом у підтримці клітинного окислювально-відновного гомеостазу є редокс-чутлива сигнальна система Keap1/Nrf2/ARE, яка відіграє

ключову роль у стресових, запальних, канцерогенних і проапоптотичних умовах (Bityutskyy V. S. et al., 2020; Kim S. et al., 2020).

Останнім часом з'явилися повідомлення, що біогенні наночастинки Селену, отримані методами "зеленої" хімії за участі лактобактерій, впливають на редокс-чутливий чинник транскрипції Nrf2, який активує транскрипцію та синтез низки антиоксидантних та детоксифікуючих ензимів (Taguchi K. et al., 2017; Tu W. et al., 2019; Panieri E. et al., 2020; Staurengo-Ferrari L. et al., 2021).

Публікації останніх років досить широко висвітлюють дослідження щодо впливу мінеральних, органічних і нанопрепаратів Селену та пробіотиків на ефективність вирощування сільськогосподарської птиці. Застосування препаратів Селену має позитивний вплив на ріст і розвиток, витрати корму та збереженість поголів'я (Felehgari K. et al., 2013; Романова А.П., 2018; Surai P. F. et al., 2019).

Використання препаратів рідкоземельних елементів (РЗЕ) як добавок до раціону сільськогосподарських тварин та птиці практикується впродовж декількох десятиліть (Wu J. et al., 1994; He M. L. et al., 2010; Melchionna M. et al., 2020). Нові перспективи використання рідкоземельних елементів, зокрема діоксиду церію, як засобів покращення метаболічної функції організму, відкривають нанотехнології. Показано, що перехід діоксиду церію у нанокристалічний стан супроводжується змінами у його біологічній активності, зокрема зростанні антиоксидантних та появи пребіотичних властивостей (Співак М. Я. зі співавт., 2013; Козик В. В. и др. 2016; Bubnov R. et al., 2019; Loddo V. et al., 2020; Shcherbakov A. B. et al., 2020).

Розроблення нових біотехнологій для одержання і ефективного використання наночастинок металоїдів та оксидів металів як кормових добавок у галузі птахівництва є актуальним напрямом наукових досліджень, має важливе теоретичне та практичне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота є частиною комплексних програм науково-дослідних робіт Міністерства науки і освіти України: "Вплив різних фізико-хімічних чинників на біохімічні процеси в організмі тварин та птиці" (№ держреєстрації 0115U005335), що виконується в НДІ екології та біотехнології, а також кафедри хімії Білоцерківського національного аграрного університету впродовж 2016–2021 років. Окремі дослідження виконані у рамках комплексної фундаментальної програми НАН України "Перспективні фундаментальні дослідження та інноваційні розробки наноматеріалів і нанотехнологій для потреб промисловості, охорони здоров'я та сільського господарства" на 2020–2024 рр., що проводяться разом з дослідниками Інституту мікробіології та вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України (відділ проблем інтерферону і імуномодуляторів) у межах теми "Розроблення наукових основ біотехнології отримання безпечних селеновмісних пробіотичних препаратів для підвищення продуктивності та збереження поголів'я птиці" (шифр: 53/20-Н) (№ держреєстрації 0120U102297).

Мета та завдання дослідження. Метою роботи є синтез нових препаратів наночастинок Селену, встановлення ефективності використання наноселену та нанокристалічного діоксиду церію для різних видів птиці, перевірка дії наночастинок

на корекцію адаптивних систем організму птиці у виробничих умовах та вплив розроблених препаратів на господарські показники.

Для досягнення мети було поставлено такі завдання:

- розробити технологію одержання нових препаратів наночастинок Селену, обрати пробіотик та поживне середовище для його культивування, створити кормову добавку на основі обраного пробіотику з різними носіями Селену для перепелів;
- синтезувати нанопрепарати Селену бактеріальним методом, встановити електронно-мікроскопічну характеристику цих нанопрепаратів та провести токсикологічні дослідження препаратів на лабораторних тваринах;
- визначити основні показники та характеристики біологічно активної кормової добавки для сільськогосподарських тварин і птиці;
- дослідити вплив різних форм Селену на метаболічні процеси в організмі перепелів, розвиток вісцеральних органів, морфологічні показники кишечника, а також на економічні показники виробництва м'яса птиці;
- дослідити вплив різних форм Селену на показники білкового та ліпідного обмінів у крові перепелів, показники процесів ПОЛ у печінці, жирнокислотний та фосфоліпідний склад крові, прирости маси молодняку перепелів та економічну ефективність їх використання у виробництві м'яса;
- визначити гостру і хронічну токсичність наночастинок діоксиду церію, дослідити їх вплив на гематологічні та біохімічні показники лабораторних тварин за тривалого введення;
- дослідити вплив наночастинок діоксиду церію на метаболічні процеси в організмі курчат-бройлерів та якість м'яса курчат-бройлерів;
- дослідити вплив наночастинок діоксиду церію на курей-несучок, морфометричні показники їх репродуктивних органів та на якість яєць.

Об'єкт дослідження – біотехнологія одержання нових препаратів наночастинок Селену, вплив наночастинок Селену та діоксиду церію на адаптивні системи організму птиці, прирости маси, жирнокислотний та фосфоліпідний склад крові, показники білкового та ліпідного обмінів, розвиток паренхіматозних та репродуктивних органів, морфометричні показники яєць.

Предмет дослідження – препарати наночастинок Селену та діоксиду церію, лабораторні щурі та миші, перепели, курчата-бройлери, кури-несучки, паренхіматозні органи, репродуктивні органи, кров, сироватка крові, біохімічні та зоотехнічні показники птиці.

Методи дослідження – біотехнологічні, електронно-мікроскопічні, фізико-хімічні, токсикологічні, мікробіологічні, біохімічні, хроматографічні, фізіологічні, морфологічні, морфометричні, зоотехнічні, статистично-математичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Розроблено біотехнологію одержання нових препаратів наночастинок Селену з використанням пробіотиків.

Науково обґрунтовано та експериментально підтверджено доцільність використання препаратів наночастинок Селену за вирощування перепелів, а також перспективність застосування наночастинок діоксиду церію для курчат-бройлерів та курей-несучок з метою підвищення їх збереженості та продуктивності.

Уперше відпрацьовано технології одночасного застосування препаратів Селену, синтезованих методом “зеленого синтезу” за допомогою пробіотику для активації метаболічних процесів в організмі птиці та покращення господарських показників за їх вирощування. Уперше доведено доцільність внесення нанопрепаратів Селену та діоксиду церію у комбікорм птиці для одержання якісних продуктів птахівництва. Підтверджено наукову новизну одержаних результатів Технічними умовами України та Патентами на корисну модель.

Практичне значення одержаних результатів. На підставі оцінки придатності препаратів наночасточок Селену та діоксиду церію розроблено і затверджено настанови щодо їх застосування, де регламентовано їх дозування, терміни використання та наведено методологію проведення досліджень, необхідних для ефективної реалізації генетичного потенціалу птиці. Позитивні результати закріплено Патентами на корисну модель та Технічними умовами.

Результати досліджень, викладені в дисертаційній роботі, можуть бути застосовані в науково-дослідних роботах та в практиці промислового птахівництва. Матеріали наукової роботи можуть бути використані в курсах лекцій з дисциплін “Біотехнологія”, “Біохімія” та “Годівля сільськогосподарських тварин” у закладах вищої освіти для підготовки фахівців за спеціальностями “Біотехнологія”, “Технологія виробництва та переробки продукції тваринництва”, “Харчові технології” та науковій роботі.

Розроблена технологія дала змогу одержати нанорозмірні препарати Селену, в яких наноселен перебуває у складі мікробіальної культури. Створені міцели слугують джерелом нетоксичної, розчинної і легкодоступної форми Селену та діоксиду церію. Ці препарати легше засвоюються у шлунково-кишковому тракті, мають ензимоміметичну активність та входять до складу антиоксидантних ферментів.

Встановлено, що досліджувані нанопрепарати мають перевагу над мінеральними формами елементів, які застосовують в Україні, за рахунок особливого співвідношення площі поверхні до об'єму, що обумовлює нові функціональні властивості нанодобавок. Введення нанорозмірних препаратів Селену та діоксиду церію до комбікорму перепелів, курчат-бройлерів та курей-несучок сприяє активації метаболічних процесів, збільшенню приростів маси тіла та підвищенню збереженості поголів'я птиці, що приводить до зниження собівартості продукції птахівництва та підвищення рентабельності галузі.

Пропозиції виробництву викладено у “Рекомендації по використанню кормової добавки біотехнологічного походження з метою підвищення продуктивності перепелів”, які затверджено радою біолого-технологічного факультету БНАУ та навчальних посібниках “Біохімія тварин з основами фізичної і колоїдної хімії. Практикум” та “Біохімія м'яса та м'ясопродуктів”, яким надано Гриф Міністерства освіти, науки, молоді та спорту. Результати досліджень апробовано у виробничих умовах та підтверджено актами впровадження.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто розроблено схеми лабораторних і виробничих досліджень, власноруч проведено експериментальні дослідження, статистичну обробку та аналіз одержаних результатів, їх обґрунтування та висновки. За участі наукового консультанта доктора сільськогосподарських наук,

професора В.С. Бітюцького розроблено схему й методику виконання дослідження з використанням сучасних біотехнологічних та біохімічних методів, підготовку та узагальнення висновків і пропозицій виробництву. Токсикологічні дослідження проведено спільно зі співробітниками лабораторії токсикології Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок (Львів). Автор висловлює вдячність завідділу проблем інтерферону та імуномодуляторів Інституту мікробіології та вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України, доктору біологічних наук, член-кореспонденту НАН України М.Я. Співаку за люб'язне надання препарату наноцерію та консультативну допомогу під час проведення мікробіологічних досліджень. Одержання біогенного наноселену за участі бактерій проведено спільно з канд. біол. наук, с.н.с. Н.О. Тимошок (Інститут мікробіології та вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України), за що автор щиро дякує.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи доповідалися й отримали позитивне схвалення на Міжнародних науково-практичних конференціях: “Біохімія у вирішенні актуальних питань біології, ветеринарії та тваринництва” (Біла Церква, 2009); “Екотрофологія. Прогрес, проблеми, перспективи екологічно безпечного виробництва” (Біла Церква, 2013); “Аграрная наука – сельскому хозяйству” (Барнаул, 2014); “Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства” (Горки, 2016, 2017); “Инновации и современные технологии в производстве и переработке сельскохозяйственной продукции” (Ставрополь, 2016); “Проблеми та шляхи інтенсифікації виробництва продукції тваринництва” (Дніпро, 2017); “Іхтіологія та морфологія – наукова та практична основа рибицтва” (Біла Церква, 2017); “Проблеми годівлі тварин в умовах високоінтенсивних технологій виробництва і переробки продукції тваринництва” (Біла Церква, 2019); “Європейські виміри сталого розвитку” (Київ, 2019, 2020); “Актуальні проблеми фізіології та біохімії тварин” (Київ, 2019); “Аграрна освіта та наука: досягнення, роль, фактори росту. Новітні технології виробництва та переробки продукції тваринництва” (Біла Церква, 2012–2020); “Multidisciplinary Conference for Young Researchers” (Біла Церква, 2019); “Екологія, охорона навколишнього середовища та збалансоване природокористування: освіта – наука – виробництво” (Біла Церква, 2019, 2020); “Animal welfare in the conditions of global climate change” (Дніпро, 2020); “Фізіолого-біохімічні та технологічні аспекти тваринництва” (Біла Церква, 2020); “Проблеми виробництва екологічно чистої продукції тваринництва” (Біла Церква, 2020); “Шляхи розвитку науки в сучасних кризових умовах” (Дніпро, 2020); “Theoretical and practical foundations of social process management” (Сан-Франциско, 2020); “Impact of modernity on science and practice” (Бостон, 2020); “Scientific bases of solving of the modern tasks” (Франкфурт-на-Майні, 2020); “Perspective directions for the development of science and practice” (Афіни, 2020); XI Українському біохімічному конгресі (Київ, 2014); XII Українському біохімічному конгресі (Тернопіль, 2019); 2nd та 3rd Міжнародних конгресах “Smart Bio” (Каунас, 2018, 2019); Всеукраїнських науково-практичних конференціях “Фізіолого-біохімічні і технологічні аспекти охорони навколишнього середовища” (Мелітополь, 2013); “Сучасні технології у тваринництві та рибицтві: навколишнє середовище – виробництво продукції – екологічні проблеми” (Київ, 2019); “Сучасні технології виробництва та переробки продукції тваринництва” (Біла Церква, 2009–2020);

“Наукові пошуки молоді у третьому тисячолітті” (Біла Церква, 2009–2020); конференції-конкурсі молодих учених Українського Біохімічного Товариства Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України “Наукові пошуки молоді у третьому тисячолітті” (Київ, 2016); Міжнародній весняній школі “На шляху до гарантування безпечності харчових продуктів: підходи у запровадженні та здійсненні Європейського контролю за безпечністю харчових продуктів” (Київ, 2020) та на засіданнях вченої ради біолого-технологічного факультету Білоцерківського національного аграрного університету (Біла Церква, 2010–2020).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 72 наукові праці, зокрема: 29 статей, із них 17 у фахових виданнях України, 8 – у журналах, що індексуються у міжнародних базах Scopus і WOS, 4 – у зарубіжних виданнях; 3 – Технічні умови України; 7 – Патентів на корисну модель; 2 – навчальні посібники, 30 – тез доповідей конференцій та 2 – методичні рекомендації.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, загальної методики та основних методів дослідження, результатів досліджень, узагальнення результатів досліджень, висновків та пропозицій виробництву, списку використаних джерел та додатків. Робота викладена на 345 сторінках, містить 34 рисунки та 39 таблиць. Список використаної літератури включає 723 джерел, у тому числі 606 – латиною.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

В огляді літератури проведено аналіз властивостей нанопрепаратів металоїдів і оксидів металів та охарактеризовано їх відмінності від властивостей аналогічних препаратів звичайного розміру. Розглянуто методи синтезу наночастинок, зокрема механізми синтезу їх бактеріями, та чинники, що впливають на “зелений” синтез наночастинок. Встановлено роль Селену та діоксиду церію в регуляції редокс-процесів у клітинах та участь їх як індукторів сигнального шляху Keap1/Nrf2/ARE. Висвітлено перспективи використання наночастинок та їх потенційні небезпеки.

Експериментальну частину, апробацію та виробничі перевірки результатів досліджень виконано на штамах культур *B. subtilis* і *L. plantarum*, наданих із колекції мікроорганізмів Інституту мікробіології та вірусології ім. Д.К. Заболотного, білих щурах, курчатах-бройлерах кросу Ross 308, курях-несучках кросу Lohmann Brown та перепелах м'ясного напрямку продуктивності породи Фараон. Дослідження проводили впродовж 2015–2020 рр. у лабораторіях НДІ екології та біотехнології Білоцерківського національного аграрного університету (БНАУ), міжфакультетській науково-дослідній лабораторії біо- і гістохімічних методів досліджень БНАУ, відділі проблем інтерферону та імуномодуляторів Інституту мікробіології та вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України, ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок, Київському обласному науково-виробничому центрі стандартизації, метрології та сертифікації. Результати досліджень і наукові розробки авторки пройшли виробничу апробацію та впроваджені у виробництво у НВЦ БНАУ та птахогосподарствах Київської області. Дисертаційна робота включає низку блоків (рис. 1).

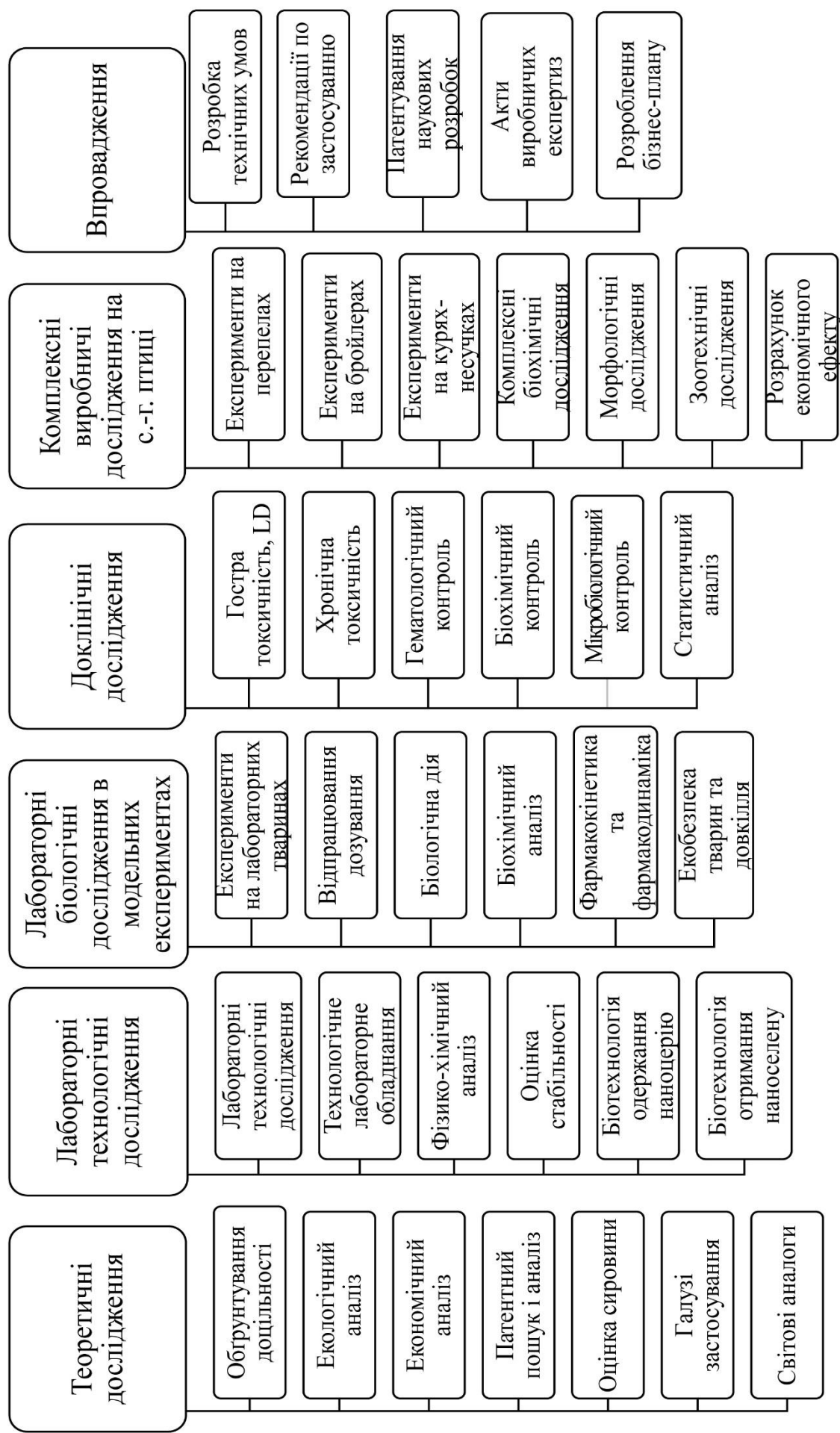


Рис. 1. Загальна схема досліджень

Передували роботі теоретичні дослідження, які включають обґрунтування доцільності, екологічний та економічний аналіз, патентний пошук, галузі застосування та вивчення світових аналогів. Надалі застосовували лабораторно-технологічні дослідження, що об'єднують біотехнологію одержання і застосування наночастинок Селену із класу металоїдів, та використання наночастинок діоксиду церію, як представника наночастинок металів та їх оксидів. При цьому використано фізико-хімічний аналіз, проведено оцінку стабільності препаратів. Характеристики нанопрепаратів проводили за допомогою трансмісійної електронної мікроскопії (ТЕМ) та отримано УФ-спектри.

Біологічно активна добавка для тварин, птиці та риби є препарат ліофільно висушених бактерій, що містить 400–500 млрд. життєздатних клітин *Lactobacillus plantarum* IMB B-7679, збагачених наноселеном – 0,30–0,60 г, желатин – 0,005–0,01 г та сахарозу – 0,02–0,04 г.

Токсикологічні дослідження препаратів на тваринах (щурах) виконували відповідно до методичних рекомендацій “Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин” (Косенко М.В. зі співавт., 1997; Коцюмбас І.Я зі співавт., 2006), розроблених Державним науково-дослідним контрольним інститутом ветеринарних препаратів та кормових добавок. Для визначення стабільності препаратів використовували модифікований прискорений ізотермічний метод.

Наступні блоки – це лабораторні біологічні дослідження в модельних експериментах та доклінічні дослідження. З цією метою проведено експерименти на лабораторних тваринах, відпрацьовано дозування, проаналізовано біологічну дію, що ґрунтується на біохімічному аналізі та екобезпечності тварин. На лабораторних тваринах (кролі, щурі та миші) визначали гостру та хронічну токсичність, гематологічні та біохімічні показники.

У разі вивчення біологічної дії різних форм Селену у добовому віці було відібрано 240 перепелят породи Фараон і за методом аналогів сформовано 4 групи – контрольну і три дослідні по 60 голів у кожній. Птиця контрольної групи (1 група) отримувала повноцінний комбікорм. До комбікорму дослідних груп птиці за багатоступеневого змішування додавали пробіотик (*L. plantarum*) (2 група), селеніт натрію + *L. plantarum* (3 група) та біогенний наноселен + *L. plantarum* (4 група). Дозування пробіотику та препаратів Селену відповідають встановленим ефективним кількостям за попередніми науковими дослідженнями і становило 0,2 кг кормової добавки/т комбікорму та містить 0,3 мг Se/кг корму. Біогенний наноселен синтезований спільно із науковцями відділу проблем інтерферону та імуномодуляторів Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України.

Для наступних досліджень використовували нанодисперсний діоксид церію, синтез якого здійснено у відділі проблем інтерферону та імуномодуляторів Інституту мікробіології та вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України.

У наступних блоках досліджень вивчали вплив наночастинок діоксиду церію на організм курчат-бройлерів. Формування груп проводили за методом пар-аналогів. Птицю утримували у кліткових батареях БКН-3 за вільного доступу до корму та води. Основні параметри мікроклімату відповідали зоотехнічним нормам. Птиця контрольної групи (1 група) отримувала повноцінний комбікорм. Дослідним групам

птиці додавали препарат перорально з питною водою у дозі 8,6 мг/л впродовж перших 14 діб, після 7- (2 група) та 14-добової (3 група) перерви курс повторювали.

У подальшому вивчали вплив нанодисперсного діоксиду церію на курей-несучок. З цією метою сформували 3 групи курей-несучок по 60 голів у кожній. Схема додавання діоксиду церію була аналогічною.

Після лабораторно-експериментальних досліджень проводили виробничу перевірку на базі ННДЦ Білоцерківського національного аграрного університету та ПП “Вілія” Білоцерківського району Київської області. Під час проведення досліду вивчали вплив добавки наночастинок у складі комбікорму на якість м’яса, яєць, інтенсивність росту та збереженість поголів’я. З цією метою добових перепелят розділили у дві групи по 200 голів у кожній. Птиця першої групи слугувала контролем, якій згодовували основний комбікорм. Птиці 2-ї групи з комбікормом задавали сполуки Селену в комплексі з пробіотиком. Якість м’яса визначали за поживністю та токсичністю. Щотижня проводили зважування перепелів та контроль за збереженістю поголів’я.

Під час проведення досліджень дотримувалися загальних принципів біоетики, законодавчих норм та вимог згідно з положенням “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та наукових цілей” (Страсбург, 1986), “Загальними етичними принципами експериментів на тваринах” (Україна, 2001). Для досліджень відбирали зразки крові та тканин від 5-х птиць із кожної групи.

Для гематологічних досліджень використовували кров стабілізовану ЕДТА, а для біохімічних досліджень – сироватку крові. У стабілізованій крові визначали: вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів, гематокрит, кількість лейкоцитів, МСН, МСV, МСНС за допомогою гематологічного аналізатора Mythic-18. Підготовку проб для дослідження жирнокислотного складу ліпідів методом газорідинної хроматографії здійснювали за протоколом (Окуно Т., 2015). У сироватці крові досліджували обмін ліпідів: загальні ліпіди (Камышников В.С., 2009), тригліцероли (Рівіс Й.Ф. & Федорук Р.С., 2010) та холестерол (Камышников В.С., 2009), відновлений глутатіон (Горячковский О.М., 1998), ТБК-активні продукти (Орехович В.Н., 1997), активність супероксиддисмутази (Чевари С. и соавт., 1985), каталази (Королук М.А. и соавт., 1988), глутатіонпероксидази (Моин В.М., 1986), глутатіонредуктази (Юсупова Л.Б., 1990); білків: загальний протеїн (Lowry O.H. et al., 1951), альбумін (Камышников В.С. 2009), сечова кислота (Меньшиков В.В., 1987), креатинін (Базарова М.П. и Геббл З.П., 1994), білірубін (Камышников В.С., 2009), вміст HS-груп білків (Орехович В.Н., 1997), активність аланін- та аспартатамінотрансферази (Камышников В.С., 2009), лужної фосфатази (Kind P. & King E., 1954); обмін вуглеводів: глюкоза (Камышников В.С. 2004) та мінеральних речовин: Кальцій (Камышников В.С., 2009), Фосфор (Розенберг П.А. & Бялко Н.К., 1969). Для біохімічних досліджень застосовували тест-набори “Філісіт-Діагностика” (Україна). У досліді вивчали масу тіла птиці, споживання корму, збереженість поголів’я, обраховували прирости маси та витрати корму на 1 кг приросту.

Результати досліджень опрацьовували за стандартними статистичними методами у програмі Microsoft Excel. Вірогідність різниці між групами оцінювали за критерієм Стьюдента (Плохинский Н.А., 1969).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ АНАЛІЗ

Синтез наночастинок Селену біотехнологічними методами та вивчення їх властивостей. Сформульована нами концепція створення та підвищення ефективності нанопрепаратів базується на використанні механізмів, які характерні для організму тварин та птиці. Підґрунтям у разі створення нетоксичних нанопрепаратів використано штами *Lactobacillus plantarum* та *Bacillus subtilis*, отримані у відділі проблем інтерферону та імуномодуляторів Інституту мікробіології та вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України, які засвоюють мінеральні препарати Селену та ферментативно трансформують їх у наноформи (Spivak M. Y. et al., 2020). Для культивування бацил обрано середовище Агар MRS.

За допомогою трансмісійного електронного мікроскопа TEM-1400 (TEM) встановлено, що наночастинок Селену (SeNPs) не агреговані, мають округлу форму та розмір від 4 до 8 нм. Нано-Se характеризувався ультрафіолетовою спектроскопією з максимумом поглинання за 210 нм. На основі отриманих спектрів встановлено, що наночастинок не агрегуються відповідно до розподілу Гаусса; вони мають сферичну форму та є стабільними.

Інкубація пробіотичної культури *B. subtilis* за наявності SeNPs у 0,15 М NaCl в УФ-ділянці спектру супроводжувалась суттєвим підвищенням накопичення білоквмісних екзометаболітів від $0,144 \pm 0,01$ мг/см³ за відсутності SeNPs у середовищі до $2,625 \pm 0,02$ мг/см³ ($p < 0,05$) за наявності SeNPs. Тобто, під впливом Nano-Se спостерігається збільшення накопичення вмісту білків *B. subtilis* IMV B-7392 у 18,2 рази. За спектральними характеристиками ефективні концентрації Nano-Se збільшували вихід біологічно активних речовин, отриманих *B. subtilis* IMV B-7392.

Наночастинок (НЧ) металів та металоїдів можуть утворюватися бактеріями як внутрішньоклітинно, так і позаклітинно. Встановлено, що позаклітинний синтез є більш ефективним та йому притаманна простіша екстракція НЧ. При цьому біосинтезові металеві НЧ є стійкішими до окиснення, що обумовлює можливість їх застосування в різних галузях.

На сьогодні накопичена низка повідомлень щодо синтезу наночастинок металів та металоїдів різними бактеріями. Нашими дослідженнями встановлено, що штам *B. subtilis* IMV B-7392 синтезує наночастинок Селену внутрішньоклітинно, а штам *L. plantarum* IMB B-7679 – позаклітинно. Враховуючи здатність лактобацил брати участь у процесах формування системної та місцевої імунної резистентності, утворювати асоціації зі слизовою оболонкою кишечника, взаємодіяти з епітеліальними та імунокомпетентними клітинами і М-клітинами пейєрових бляшок, стимулювати імунну систему через активацію механізмів гуморальної, клітинно-опосередкованої імунної відповіді, та функції ретикуло-ендотеліальної системи кишкового тракту і продукування цитокінів, саме *L. plantarum* IMB B-7679 обрано для дослідження впливу екзогенно синтезованих ними наночастинок Селену на організм птиці. Екзогенне продукування наночастинок полегшує їх засвоєння організмом без руйнування мікробіальної клітини, а позитивний вплив лактобацил на шлунково-кишковий тракт покращує засвоєння поживних речовин корму, що є економічно обґрунтованим за ведення промислового птахівництва.

Біотехнологія створення кормових добавок на основі L. plantarum IMB B-7679 з різними носіями Селену для перепелів. Для створення кормових добавок на основі *L. plantarum* IMB B-7679 з різними носіями Селену для перепелів середовище культивування MRS збагачували різними носіями Селену. Для забезпечення необхідного рівня Se у кормових добавках *L. plantarum* IMB B-7679 з розрахунку на їх внесення у 1 кг корму, до середовища росту *L. plantarum* IMB B-7679 додано різні носії Селену: наноселен та селеніт натрію у різних дозах перед культивуванням (*L. plantarum* +Se). Збагачення MRS проводили SeNPs, отриманими методом абляції гранул Селену, враховуючи необхідну його концентрацію для створення кормових добавок на основі *L. plantarum* IMB B-7679 та відомих даних для SeNPs, відносно токсичності на мишах. Перші пілотні дослідження передбачали розрахунки для внесення різних носіїв Se-інокулуму до культури *L. plantarum* IMB B-7679 для отримання пробіотичної добавки Se, що не перевищує 0,3 мг/кг корму (рис. 2).

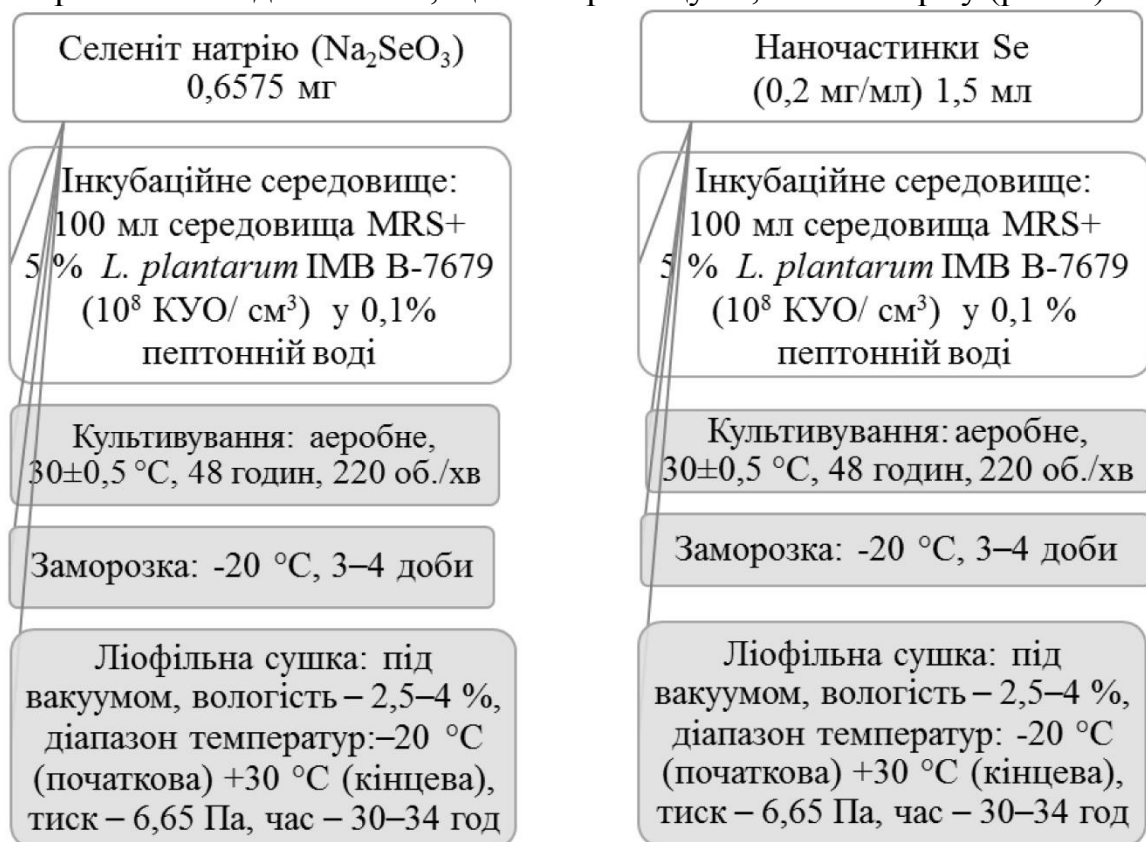


Рис. 2. Схема біотехнологічного синтезу біонаноселену

Отримані зразки *L. plantarum* IMB B-7679, що виростила за наявності різних носіїв Селену та контрольні зразки *L. plantarum* IMB B-7679 піддають ліофільній сушці для отримання кормових пробіотичних добавок з різними носіями Селену. Якість ліофілізованих селеновмісних кормових добавок оцінювали за показниками виживання *L. plantarum* IMB B-7679 у дослідних зразках.

Синтез наночастинок Селену бактеріями. Для встановлення взаємодії з пробіотичною культурою *B. subtilis* IMB B-7392 визначено оптимальні дози Nano-Se. Проведено аналізи TEM для візуалізації Nano-Se щодо морфології клітин *B. subtilis* IMB B-7392 для отримання пробіотиків, збагачених Селеном. Встановлено, що клітини *B. subtilis* IMB B-7392 без впливу наночастинок мали форму стрижня, і,

завдяки жорсткому захисному ендоспору, були електронно непроникні. Це дозволяє припустити, що клітини перебувають у нормальному фізіологічному стані. Водночас введення Nano-Se в кінцевій концентрації $0,2 \times 10^{-3}$ мг/см³ до *B. subtilis* IMV B-7392 за експозиції 15 хв супроводжувалося зміною морфології клітин. Показано, що Nano-Se спочатку взаємодіє із зовнішньою мембраною *B. subtilis*, після чого наночастинки потрапляють у клітини. Електронна мікроскопія (ТЕМ-1400) морфологічної взаємодії між Nano-Se та *B. subtilis* IMV B-7392 доводить, що Nano-Se ($0,2 \times 10^{-3}$ мг/см³), ймовірно, в основному зв'язується з клітинними структурами поверхні, вказуючи на внутрішню сферичну структуру клітин *B. subtilis* IMV B-7392, підданих обробці Nano-Se. У цитоплазмі *B. subtilis* IMV B-7392 після 30-хвилинної обробки Nano-Se з'явилися деякі електронно-щільні гранули. Після обробки Nano-Se ($0,2 \times 10^{-3}$ мг/см³) бактеріальні клітини все ще зберігали свою цілісність (рис. 3).

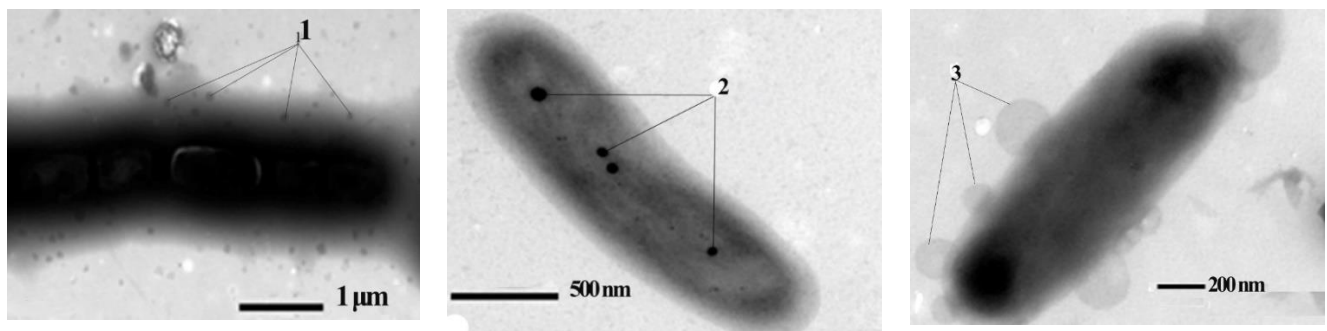


Рис. 3. Трансмісійні електронні мікрофотографії морфологічної взаємодії між Nano-Se та *B. subtilis* IMV B-7392: 1 – адсорбція наночастинок Nano-Se; 2 – інтерналізація наночастинок Nano-Se; 3 – утворення бульбашок після пошкодження зовнішньої мембрани *B. subtilis* IMV B-7392

Вплив Nano-Se на культуру *B. subtilis* IMV B-7392 супроводжувався зміною розмірів бактерій до 5 мкм, зв'язуванням Nano-Se з клітинними поверхневими структурами, утворенням бінуклеарної клітини з розділеним нуклеїдом, збільшенням пористості в мембрані та утворенням бульбашок.

Взаємодія *B. subtilis* IMB B-7392 із SeNP в концентрації ($0,2 \times 10^{-3}$ мг/см³) не пов'язана зі зміною росту бактеріальної культури. Нами вперше описано, що комбінації використання Nano-Se та *B. subtilis* IMB B-7392 супроводжуються значним збільшенням виходу біологічно активних речовин (екзометаболітів). Nano-Se в концентраціях $0,2 \times 10^{-3}$ мг/см³ сприяв втраті цілісності *B. subtilis* IMV B-7392, що призводить до підвищення проникності клітин після впливу Nano-Se, що супроводжувалося збільшенням виходу внутрішньоклітинних метаболітів, однак механізм, завдяки якому наночастинки могли проходити через клітинну стінку бактерій і мембрани, досі невідомий.

Штам *L. plantarum* IMB B-7679 за умов норми має прямі паличкоподібні клітини розміром $0,9 \times 3,2$ мкм, які розташовані ланцюгом. Клітини – грампозитивні, нерухливі, не утворюють спор (рис. 4), є факультативними анаеробами, не містять каталази, здатні зберігати життєздатність на середовищах з широким діапазоном pH від 2,0 до 8,5.

Корисні властивості штаму *L. plantarum* IMB B-7679 обумовлені продуктами метаболізму та структурою пептидоглікану клітинної стінки, під впливом яких

змінюються показники імунореактивності верхніх дихальних шляхів організму, а також його антагоністичною дією відносно патогенних штамів мікроорганізмів, у т. ч. золотистих стафілококів, що пов'язано із синтезом лактатної кислоти, пероксиду гідрогену, антибіотикоподібних речовин, а також з їх здатністю адгезуватися до клітин організму (Yang S. J. et al., 2019; Wu Y. et al., 2021).

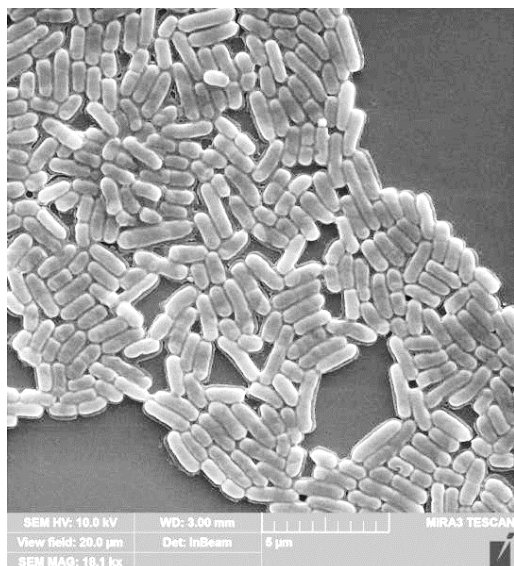


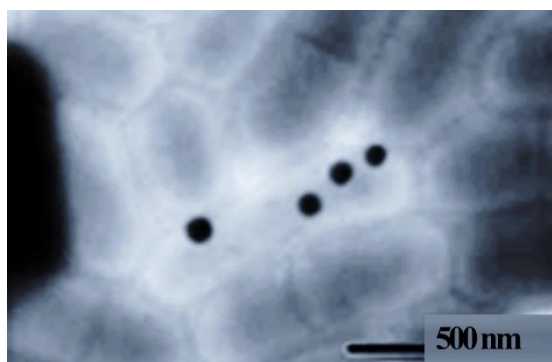
Рис. 4. Скануюча електронна мікроскопія (SEM) *L. plantarum* IMB B-7679 з напленням AuPd: (10 kV, bar=1–5µm), робоча відстань 3 мм, діафрагма об'єктиву 20 мкм

Штам *L. plantarum* IMB B-7679 використовують для отримання біомаси, яка є вихідною сировиною для одержання препаратів із імуномодулювальними властивостями, які вивчають на експериментальних тваринах.

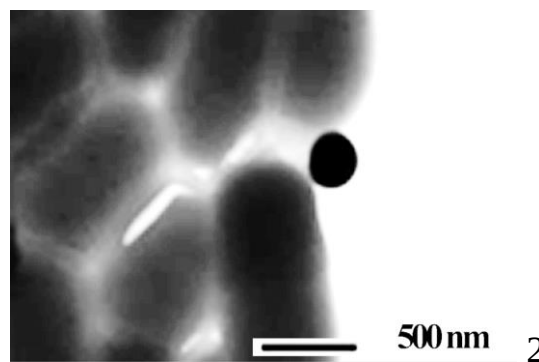
Отримані дані свідчать, що штами *L. plantarum* IMB B-7679 та *L. casei* IMB B-7280 виявили дозозалежну здатність до росту за наявності від 1 до 10 ppm Se у вигляді Na_2SeO_3 . Найбільшу стійкість до високих концентрацій селеніту натрію виявила культура *L. plantarum* IMB B-7679. Внесення 30 ppm Se у вигляді Na_2SeO_3 у культуральне середовище *L. plantarum* IMB B-7679 супроводжувалось зміною кольору культурального середовища до темно-коричневого та утворенням наноселену.

Утворення *L. plantarum* біогенного Nano-Se підтверджували даними з використанням електронного мікроскопа TEM-1400. За даними трансмісійної електронної мікроскопії, зразки

культури, що виростили за внесення селеніту натрію, показували синтез Nano-Se у вигляді щільних гранул без зміни структури клітин. Виявлено, що редукція селеніту натрію відбувається внутрішньоклітинно з подальшим вивільненням наночастинок з бактеріальних клітин (рис. 5).



1



2

Рис. 5. Трансмісійне електронно-мікроскопічне зображення Nano-Se, синтезованого *L. plantarum* IMB B-7679 внутрішньоклітинно (1) та виділення у позаклітинний простір (2) за умов збагачення живильного середовища 5 ppm Se (IV) у формі селеніту натрію

Тобто, додавання 5 ppm Se (IV) у формі селеніту натрію в середовище росту *L. plantarum* IMB B-7679 знижувало темпи росту культури, але також

супроводжувалось редукцією селеніту натрію до наноселену та утворення біогенного наноселену Nano-Se.

У процесі виконання роботи встановлено здатність *L. plantarum* IMB B-7679 до відновлення селеніту до нерозчинного елементарного Селену. Наявність сферичних електронно щільних гранул Se^0 відмічали як у цитоплазмі, так і у позаклітинному просторі *L. plantarum* IMB B-7679. Визначено, що штам *L. plantarum* IMB B-7679 здатний до редукції селеніту до елементарного селену і депонування його, як дискретної гранули у цитоплазмі з подальшим вивільненням Nano-Se. За даними ТЕМ виявлено, що електронно щільні гранули селену за культивування *L. plantarum* IMB B-7679 у середовищі, збагаченому 5 ppm Se (IV), перебували у стаціонарній фазі росту культури. Частки Nano-Se, синтезовані *L. plantarum* IMB B-7679, мали сферичну форму з розміром 150–180 нм. Дослідні пробіотичні культури виявили суттєві відмінності у синтезі Nano-Se. Встановлено здатність *L. plantarum* IMB B-7679 до синтезу більш однорідних біогенних частинок Nano-Se розміром 150–180 нм, та здатних швидко редукувати Se^{4+} з утворенням Nano-Se у внутрішніх компартментах клітин зі збереженням їх життєздатності. Ця властивість обумовила вибір *L. plantarum* IMB B-7679 як найперспективнішої культури для створення на її основі кормових добавок.

Важливість створення нових пробіотиків, що містять Nano-Se, обумовлена здатністю забезпечити перетворення неорганічного Селену в його органічні форми. Se надходить у харчовий ланцюг через рослини і збагачені ним дріжджі та пробіотики. Селен може перебувати у формі селенату натрію, L-селенометионіну, селеніту натрію та селенової кислоти, а також у вигляді мікроорганізмів, збагачених Se. Селен виконує захисні функції в організмі. Селеніди беруть активну участь у окисно-відновних процесах, клітинному диханні та синтезі специфічних функціональних ензимів. Антиоксидантна дія глутатіонзалежних ферментів забезпечує їх селективні властивості для серцево-судинної системи. Дефіцит Селену в організмі призводить до зниження функціональної активності нейтрофілів, що негативно впливає на формування антитіл, пригнічує активність природних клітин-кілерів (Tan Y. et al., 2016; Wang X. et al., 2019; Urbankova L. et al., 2021).

Проникнення у внутрішні відділи бактеріальних клітин НЧ привернуло увагу фахівців, оскільки це відкриває можливість прогнозувати розробку на їх основі нових протимікробних препаратів для боротьби зі зростаючою загрозою стійкості до антибіотиків. Однак механізми взаємодії НЧ та бактерій, а також їх антибактеріальна дія залишаються маловивченими (Mahmoud A. et al., 2016). Нами встановлено оптимальну концентрацію Nano-Se ($0,2 \times 10^{-3}$ мг/см³) для збільшення виходу біологічно активних речовин *B. subtilis* IMV B-7392. Виявлено здатність *B. subtilis* IMV B-7392 та *L. plantarum* IMB B-7679 до біоаккумуляції селеніту натрію та Nano-Se.

Визначення основних показників та характеристики біологічно активної кормової добавки для сільськогосподарських тварин і птиці. В роботі досліджували характеристику біологічно активної кормової добавки, яка містить життєздатні клітини *L. plantarum* IMB B-7679, збагачені біогенним наноселеном (400–500 млрд.) (ТУ У 15.8-35291116-008:2009).

Під час вивчення реакцій нейтрофілів на вплив *L. plantarum* IMB B-7679 встановлено достовірне ($p < 0,05$) підвищення показників фагоцитарної активності й

окисного потенціалу нейтрофілів: ФІ збільшувався до $77,2 \pm 2,16$ %, ФП – до $6,21 \pm 0,34$ %, активність спонтанного НСТ-тесту (сНСТ) підвищувалась до $23,28 \pm 0,58$ %, а індукованого (іНСТ) – до $50,26 \pm 2,18$ %, порівняно з показниками контрольної групи (ФІ – $64,6 \pm 1,45$ %, ФП – $4,62 \pm 0,12$ %, сНСТ – $11,25 \pm 0,5$ %, іНСТ – $44,83 \pm 2,18$ %). Водночас у піддослідних тварин (кролі із модельованим хронічним назальним стафілококовим ринітом) під впливом *L. plantarum* IMB B-7679 підвищувався ступінь заселення лактобацилами слизових оболонок носа ($4,2 \pm 0,9$ lg КУО/г; проти $0,4 \pm 0,4$ у тварин, що не отримували інтраназальне введення *L. plantarum* IMB B-7679) та відбувалось відновлення протиінфекційної резистентності слизових: рівень лізоциму підвищувався до $16,9 \pm 1,2$ мкг/см³ (у контролі $6,9 \pm 0,2$); рівень sIgA підвищувався до $2,42 \pm 0,22$ мг/см³ (у контролі $1,23 \pm 0,11$).

Ефективність застосування різних форм Селену за вирощування перепелів. Додавання до раціону перепелів препаратів Селену сприяло зростанню вмісту загального протеїну на $8,40$ – $14,27$ % ($p < 0,05$) та альбуміну на $2,88$ – $24,45$ % (найінтенсивніше за застосування наноселену), спостерігали тенденцію до зменшення вмісту сечової кислоти, що свідчить про зниження деструкції білків і стабілізацію проміжного білкового обміну та зниження вмісту білірубіну до $88,9$ – $92,6$ % контрольного рівня. Одночасне зниження амінотрансферазної активності свідчить про позитивний вплив на метаболічні процеси додавання до раціону різних сполук Селену та відсутність негативного впливу на клітини печінки.

Аналіз ліпідного спектру крові встановив, що вміст загальних ліпідів, триацилгліцеролів та холестеролу зменшився ($p < 0,05$) за використання препаратів Селену та пробіотику, що узгоджується з іншими дослідженнями, при чому використання наноселену провокує більш виражене зменшення вмісту загальних ліпідів та їх фракцій.

Дані газорідинної хроматографії жирнокислотного складу плазми крові показали (рис. 6), що у перепелів контрольної групи встановлено збільшення насиченості ліпідів сироватки за рахунок підвищення вмісту пальмітинової ($p < 0,01$) та міристинової ($p < 0,001$) жирних кислот, а сума ненасичених жирних кислот вірогідно зменшена ($p < 0,001$).

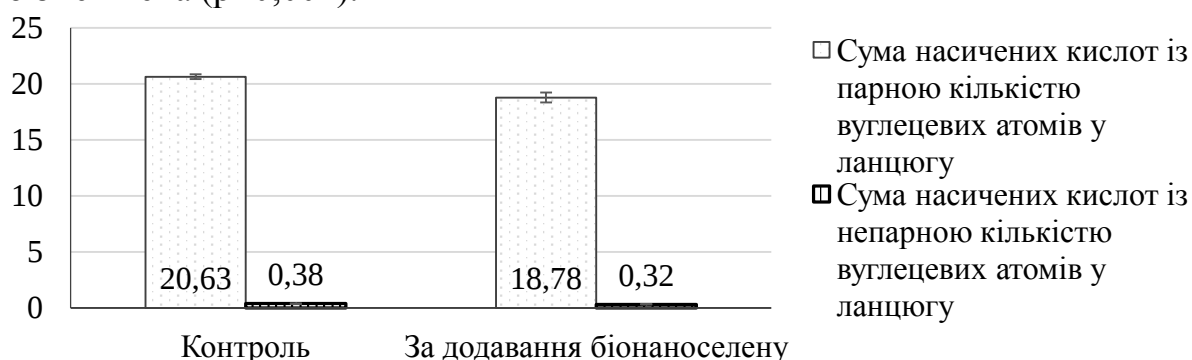


Рис. 6. Вміст насичених кислот у складі фосфоліпідів плазми крові перепелів із парною та непарною кількістю вуглецевих атомів у ланцюгу, %

Підвищення вмісту пальмітинової кислоти свідчить про інтенсифікацію процесів ПОЛ та накопичення лізоформ лецитинової фракції фосфоліпідів. Рівень поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) був вірогідно менший у порівнянні з

показниками птиці, що отримувала біонаноселен, за рахунок зниженого вмісту есенціальних жирних кислот (ЖК), зокрема лінолевої та ліноленової.

Отже, жирнокислотна формула ліпідів сироватки крові перепелів 1-ї групи характеризується підвищеною насиченістю Гідроеном ліпідного комплексу на тлі дефіциту окремих ПНЖК, що є компенсаторною реакцією, бо саме насичені жирні кислоти мало піддаються процесам пероксидації.

У жирнокислотному складі фосфоліпідів плазми крові перепелів за додавання біонаноселену порівняно з інтактними перепелами зменшується відносний вміст насичених жирних кислот із парною (каприлової, капринової, лауринової, міристинової, пальмітинової, стеаринової та арахінової) і непарною (пентадеканової) кількістю атомів карбону у ланцюзі. При цьому встановлено зменшення вмісту мононенасичених жирних кислот родини ω -9 (олеїнової), але збільшується кількість поліненасичених жирних кислот родин ω -6 (ейкозатриєнової, ейкозатетраєнової, арахідонової, докозатетраєнової) і, особливо, ω -3 (ейкозапентаєнової, докозатриєнової, докозапентаєнової та докозагексаєнової) (рис. 7).

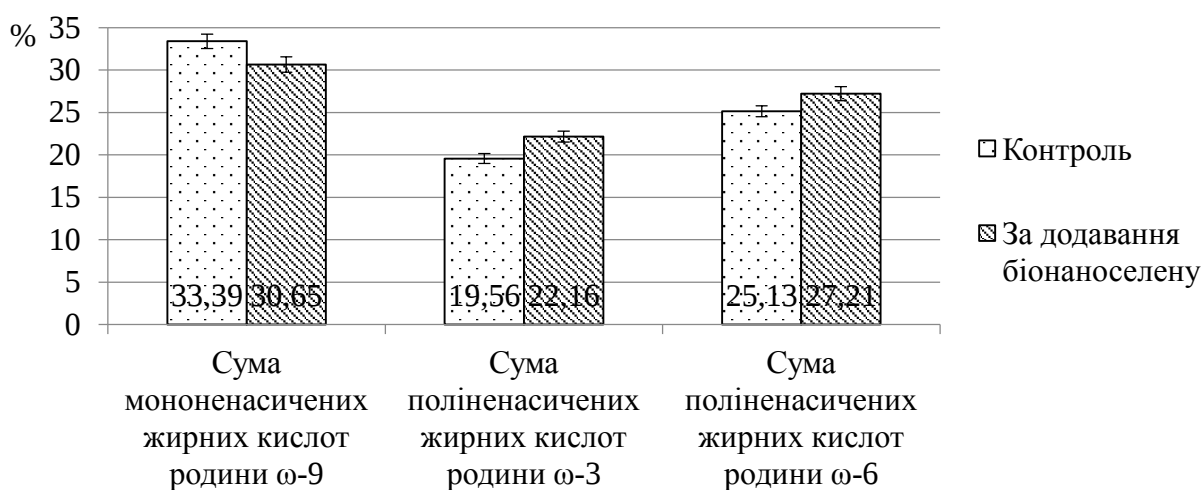


Рис. 7. Вміст ненасичених кислот родин ω -3 ω -6 та ω -9 у складі фосфоліпідів крові перепелів

Встановлено, що додавання препаратів Селену у раціон перепелів сприяло зростанню активності СОД та каталази у тканинах печінки (табл. 1).

Таблиця 1

Активність антиоксидантних ензимів та вміст продуктів ПОЛ у печінці 35-добових перепелів $M \pm m$; $n=5$

Група птиці	Показник		
	СОД, ум.од./г	Каталаза, мккат/г	ТБК-АП, мкмоль/г
1 – контроль (ОР)	6,61 $\pm$ 0,18	22,38 $\pm$ 0,92	16,26 $\pm$ 0,21
2 – ОР + пробіотик	6,83 $\pm$ 0,31	23,02 $\pm$ 0,96	15,29 $\pm$ 0,23
3 – ОР + селеніт натрію з пробіотиком	7,32 $\pm$ 0,24*	24,98 $\pm$ 0,63	14,12 $\pm$ 0,82
4 – ОР + біогенний наноселен з пробіотиком	7,81 $\pm$ 0,29**	25,95 $\pm$ 0,47	13,29 $\pm$ 0,54**

Найменші зміни у активності ферментів спостерігалися за використання селеніту натрію – на 2,86 та 3,33 % відповідно. Вміст відновленого глутатіону за застосування селеніту натрію та наноселену у комбінації із пробіотиком переважив рівень контролю на 7,81 % у 3-й та достовірно ($p<0,01$) на 25 % у 4-й дослідних групах, як і кількість HS-груп білків на 4,83 та 16,17 % ($p<0,01$) відповідно. Достовірно зростала активність глутатіонзалежних ензимів на 16,42 % у 3-й ($p<0,05$) та на 27,12 % у 4-й ($p<0,01$) дослідних групах (табл. 2). Найбільший вміст ТБК-активних продуктів був притаманний контрольній групі, що отримувала лише стандартний комбікорм.

Таблиця 2

Вміст відновленого глутатіону та активність глутатіонзалежних ензимів у печінці 35-добових перепелів, $M\pm m$; $n=5$

Група птиці	Показник		
	Відновлений глутатіон, ммоль/г	ГПО, мкмоль/хв×мг білка	ГР, мкмоль $NADP\cdot H_2$ /хв×мг білка
1 – контроль (ОР)	0,64±0,04	5,42±0,28	7,41±0,39
2– ОР + пробіотик	0,62±0,03	5,77±0,42	7,97±0,49
3 – ОР + селеніт натрію з пробіотиком	0,69±0,03	6,31±0,26*	8,59±0,33*
4 – ОР + біогенний наноселен з пробіотиком	0,80±0,02**	6,89±0,31**	9,34±0,38**

Використання препаратів Селену обумовило тенденцію до підвищення вмісту Кальцію та Фосфору в сироватці крові дослідних перепелів, достовірною зміна була за використання селеніту у комбінації із пробіотиком ($p<0,05$). У разі стимуляції метаболічної активності пробіотичних препаратів утворюються низькомолекулярні жирні кислоти (ацетат, лактат, пропіонат, бутират), що знижують рН в кишечнику, сприяють засвоєнню Кальцію, Магнію та Феруму.

Встановлено, що використання селеніту натрію, самотійно та у комбінації із пробіотиком, та нанорозмірний Селен у складі комбікорму обумовили тенденцію до зростання індексу маси серця дослідних перепелів. Виявлено зниження індексу маси нирок на 7,93–4,76 % у всіх дослідних групах та зростання індексу маси підшлункової залози на 7,88 і 5,45 % за використання селеніту натрію та пробіотику і наноселену відповідно, що може свідчити про більшу функціональну активність органу і, як результат, ефективніше використання компонентів корму.

Використання наноселену у складі раціону призвело до зростання індексу маси печінки на 5,04 % відносно інтактної птиці, практично не змінило індекс селезінки та зменшило величину індексу легень на 5,11 %, що, вірогідно, обумовлено сприянням наноселену інтенсивнішому газообміну всередині легень, а застосування неорганічної форми Селену призводить до адаптивного зростання маси легень задля збільшення кисневої інактивації токсичних метаболітів. Селеніт натрію у складі раціону збільшив ($p<0,05$) індекс маси печінки на 14,57 %, що пов'язано із більшою токсичністю неорганічного препарату, порівняно з нано-формою Селену. В той час

як більше співвідношення поверхні до об'єму нанопрепарату дає змогу йому швидше засвоюватись, включатися до складу ферментів та інтенсифікувати прирости маси, селеніт натрію проявляє повільніше засвоювання та токсичний ефект, що характеризується збільшенням маси печінки у відповідь на його введення. Аналогічно зріс індекс маси селезінки на 14,14 % відносно рівня інтактної птиці, що може свідчити про підвищену імунну відповідь організму птахів на застосування препарату. Самостійно чи у комбінації із пробіотиком, селеніт натрію обумовив зростання індексу маси легенів на 16,94 та 11,29 % відповідно. Одночасне введення пробіотику із селенітом дещо згладжує ефект застосування селеніту окремо, однак індекс маси печінки переважає аналогічний показник птиці, що отримувала наноселен на 5,4 %. Одночасно знизився показник індексу маси селезінки на 7,07 % у порівнянні із контрольною птицею.

Характеристика наночастинок діоксиду церію. В останні роки у тваринництві активно застосовують наночастинок оксидів металів, зокрема церію, оскільки використання антибіотиків як стимуляторів росту заборонено в Європейському Союзі з 2006 року. Тому вчені та виробники продукції тваринництва ведуть інтенсивні пошуки альтернативи кормовим антибіотикам. Низку рідкоземельних елементів (РЗЕ), до яких належить Церій, можна успішно застосовувати як нові природні добавки до корму з метою підвищення продуктивності тварин та птиці. Дослідження позитивної дії та токсичного ефекту наночастинок металів і оксидів неоднозначне й багатогранне, потребує комплексного вивчення. Унікальна біологічна активність нанодисперсного діоксиду церію обумовлена низькою токсичністю і високою кисневої нестехіометрією (Співак М. Я. зі співавт., 2017).

Визначення гострої токсичності нанодисперсного діоксиду церію (НДЦ), який був наданий Інститутом мікробіології та вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України, проводили на білих щурах. Величини середньосмертельних доз НДЦ для білих щурів за внутрішньом'язового введення, незалежно від методів підрахунків (за Г. Кербером, Г. Першином, Ж. Літчфільдом і Ф. Уїлкоксоном, В.Б. Прозоровським, Б.М. Штабським), здебільшого співпадали і становили більше 4500 мг/кг маси тіла. Показники DL_{50} діючої речовини знаходились у межах від 2286 до 2618 мг/кг, що не виходить за параметри V класу, тобто від 1501 до 4500 мг/кг.

У разі дослідження хронічної токсичності за умов внутрішньом'язового введення білим щурам препарату НДЦ загибелі тварин не спостерігали. У щурів дослідних груп виявлено, відповідно зі зменшенням маси тіла, тенденцію до зменшення загального та середньодобового приростів. Встановлено вірогідне збільшення вагових коефіцієнтів маси печінки на 36 та 80 % ($p < 0,001$) за введення препарату у терапевтичній і 5-кратній дозах та селезінки на 33 % ($p < 0,05$) за введення його в 5-кратній дозі.

У щурів встановлено зменшення кількості еритроцитів, відповідно, на 48 % ($p < 0,001$) і 40 % ($p < 0,01$) та лейкоцитів – на 43 і 50 % ($p < 0,01$) та вірогідне збільшення середнього об'єму еритроцитів. Збільшувались показники індексів крові: кольорового показника – на 71 % ($p < 0,01$) і 80 % ($p < 0,001$) та середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті – на 82,3 % ($p < 0,01$) та 84,0 % ($p < 0,001$). Незалежно від дози препарату у лейкограмі відзначалося збільшення у 2,3 ($p < 0,001$) і 2,7 ($p < 0,01$) разів вмісту

сегментоядерних нейтрофілів та зменшення на 13,6 і 22,0 % ($p < 0,01$) лімфоцитів. Виявлено тенденцію до збільшення рівня моноцитів та до зменшення кількості еозинофілів.

У наших дослідженнях не виявлено суттєвих змін за вмістом білка за тривалого введення щурам НДЦ, однак встановлено вірогідне збільшення на 85 % ($p < 0,001$) вмісту триацилгліцеролів, тенденцію до зменшення на 13 % холестеролу зв'язаного, тенденцію до зменшення концентрації глюкози на 15 % та вірогідне збільшення (у 2 рази) активності АлАТ і на 40 % – АсАТ ($p < 0,001$).

Дослідження впливу наночастинок церію на організм курчат-бройлерів. Показники крові бройлерів, які характеризують основні види обміну в період проведення досліду знаходилися у межах фізіологічної норми (рис. 8). Впродовж дослідження спостерігали тенденцію до збільшення вмісту загальних ліпідів та холестеролу у дослідних групах курей. Достовірних змін вмісту загального білка не виявлено, проте спостерігалось суттєве підвищення вмісту альбумінів у крові бройлерів дослідних груп – на 16 та 22 %. Вміст сечової кислоти перебував на рівні 63 та 67 % від контролю. Можна констатувати, що введення до організму НДЦ активувало білковий обмін.

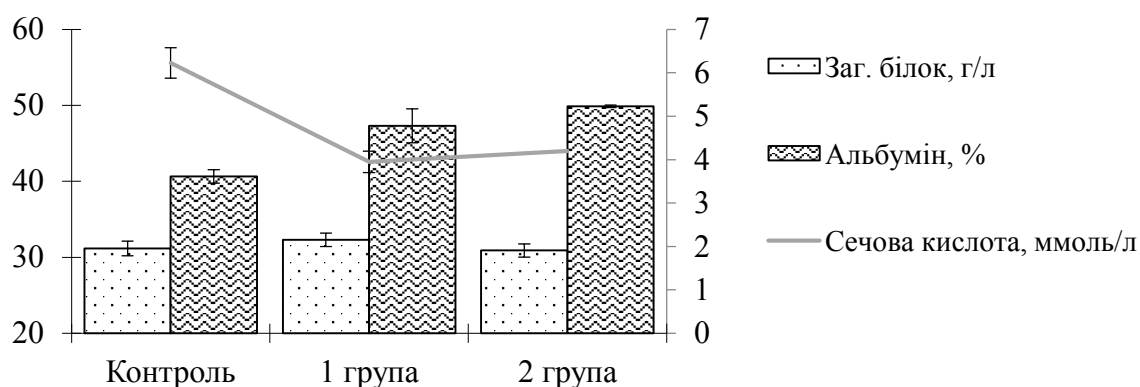


Рис. 8. Вміст загальних білків, альбуміну та сечової кислоти у сироватці крові курчат-бройлерів кросу ROSS 308 за додавання наночастинок діоксиду церію

У дослідженні спостерігали тенденцію до зниження АсАТ-активності у сироватці крові, що обумовлено певною гепатопротекторною дією наночастинок діоксиду церію, що встановлено в інших дослідженнях (Pantidos & Horsfall, 2014). Також виявлено збільшення співвідношення Кальцію до Фосфору, що свідчить про позитивний вплив НДЦ на мінеральний обмін.

Вплив нанодисперсного діоксиду церію на курей-несучок. Встановлено, що біохімічні показники крові курей-несучок у період проведення досліду знаходилися в межах фізіологічної норми. Вірогідних відмінностей між групами не виявлено, проте спостерігалася тенденція до збільшення у крові курей дослідної групи вмісту загального білка, загальних ліпідів та Кальцію. При цьому прослідковувалася тенденція до зниження активності АсАТ та АлАТ. Така зміна активності амінотрансфераз обумовлена певною гепатопротекторною дією наночастинок діоксиду церію, що встановлено в інших дослідженнях (Pérez-de-Luque, 2019). Рівень

креатиніну, сечової кислоти, холестеролу та Фосфору у крові птиці дослідної групи за включення наночастинок діоксиду церію суттєво не відрізнявся від контролю.

Додавання НДЦ курям-несучкам спричинило незначне збільшення абсолютної (на 1,4–5,8 %) та відносної (на 4,6–9,2 %) ваги дванадцятипалої кишки (рис. 9). Довжина та ширина органу переважали контроль на 14,3–19,5 % та 28,3–24,8 % ($p<0,01$). Зміна довжини та ширини тонкої кишки напряду впливає на засвоєння поживних речовин, адже зростання їх подовжує ферментативний вплив на кормові маси та збільшує час всмоктування поживних речовин. Довжина тонкого кишечника зростає, порівняно із відповідними показниками контрольної групи на 17,1–24,5 %, також достовірно ($p<0,01$) збільшується і ширина цього відділу кишечника (на 22,3–18,6 %). Використання нанодисперсного діоксиду церію не спричиняло достовірного впливу на довжину та ширину клубової та товстої кишки дослідних груп курей-несучок, проте прослідковувалася тенденція до збільшення цих параметрів.

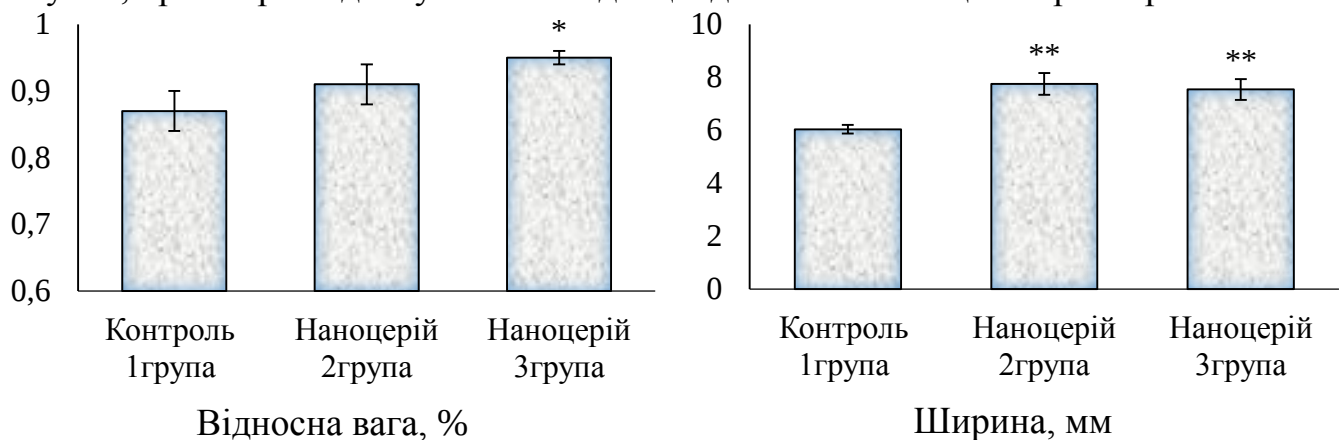


Рис. 9. **Морфометрична характеристика 12-палої кишки курей:** у контролі (1 група), за додавання наноцерію з інтервалом 7 діб (2 група) за додавання наноцерію з інтервалом 14 діб (3 група), $M\pm m$; $n=5$

Встановлено, що наноцерій позитивно впливає на яєчну продуктивність курей. Несучість курей дослідних груп перевищувала продуктивність несучок контрольної групи. Використання наноцерію сприяло отриманню впродовж всього періоду дослідження несучості на середню несучку 132,1 шт. яєць, тоді як у контрольній групі несучість на середню несучку складала 122,2 шт. яєць. При цьому збереженість курей у групі становила 98 %, а у контрольній – 94 %. Маса яєць – основний показник, який разом з несучістю визначає яєчну продуктивність птиці. Кількість яєчної маси, одержаної на несучку у курей четвертої дослідної групи, була на 7,4 % більше ніж у контрольній групі.

Застосування наноцерію не змінило кількості одиниць Хау, а індекс форми яйця був у межах стандартних розмірів, які визначають максимальну виводимість. Маса та товщина шкаралупи яєць у курей дослідної групи вірогідно не відрізнялася від показників контрольної групи, але мала тенденцію на збільшення. Застосування НДЦ для несучок обумовило підвищення біодоступності і депонування в жовтку яєць каротину ($p<0,05$), що позитивно впливає на інкубаційні якості яєць. Отже, застосування в годівлі курей-несучок наночастинок діоксиду церію забезпечує вищий рівень продуктивності відносно контролю, не проявляючи при цьому негативного

впливу на якість товарних яєць. Проведений атомно-емісійний аналіз свідчить, що у застосованій дозі нанокристалічний діоксид церію не акумулюється в білку, жовтку, шкаралупі яйця, легенях, печінці, нирках і яйцепроводі курей-несучок та не перевищує фонових значень у контролі.

Наші результати підтверджуються дослідженнями, в яких доведено, що понад 97 % стабілізованих декстраном наночастинок церію за перорального введення мишам виводяться з організму впродовж 24 годин (Naha P. C. et al., 2020).

Економічна ефективність використання наночастинок у птахівництві. Висока ефективність використання наночастинок Селену та діоксиду церію у науково-господарському досліді підтверджена результатами виробничої перевірки на більш численному поголів'ї птиці.

Встановлено, що використання у раціоні перепелів пробіотику (*L. plantarum*) та препаратів Селену (селеніт натрію та біонано-Se) приводять до переважання птиці дослідних груп за масою тіла контрольних аналогів (рис. 10). Найменше зростання маси встановлено у разі використання селеніту натрію у раціоні – на 1,7–10,9 %. Найінтенсивніший вплив на масу тіла перепелів справило використання біонаноселену з пробіотиком – достовірно на 11,8 % наприкінці експерименту. Птиця, що отримувала біонано-Se у складі раціону, за абсолютними приростами маси тіла достовірно переважала показники контрольної групи на 8,8–19,8 % впродовж експерименту.

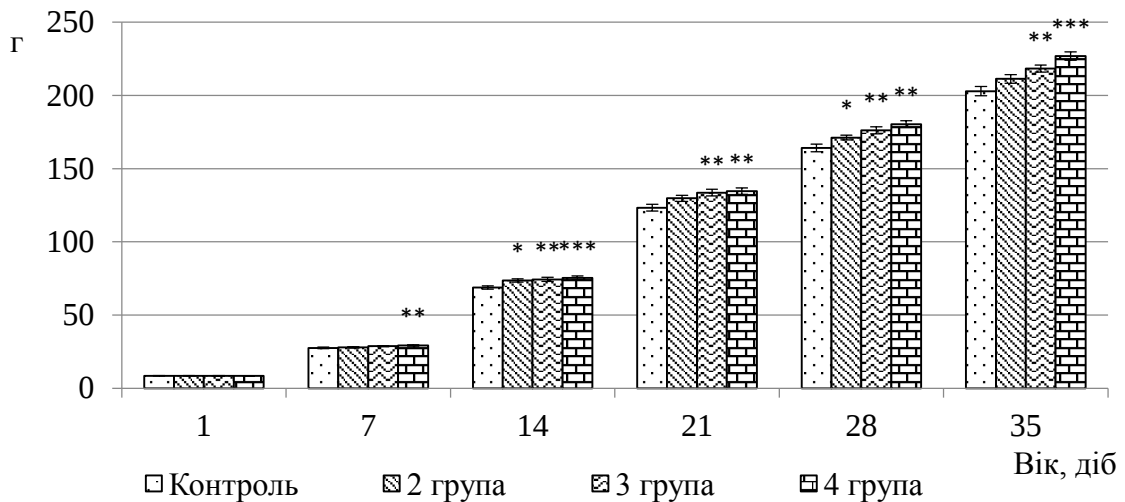


Рис. 10. **Маса тіла перепелів:** за додавання неорганічного Селену (2 група), неорганічного Селену з пробіотиком (3 група) та нано-Селену з пробіотиком (4 група), г ($M \pm m$, $n=12$)

Проведені дослідження свідчать, що згодовування комбікормів з досліджуваними добавками за вирощування перепелів сприяло зростанню збереженості поголів'я птиці на 3,3; 5,0 та 6,6 % у дослідних групах, передзабійної маси однієї голови на 4,14; 7,59 і 11,83 % та знижувались витрати корму на 1 кг приросту маси тіла на 2,32; 4,38 та 1,08 % (рис. 11).

Розрахунки показали, що собівартість 1 кг патраної тушки перепелів була нижчою у дослідних групах на 3,42–6,50 % порівняно із контролем, а рентабельність виробництва м'яса зросла – від 33,45 до 39,0 %, 41,61 % та 44,88 % відповідно.

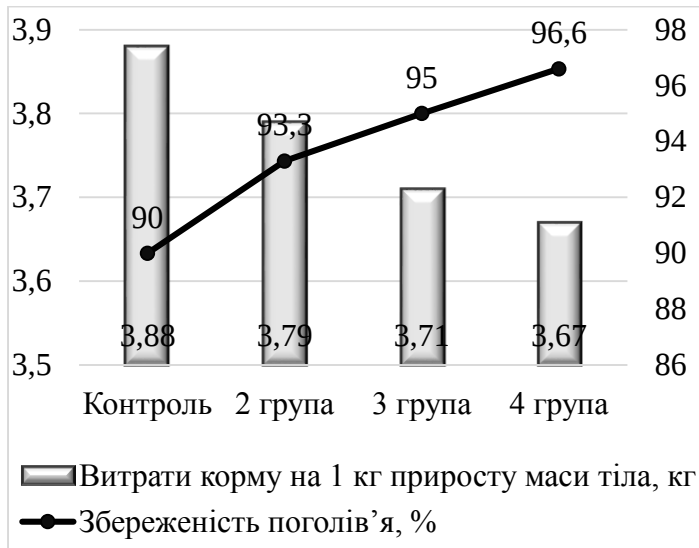


Рис. 11. Витрати корму на 1 кг приросту маси тіла (кг) та збереженість поголів'я перепелів за додавання різних форм Селену (%)

Введення нанодисперсного діоксиду церію до раціону бройлерів з добового до 58-добового віку з різними інтервалами забезпечує тенденцію до стабільного збільшення інтенсивності їх росту, тоді як введення добавки з інтервалом 14 діб вірогідно ($p < 0,05$) вплинуло на приріст маси тіла. Застосування комбікормів з добавками наноцерію за вирощування курчат-бройлерів кросу Ross 308 сприяло зростанню збереженості поголів'я на 1,0–3,1 % та передзабійної маси на 3,4–7,3 %. Затрати комбікорму на 1 кг приросту, і, відповідно, собівартість 1 кг патраної тушки у дослідних групах знизилась на 4,2–13,5 %. Водночас позитивною оцінкою наночастинок

діоксиду церію є відсутність негативного впливу на якість м'яса. Відносна біологічна цінність м'яса була на рівні показників інтактної птиці.

Для птиці яєчного напрямку продуктивності важливе значення мають показники, які характеризують їх яйценосність. У результаті досліджень встановлено, що додавання до комбікорму курей-несучок наноцерію сприяло збільшенню показників репродуктивних органів. Індeksi преовуляторного фолікула, яєчників та яйцепроводу мали тенденцію до зростання. Це обумовило зростання яєчної продуктивності курей-несучок на 11,4 %. При цьому кількість яєчної маси, одержаної від однієї несучки збільшилася на 9,6 %, собівартість яєць знизилась на 16,2 %. Використання нанодисперсного діоксиду церію дало змогу підвищити рентабельність виробництва на 11,6 %.

Отже, отримані результати досліджень та їх комплексна оцінка дають підставу зробити висновок про доцільність та перспективність використання у птахівництві наночастинок металоїдів (Селену) та оксидів металів (Церію), одержаних методами біонанотехнології.

ВИСНОВКИ

Сучасна стратегія розвитку аграрного сектору економіки України вимагає одержання вітчизняних препаратів, спрямованих на підвищення продуктивності й покращення якості продукції тваринництва та птахівництва, які мають конкурувати на світовому і європейському ринках. У кваліфікаційній дисертаційній роботі викладено теоретичне обґрунтування та використання сучасних підходів до вирішення проблеми, яка полягає у конструюванні та синтезу нових нанопрепаратів на основі важливих металоїдів і оксидів металів. З цією метою проведено біотехнологічний синтез наночастинок Селену та діоксиду церію, що відповідає

напряму інноваційної діяльності виробників кормових добавок – створення нових біологічно доступних форм, які сприятимуть підтримуванию здоров'я тварин і птиці та позитивно впливатимуть на якісні і кількісні показники їх продуктивності. Проведено доклінічні та клінічні дослідження на лабораторних тваринах, визначено токсикологічні характеристики одержаних препаратів, здійснено їх державну реєстрацію, розроблено необхідну нормативну документацію (Технічні умови, патенти, рекомендації). Науково обґрунтовано та експериментально підтверджено в умовах виробництва ефективність нанопрепаратів Селену та діоксиду церію для корекції адаптивних систем організму перепелів, курчат-бройлерів та курей-несучок.

1. Вивчено механізми та технології одержання нових препаратів біонаночастинок Селену. Здійснено аналіз можливого використання різних мікроорганізмів-пробіотиків, можливих продуцентів біонаноселену. Проведено трансмісійну електронну мікроскопію наночастинок селену, синтезованих *B. subtilis* та *Lactobacillus plantarum*. Встановлено, що частинки біонаноселену не агреговані, мають округлу форму та розмір від 4 до 8 нм. Інкубація пробіотичної культури *B. subtilis*, за наявності наноселену, супроводжувалась суттєвим підвищенням накопичення білоквісних біологічно активних ендометаболітів, кількість яких у 18,2 рази перевищувала контрольні аналоги, вирощені без додавання Селену у середовище культивування. За інкубації *Lactobacillus plantarum* частинки наноселену синтезувалися у вигляді екзометаболітів.

2. Доведено, що ліофільно висушені бактерії *Lactobacillus plantarum* IMB В-7679, які містять наночастинок Селену можна використовувати як біологічно активну добавку для тварин та птиці, проявляють імуномодулювальні властивості. Встановлено достовірне підвищення показників фагоцитарної активності й окисного потенціалу нейтрофілів за використання препарату: фагоцитарний індекс (ФІ) збільшувався до $77,2 \pm 2,16$ %, фагоцитарний показник (ФП) – до $6,21 \pm 0,34$, активність спонтанного НСТ-тесту підвищилась до $23,28 \pm 0,58$ %, а індукованого НСТ-тесту – до $50,26 \pm 2,18$ %, порівняно з показниками контрольної групи (ФІ – $64,6 \pm 1,45$ %, ФП – $4,62 \pm 0,12$, сНСТ – $11,25 \pm 0,5$ %, іНСТ – $44,83 \pm 2,18$ %).

3. Додавання до раціонів перепелів різних препаратів Селену сприяло активації білкового обміну, що проявлялося збільшенням вмісту у крові загального протеїну на 8,4–14,27 % ($p < 0,05$), альбуміну – на 2,88–24,45 % ($p < 0,05$), креатиніну – на 4,41 та 5,57 мкмоль/л ($p < 0,05$), за одночасного зниження вмісту сечової кислоти на 8,57 та 25,71 % ($p < 0,001$). Встановлені зміни позитивно вплинули на метаболічні процеси та не мали негативного впливу на клітини печінки, про що свідчить активність трансаміназ, зокрема АсАТ та АлАТ.

4. Проведений газохроматографічний аналіз жирнокислотного складу плазми крові перепелів свідчить про зміни насиченості ліпідів сироватки крові дослідної групи птиці. Вміст ПНЖК був вірогідно більший у порівнянні з показниками птиці контрольної групи за рахунок підвищеного вмісту есенціальних ЖК (лінолевої та ліноленової). За введення препарату наноселену жирнокислотний склад ліпідів нормалізувався за рахунок зменшення вмісту пальмітинової на 18,9 % ($p < 0,05$), миристинової – на 21,4 %, ($p < 0,01$) та арахідонової – на 19,6 %, ($p < 0,01$) кислот. Встановлено, що для жирнокислотної формули ліпідів сироватки крові

перепелів, які отримували біонаноселен, характерне вірогідне зменшення вмісту кислот 14:0, 16:0 та 18:0, при цьому істотно зростає кількість кислот складу 20:4 (ω -3), 22:3, 22:5 (ω -3) та 22:6 (ω -3).

5. У мембранах еритроцитів птиці дослідної групи спостерігається зростання абсолютних рівнів фосфатидилсерину ($p < 0,05$) та фосфатидилінозиту ($p < 0,001$). При цьому виявлено зменшення вмісту лізофосфатидилхоліну ($p < 0,01$) та фосфатидилетаноламіну ($p < 0,05$). Вміст фосфатидилхоліну та сфінгомієліну не мав достовірних відмінностей. Виявлено підвищення вмісту кислоти 22:5 ω -3 ($p < 0,01$), загального холестеролу ($p < 0,01$), а також зниження рівня 22:5 ω -6 ($p < 0,05$).

6. Встановлено, що додавання селеніту натрію сприяло зростанню каталазної активності та СОД-активності на 2,8 % та 3,3 % відповідно, а комбіноване введення із пробіотиком підвищило ці активності на 11,6 та 10,7 % ($p < 0,05$) відповідно. Вміст відновленого глутатіону за додавання пробіотику з наноселеном достовірно переважав контроль, як і вміст HS-груп білків – на 16,2 % ($p < 0,01$). За додавання різних форм Селену виявлено підвищення супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази активності.

7. Продемонстровано збільшення маси тіла, абсолютних та середньодобових приростів перепелів, що різнилося залежно від використання препарату Селену чи пробіотику. Перепела дослідних груп мали менші витрати корму на 1 кг приросту маси тіла порівняно із контрольними аналогами на 2,72–5,40 % та нижчу собівартість патраної тушки на 3,42–6,50 %. При цьому збільшилася збереженість птиці на 3,4–6,7 %, передзабійна маса – на 4,14–11,83 %, та рентабельність виробництва м'яса – на 5,55–11,43 %.

8. Під час дослідження хронічної токсичності нанодисперсного діоксиду церію (НДЦ) за умов внутрішньом'язового введення білим щурам препарату загибелі тварин не виявлено. Встановлено, що нанодисперсний діоксид церію за ступенем небезпечності належать до VI класу токсичності (відносно нешкідливих речовин), а у перерахунку на основну діючу речовину (Ce^{3+}), що знаходиться у цій формі – до V класу токсичності (практично нетоксичних речовин). За тривалого введення НДЦ дозах терапевтичній та в 5-разово більшій від терапевтичної дози, відзначалося вірогідне зменшення кількості еритроцитів, відповідно, на 48 % ($p < 0,001$) і на 40 % ($p < 0,01$) та лейкоцитів – на 43 і 50 % ($p < 0,01$). Виявлено загальну тенденцію до підвищення гематокритної величини та зниження рівня гемоглобіну. Вірогідне зменшення кількості еритроцитів сприяло збільшенню індексів крові: кольорового показника – на 71 % ($p < 0,01$) і 80 % ($p < 0,001$) та середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті ($p < 0,001$).

9. Досліджено вплив наночастинок діоксиду церію на метаболічні процеси в організмі курчат-бройлерів. Їх введення сприяло підвищенню у крові вмісту загальних ліпідів на 24,6–31,3 %, альбумінів – на 16–22 % та зниженню вмісту сечової кислоти до рівня 63–67 % від контролю, що свідчить про активацію білкового обміну.

10. Встановлено структурні морфофункціональні зміни репродуктивної системи курей-несучок кросу Lohmann Brown за додавання наноцерію. Ці зміни

пов'язані із збільшенням довжини яйцепроводу, що має зв'язок із яйценосністю. При цьому не виявлено впливу на індекс форми яйця та його вміст.

11. Застосування комбікормів з добавками наноцерію за вирощування курчат-бройлерів кросу Ross 308 сприяло зростанню збереженості поголів'я на 1,0–3,1 % та передзабійної маси на 3,4–7,3 %. Затрати комбікорму на 1 кг приросту, і, відповідно, собівартість 1 кг патраної тушки у дослідних групах знизилась на 4,2–13,5 %.

12. За використання нанодисперсного діоксиду церію встановлено, що яєчна продуктивність курей-несучок збільшилась на 11,4 %, кількість яєчної маси, одержаної від однієї несучки збільшилася на 9,6 %, собівартість яєць знизилась на 16,2 %. При цьому збереженість поголів'я птиці зросла на 4 %, що сприяло підвищенню рентабельності виробництва на 11,6 %.

ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. Для активації метаболічних процесів в організмі перепелів до комбікорму додавати біологічно активну кормову добавку для тварин, птиці та риби на основі *Lactobacillus plantarum* IMB B-7679, збагачену наноселеном (ТУ У 10.9-00493712-001:2017) у кількості 0,2 кг кормової добавки/т комбікорму.

2. З метою підвищення продуктивності курчат-бройлерів та курей-несучок додавати препарат “Наноцерій” (ТУ У 10.9-2960512097-003:2017) перорально з питною водою у дозі 8,6 мг/л впродовж перших 14 діб, після 14-добової перерви курс повторювати.

3. Виробництво та використання біологічно активної кормової добавки для тварин, птиці та риби (комплексу наночастинок Селену з пробіотиком) та препарату “Наноцерій” здійснювати згідно із затвердженими ТУ У та рекомендаціями.

4. Пропозиції виробництву викладені у “Рекомендаціях по використанню кормової добавки біотехнологічного походження з метою підвищення продуктивності перепелів” та “Рекомендаціях щодо використання препарату “Наноцерій” у годівлі курчат-бройлерів та курей-несучок”.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у журналах, що індексуються у Scopus і WOS

1. **Цехмістренко О.С.**, Цехмістренко С.І., Бітюцький В.С., Мельниченко О.М., Олешко О.А. Біоміметична та антиоксидантна активність наносполук діоксиду церію. Світ медицини та біології, 2018, 1(63), 196–201. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та підготовлено матеріали до друку).

2. Tsekhmistrenko, S.I., Bityutsky, V.S., **Tsekhmistrenko, O.S.**, Polishchuk, V.M., Polishchuk, S.A., Ponomarenko, N.V., Melnychenko, Y.O., & Spivak, M.Y. Enzyme-like activity of nanomaterials. Regulatory Mechanisms in Biosystems, 2018, 9(3), 469–476. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та підготовлено матеріали до друку).

3. Tymoshok N.O., Kharchuk M.S., Kaplunenko V.G., Bityutsky V.S., Tsekhmistrenko S.I., **Tsekhmistrenko O.S.**, Spivak M.Y., Melnichenko O.M. Evaluation of effects of selenium nanoparticles on *Bacillus subtilis*. Regulatory Mechanisms in

Biosystems, 2019, 10(4), 544–552. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та підготовлено матеріали до друку).*

4. Bityutskyy V., Tsekhmistrenko S., **Tsekhmistrenko O.**, Melnychenko O., Kharchyshyn V. Effects of Different Dietary Selenium Sources Including Probiotics Mixture on Growth Performance, Feed Utilization and Serum Biochemical Profile of Quails. In: Nadykto V. (eds) Modern Development Paths of Agricultural Production, 2019, Springer, Cham. 623–632. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та підготовлено матеріали до друку).*

5. Tsekhmistrenko, S.I., Bityutskyy, V.S., **Tsekhmistrenko, O.S.**, Horalskyi, L.P., Tymoshok, N.O. Bacterial synthesis of nanoparticles: A green approach. Biosystems Diversity, 2020, 28(1), 9–17. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та підготовлено матеріали до друку).*

6. Tsekhmistrenko, S.I., Bityutskyy, V.S., **Tsekhmistrenko, O.S.**, Melnichenko, O.M., Kharchyshyn, V.M., Tymoshok, N.O., Ponomarenko, N.V., Polishchuk, S.A., Rol, N.V., Fedorchenko, M.M., Melnichenko, Yu.O., Merzlova, H.V., Shulko, O.P., Demchenko, A.A. Effects of selenium compounds and toxicant action on oxidative biomarkers in quails. Ukrainian Journal of Ecology, 2020, 10(2), 232–239. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, досліджено інтенсивність ліпопероксидації у нирках перепелів та підготовлено матеріали до друку).*

7. **Tsekhmistrenko O.S.**, Bityutskyy V.S., Tsekhmistrenko S.I., Kharchishin V.M., Melnichenko O.M., Rozputnyy O.I., Malina V.V., Prysiashniuk N.M., Melnichenko Y.O., Vered P.I., Shulko O.P., L.S. Onyshchenko L.S. Nanotechnologies and environment: A review of pros and cons. Ukrainian Journal of Ecology, 2020, 10(3), 162–172. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та підготовлено матеріали до друку).*

8. Bityutsky V.S., Tsekhmistrenko S.I., **Tsekhmistrenko O.S.**, Tymoshok N.O., Spivak M.Ya. Regulation of redox processes in biological systems with the participation of the Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway, biogenic selenium nanoparticles as Nrf2 activators. Regulatory Mechanisms in Biosystems, 2020, 11(4), 483–493. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та підготовлено матеріали до друку).*

Статті у наукових фахових виданнях України

9. Цехмістренко С.І., **Цехмістренко О.С.**, Яремчук Т.С. Застосування Селену у процесі вирощування перепелів. Вісник Білоцерківського аграр. ун-ту: Зб. наук. праць, 2009, 2(68), 105–110. *(Здобувачем проведено експеримент, узагальнено отримані дані результатів дослідження та підготовлено матеріали до друку).*

10. Цехмістренко С.І., **Цехмістренко О.С.**, Поліщук В.М. Вплив різних форм селену на показники пероксидного окиснення ліпідів у нирках перепелів. Вісник Білоцерківського аграр. ун-ту: Зб. наук. праць, 2010, 6 (79), 142–145. *(Здобувачем проведено експеримент, узагальнено отримані дані результатів дослідження та підготовлено матеріали до друку).*

11. Цехмістренко С.І., Поліщук В.М., **Цехмістренко О.С.**, Бородай В.П. Вплив біогенних стимуляторів на інтенсивність пероксидного окиснення в організмі птиці. Сучасне птахівництво, 2011, 3(100), 15–17. *(Здобувачем проведено експеримент, відібрано органи та проведено біохімічне дослідження, узагальнено отримані дані результатів дослідження та підготовлено матеріали до друку).*

12. Цехмістренко С.І., **Цехмістренко О.С.**, Поліщук В.М. Динаміка пероксидного окиснення ліпідів у нирках перепелів породи фараон за використання

препаратів Селену. Сучасне птахівництво, 2011, 11–12, 15–18. *(Здобувачем проведено експеримент, відібрано органи та проведено біохімічне дослідження, узагальнено отримані дані результатів дослідження та підготовлено матеріали до друку).*

13. **Цехмістренко О.С.** Показники ліпідного обміну в організмі перепелів. Вісник Білоцерківського держ. аграр. ун-ту, 2011, 5(82). 23–27. *(Здобувачем проведено експеримент, відібрано органи та проведено біохімічне дослідження, узагальнено отримані дані результатів дослідження та підготовлено матеріали до друку).*

14. Цехмістренко С.І., **Цехмістренко О.С.** Вплив органічного селену на обмінні процеси в організмі перепелів. Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин та ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок, 2012, 13(1–2), 171–175. *(Здобувачем проведено експеримент, відібрано органи та проведено біохімічне дослідження, узагальнено отримані дані результатів дослідження та підготовлено матеріали до друку).*

15. Пономаренко Н.В., Цехмістренко С.І., **Цехмістренко О.С.**, Поліщук В.М., Яремчук Т.С. Вплив насіння амаранту на організм за умов експериментального стресу. Вісник аграрної науки Причорномор'я, 2012, 70, 2(2), 121–125. *(Дисертантка виконала дослідження, провела аналіз одержаних даних та брала участь у підготовці статті).*

16. **Цехмістренко О.С.**, Цехмістренко С.І., Девеча І.О., Пономаренко Н.В., Поліщук В.М., Яремчук Т.С. Вплив Сел-Плексу на ліпопероксидацію в організмі птиці. Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва: Зб. наук. праць, 2013, 9(103), 16–19. *(Дисертантка виконала дослідження, провела аналіз одержаних даних та брала участь у підготовці статті).*

17. **Tsekhmistrenko O.** Lipid peroxidation in poultry organism. Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва. Зб. наук. праць, 2014, 1, 73–76. *(Здобувачем проведено експеримент, відібрано органи та проведено біохімічне дослідження, узагальнено отримані дані результатів дослідження та підготовлено матеріали до друку).*

18. Bityutsky V.S., **Tsekhmistrenko O.S.**, Spyvac M.Y., Tsekhmistrenko S.I., Shadura U.M. Perspectives of cerium nanoparticles use in agriculture. The Animal Biology, 2017, 19(3), 9–18. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та підготовлено до друку).*

19. Пономаренко Н.В., Цехмістренко С.І., **Цехмістренко О.С.**, Поліщук В.М., Поліщук С.А. Вплив біологічно активних речовин амаранту на склад ліпідів в організмі перепелів. Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва: Зб. наук. праць, 2018, 2(145), 46–53. *(Дисертантка брала участь у проведенні дослідження, провела аналіз одержаних даних).*

20. **Цехмістренко О.С.**, Бітюцький В.С., Цехмістренко С.І., Мельниченко О.М., Тимошок Н.О., Співак М.Я. Використання наночастинок металів та неметалів у птахівництві. Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва. Зб. наук. праць, 2019, 2, 113–130. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та підготовлено матеріали до друку).*

21. Bityutsky V.S., Tsekhmistrenko S.I., **Tsekhmistrenko O.S.**, Oleshko O.A., Heiko L.M. Influence of selenium on redox processes, selenoprotein metabolism and antioxidant status of aquaculture facilities. Таврійський науковий вісник, 2020, 114, 231–240. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, підготовлено матеріали до друку та здійснено переклад на англійську мову).*

22. Iqbal, A., Qudoos, A., Bayram, İ., Tytariova, O., **Tsekhmistrenko, O.**, Slomchynskiy, M., Babenko, S. Enhancing immunity level by using phytogenic feed

additives in animal diets. *Animal Husbandry Products Production and Processing*, 2020, 2(158), 21–27. *(Здобувачем проведено частина експериментальної роботи).*

23. **Tsekhmistrenko O. S.**, Bityutsky V. S., Tsekhmistrenko S. I., Spivak M. Y. Influence of cerium dioxide nanoparticles on biochemical indicators in the organism of broiler chicken. *Veterinary science, technologies of animal husbandry and nature management*, 2020. 6, 112–117. *(Здобувачем проведено експеримент, узагальнено отримані дані результатів дослідження та підготовлено матеріали до друку).*

24. **Tsekhmistrenko O.S.**, Bityutsky V.S., Tsekhmistrenko S.I., Kharchyshyn V.M., Tymoshok N.O., Spivak M.Ya. (2020). Efficiency of application of inorganic and nanopreparations of selenium and probiotics for growing young quails. *Theoretical and Applied Veterinary Medicine*, 2020, 8(3), 206–212. *(Здобувачем проведено експеримент, узагальнено отримані дані результатів дослідження та підготовлено матеріали до друку).*

25. **Цехмістренко О.С.** Біологічні методи синтезу наночастинок селену, їх характеристики та властивості. *Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва: Зб. наук. праць*, 2020, 2(158), 6–20.

Статті у зарубіжних виданнях

26. **Цехмістренко О.С.** Перекисное окисление липидов в организме птицы. *Аграрная наука – сельскому хозяйству. Сб. статей, Кн. 3. Барнаул*, 2014, 220–222. *(Здобувачем проведено експеримент, відібрано органи та проведено біохімічне дослідження, узагальнено отримані дані результатів дослідження та підготовлено матеріали до друку).*

27. **Цехмістренко О.С.** Онтогенетические особенности функционирования антиоксидантной системы перепелов. *Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства. Часть 2. Горки, БГСХА*, 2016, 335–339. *(Здобувачем проведено експеримент, відібрано органи та проведено біохімічне дослідження, узагальнено отримані дані результатів дослідження та підготовлено матеріали до друку).*

28. **Цехмістренко О.С.**, Цехмістренко С.И., Пономаренко Н.В., Полищук В.Н., Полищук С.А. Окисление липидов в организме перепелов при введении препаратов Селена. *Инновации и современные технологии в производстве и переработке сельскохозяйственной продукции. Ставрополь*, 2016, 648–653. *(Здобувачем проведено експеримент, відібраний матеріал та проведено біохімічне дослідження, узагальнено отримані дані результатів дослідження та підготовлено матеріали до друку).*

29. Tytariova, O., Iqbal, A., Dyachenko, L., Bomko, V., **Tsekhmistrenko, O.**, Cherniavskiy, O., ... & Bayram, İ. (2020). Investigation the Effect of Different Levels of Dry Sugar Beet Pulp mixed Concentrate Feeds on Cadmium Levels in Rabbit Slaughter Products. *Kocatepe Veteriner Dergisi*, 13(2), 98–103. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та підготовлено матеріали до друку).*

Технічні умови

30. Демченко О.А., Співак М.Я., Жолобак Н.М., Щербаков О.Б., Іванов О.Б., Мельниченко О.М., Бітюцький В.С., Зоценко В.М., Тимошок О.Н., Величко В.О., Цехмістренко С.І., Мельниченко Ю.О., Харчишин В.М., Олешко О.А., **Цехмістренко О.С.**, Веред П.І. Добавка кормова “Наноцерій”. *Технічні умови ТУ У 10.9-2960512097-003:2013*. *(Здобувачем проведено відбір матеріалу для дослідження, виконано експериментальну частину щодо встановлення продуктів обміну та активності ферментів, підготовлено матеріали для патентування).*

31. Демченко О.А., Співак М.Я., Лазаренко Л.М., Тимошок О.Н., Мельниченко О.М., Бітюцький В.С., Цехмістренко С.І., Зоценко В.М., Бабенко Л.П.,

Мокрозуб В.В., Музика В.П., Мельниченко Ю.О., Харчишин В.М., **Цехмістренко О.С.**, Олешко О.А., Веред П.І. Добавка кормова “Лактокас”. Технічні умови ТУ У 10.9-2960512097-001:2013. *(Здобувачем виконано частину експериментальних досліджень, підготовлено матеріали для патентування).*

32. Співак М.Я., Мельниченко О.М., Бітюцький В.С., Лазоренко Л.М., Олешко О.А., Тимошок О.Н., Харчишин В.М., Кривцова Н.В., **Цехмістренко О.С.**, Бабенко Л.П., Мельниченко Ю.О., Демченко О.А. Добавка кормова біологічно активна для сільськогосподарських тварин, птиці та риби. Технічні умови ТУ У 10.9-00493712-001:2017. *(Здобувачем виконано експериментальну частину щодо встановлення продуктів обміну та активності ферментів, підготовлено матеріали для патентування).*

Патенти

33. Цехмістренко С.І., **Цехмістренко О.С.**, Яремчук Т.С. Спосіб підвищення енергетичного обміну та антиоксидантного захисту в організмі перепелів. Патент на корисну модель № 49848, 2010. (2009, 12694). *(Здобувачем підготовлено матеріали для патентування).*

34. Бітюцький В.С., Співак М.Я., **Цехмістренко О.С.**, Шадура Ю.М. Спосіб годівлі курей-несучок. Патент на корисну модель № 118905, 2017. (2017, 160322). *(Здобувачем підготовлено матеріали для патентування).*

35. Бітюцький В.С., Харчишин В.М., Мельниченко О.М., **Цехмістренко С.І.**, Мельниченко Ю.О., Цехмістренко О.С., Веред П.І. Спосіб підвищення продуктивності, конверсії корму та збереження перепелів. Патент на корисну модель № 132654, 2019. *(Здобувачем проведено відбір біологічного матеріалу, виконано експериментальну частину, підготовлено матеріали для патентування).*

36. Бітюцький В.С., Харчишин В.М., Мельниченко О.М., Співак М.Я., Тимошок О.Н., **Цехмістренко О.С.**, Мельниченко Ю.О., Цехмістренко С.І., Олешко О.А. Спосіб ефективного застосування нових форм селену у перепелівництві. Патент на корисну модель № 135635, 2019. *(Здобувачем проведено виконано експериментальне дослідження щодо застосування різних форм селену у перепелівництві та підготовлено матеріали для патентування).*

37. Бітюцький В.С., Харчишин В.М., Мельниченко О.М., Співак М.Я., Тимошок О.Н., Мельниченко Ю.О., **Цехмістренко О.С.**, Олешко О.А. Поліщук В.М. Спосіб інтенсифікації білкового обміну у перепелів. Патент на корисну модель № 135682, 2019. *(Здобувачем проведено експериментальну частину щодо встановлення інтенсивності білкового обміну у перепелів та підготовлено матеріали для патентування).*

38. Спосіб корекції ліпідного обміну у перепелів за участю наноматеріалів: патент на корисну модель № 137453, МПК (2019.01) / Бітюцький В.С., Харчишин В.М., Мельниченко О.М., **Цехмістренко О.С.** та ін. заявл. 22.03.2019 ; опублік. 25.10.2019; бюл. №20. 4 с. *(Здобувачем проведено експериментальну частину щодо встановлення інтенсивності ліпідного обміну у перепелів та підготовлено матеріали для патентування).*

39. Спосіб ефективного вирощування перепелів за використання кормової добавки біотехнологічного походження: патент на корисну модель № 143813, МПК (2019.01) / Бітюцький В.С., Харчишин В.М., Мельниченко О.М., **Цехмістренко О.С.** та ін. заявл. 16.03.2020; опублік. 10.08.2020; бюл. №11. 4 с. *(Здобувачем проведено експериментальну частину щодо встановлення інтенсивності господарських показників перепелів та підготовлено матеріали для патентування).*

Рекомендації

40. **Цехмістренко О.С.** Рекомендації щодо використання препарату “Наноцерій” у годівлі курчат-бройлерів та курей-несучок. Біла Церква, 2017, 16 с.

41. **Цехмістренко О.С.** Рекомендації по використанню кормової добавки біотехнологічного походження з метою підвищення продуктивності перепелів. Біла Церква, 2020, 18 с.

Навчальні посібники

42. Цехмістренко С.І., Кононський О.І., **Цехмістренко О.С.** Біохімія тварин з основами фізичної і колоїдної хімії. Практикум: Навч. посіб. Біла Церква, 2011, 216 с. *(Здобувачем підготовлено матеріали до друку).*

43. Цехмістренко С.І., **Цехмістренко О.С.** Біохімія м'яса та м'ясопродуктів: Навч. посіб. Біла Церква, 2014, 192 с. *(Здобувачем підготовлено матеріали до друку).*

Матеріали конференцій

44. Цехмістренко С.І., Яремчук Т.С., **Цехмістренко О.С.**, Поліщук В.М., Чубар О.М., Пономаренко Н.В. Енергетичний обмін та антиоксидантний статус тканин птиці. Укр. біохім. журн, 2010, 82(4), 256–257. *(Здобувачем проведені дослідження, підготовлено матеріали до друку).*

45. Кононський О.І., Сенік С.В., **Цехмістренко О.С.**, Єсьман Д.В. Пероксидне окислення ліпідів у перепелів і вплив його на їхню продуктивність. Укр. біохім. журн, 2010, 82(4), 263–264. *(Здобувачем виконано експериментальну частину, підготовлено матеріали до друку).*

46. **Цехмістренко О.С.** Вплив екзогенних антиоксидантів на ліпопероксидацію в організмі птиці за антропогенного навантаження. Фізіолого-біохімічні і технологічні аспекти охорони навколишнього середовища: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф., Мелітополь, 2013, 27–29.

47. Цехмістренко С.І., **Цехмістренко О.С.**, Поліщук В.М., Девеча І.О., Пономаренко Н.В. Антиоксидантний статус органів та тканин птиці різних видів. Фізіолого-біохімічні і технологічні аспекти охорони навколишнього середовища: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф., Мелітополь, 2013, 21–22. *(Дисертантка брала участь у експериментальних дослідженнях, підготовці матеріалів до друку).*

48. Цехмістренко С.І., **Цехмістренко О.С.** Ліпопероксидація в організмі птиці за антропогенного навантаження. Новітні технології виробництва та переробки продукції тваринництва: матеріали держ. наук.-практ. конф., Біла Церква, 19 листоп. 2015 р., 42–43. *(Проведена експериментальна частина, опрацьовані результати).*

49. **Цехмістренко О.С.** Онтогенетичні особливості функціонування антиоксидантної системи в організмі перепелів. Актуальні проблеми біохімії та біотехнології – 2016: Конференція-конкурс молодих учених, Київ, 26–27 трав. 2016 р., 59.

50. Бітюцький В.С., Співак М.Я., **Цехмістренко О.С.**, Шадура Ю.М. Використання сполук церію у тваринництві. Аграрна наука – виробництву: матеріали держ. наук.-практ. конф., Біла Церква, 17 листоп. 2016 р., 84–85. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та підготовлено матеріали до друку).*

51. Бітюцький В.С., **Цехмістренко О.С.** Методи одержання нанокристалічного діоксиду церію та використання його сполук. Новітні технології виробництва та переробки продукції тваринництва: матеріали держ. наук.-практ.

конф. молодих учених, аспірантів і докторантів, Біла Церква, 18 трав. 2017 р., 14–15. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та підготовлено матеріали до друку).*

52. Бітюцький В.С., **Цехмістренко О.С.** Шляхи взаємодії наночасточок діоксиду церію із живими клітинами та біологічними мембранами. Іхтіологія та морфологія – наукова та практична основа рибництва: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., Біла Церква, 24 жовт. 2017 р., 32–33. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та підготовлено матеріали до друку).*

53. Bityutsky V., **Tsekhmistrenko O.**, Tsekhmistrenko S., Kharchyshyn V., Melnychenko Yu. Effects of dietary selenium including probiotics mixture on growth performance, serum biochemical parameters of pharaoh quails. Smart Bio: 2nd International Conference, Kaunas, 03–05 May 2018, 157. *(Дисертанткою здійснено відбір матеріалу, проведено експериментальну частину, підготовлено матеріали для опублікування).*

54. Цехмістренко О.С., **Цехмістренко С.І.**, Горальський Л.П. Вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів у птиці за корекції патологічних станів. Аграрна освіта і наука: досягнення, роль, фактори росту: сучасний розвиток ветеринарної медицини та технологій тваринництва. Інноваційні технології в харчових технологіях: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., Біла Церква, 27–28 верес. 2018 р., 19–22. *(Дисертантка брала участь у експериментальних дослідженнях, готувала матеріали до друку).*

55. Бітюцький В.С. **Цехмістренко О.С.**, Цехмістренко С.І., Харчишин В.М. Використання різних форм церію в аграрному секторі. Аграрна освіта і наука: досягнення, роль, фактори росту: сучасний розвиток ветеринарної медицини та технологій тваринництва. Інноваційні технології в харчових технологіях: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., Біла Церква, 27–28 верес. 2018 р., 38–40. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та підготовлено матеріали до друку).*

56. Бітюцький В.С., Харчишин В.М., **Цехмістренко О.С.**, Цехмістренко С.І., Мельниченко О.М. Вплив різних джерел селену та пробіотиків на продуктивність та біохімічні показники сироватки крові перепелів. Проблеми годівлі тварин в умовах високоінтенсивних технологій виробництва і переробки продукції тваринництва: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., Біла Церква, 1–2 лют. 2019 р., 7–9. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та підготовлено матеріали до друку).*

57. **Цехмістренко О.С.**, Цехмістренко С.І., Бітюцький В.С., Харчишин В.М., Співак М.Я., Тимошок Н.О. Вплив пробіотичних препаратів на біохімічні показники крові та печінки перепелів. Сучасні технології у тваринництві та рибництві: навколишнє середовище – виробництво продукції – екологічні проблеми: матеріали 73-ї Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю, Київ, 3–4 квіт. 2019 р., 229–231. *(Здобувачем здійснено відбір тканин, проведено експериментальну частину, підготовлено матеріали до публікації).*

58. **Цехмістренко О.**, Цехмістренко С., Бітюцький В., Харчишин В., Шулько О. Використання сучасних пробіотиків як інноваційний потенціал для вирішення екологічної безпеки та викликів сталого розвитку. Європейські виміри сталого розвитку: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., Київ, 23–24 квіт. 2019., 72–73. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та підготовлено матеріали до друку).*

59. **Цехмістренко О.С.**, Цехмістренко С.І., Пономаренко Н.В., Поліщук В.М., Селезнєва О.О., Поліщук С.А. Вікові особливості функціонування системи

антиоксидантного захисту птиці. Актуальні проблеми фізіології та біохімії: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., Київ, 28 трав. 2019 р., 60–61. *(Здобувачем здійснено відбір тканин та органів перепелів, проведено експериментальну частину, підготовлено матеріали для публікування).*

60. Тимошок Н.О., Співак М.Я., **Цехмістренко О.С.**, Бітюцький В.С., Цехмістренко С.І. Процеси біологічної трансформації різних форм селену бактеріями. Новітні технології виробництва та переробки продукції тваринництва: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., Біла Церква, 31 жовт. 2019 р., 5–7. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та підготовлено матеріали до друку).*

61. Бітюцький В.С., Мельниченко О.М., Цехмістренко С.І., **Цехмістренко О.С.**, Харчишин В.М., Мельниченко Ю.О., Співак М.Я., Тимошок Н.О. Вплив нових форм селену на продуктивність та обмінні процеси у перепелів. Екологія, охорона навколишнього середовища та збалансоване природокористування: освіта – наука – виробництво: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., Біла Церква, 31 жовт. 2019 р., 36–38. *(Проведена експериментальна частина, опрацьовані результати).*

62. **Tsekhmistrenko O.**, Tsekhmistrenko S., Bityutskyy V. Nanoscale cerium dioxide as a mimetic of antioxidant protection enzymes. Multidisciplinary conference For young researchers, 22 November 2019, 68–71. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та підготовлено матеріали до друку).*

63. **Цехмістренко О.**, Бітюцький В., Цехмістренко С. Вплив селеновмісних пробіотичних препаратів на метаболічні процеси в організмі птиці. Animal welfare in the conditions of global climate change. The 1st International Scientific and Practical Conference, Dnipro, 21–22 April, 2020, 36–38. *(Здобувачем проведено відбір матеріалу для дослідження, виконано експериментальну частину).*

64. **Цехмістренко О.С.**, Бітюцький В.С., Цехмістренко С.І. “Зелені” технології у синтезі наночастинок селену. Шляхи розвитку науки в сучасних кризових умовах: матеріали I Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., Т.2. Дніпро, 28–29 трав. 2020 р., 506–509. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та підготовлено матеріали до друку).*

65. **Цехмістренко О.**, Бітюцький В., Цехмістренко С., Харчишин В. Використання наночастинок селену, синтезованих з використанням “зелених” технологій, у годівлі перепелів. Європейські виміри сталого розвитку: матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф., Київ, 26 черв. 2020 р., 62–63. *(Здобувачем виконано експериментальну частину, підготовлено матеріали до друку).*

66. **Цехмістренко О.С.** Вплив препаратів селену та пробіотика на морфологічні показники інкубаційних яєць курей. Аграрна освіта та наука: досягнення, роль, фактори росту. Сучасний розвиток технологій тваринництва. Інноваційні підходи в харчових технологіях: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., Біла Церква, 30 жовт. 2020 р., 22–23.

67. **Цехмістренко О.С.**, Бітюцький В.С., Цехмістренко С.І. Нанотехнології і навколишнє середовище. Аграрна освіта та наука: досягнення, роль, фактори росту. Екологія, охорона навколишнього середовища та збалансоване природокористування: освіта – наука – виробництво: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., Біла Церква, 30 жовт. 2020 р., 26–29. *(Здобувачем здійснено аналіз літератури, підготовлено матеріали до публікації).*

68. **Tsekhmistrenko, O.**, Tymoshok, N., Bityutsky, V., Lazarenko, L., Kryvtsova, M. Biosynthesis of selenium nanoparticles by lactobacteria and selenium supplementation on japanese quail broilers. XLVIII Fiatal tudósok tudományos konferenciájára, melynek lebonyolítására online formában kerül sor, 2020. 23. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та підготовлено матеріали до друку).*

69. **Tsekhmistrenko, S.I.**, Bityutsky, V.S., **Tsekhmistrenko, O.S.** Markers of oxidative stress in the blood of quails under the influence of selenium nanoparticles. Impact of modernity on science and practice. Abstracts of XVIII International Scientific and Practical Conference. Boston, USA 2020, 177–180. *(Здобувачем проведено експеримент, відібрано органи та проведено біохімічне дослідження, узагальнено отримані дані результатів дослідження та підготовлено матеріали до друку).*

70. **Tsekhmistrenko, O.S.**, Bityutsky, V.S., Tsekhmistrenko, S.I. The influence of probiotics and the complex of biogenic nanoselenium and probiotics on the blood and liver biochemical indicators. Scientific bases of solving of the modern tasks. Abstracts of XIX International Scientific and Practical Conference. Frankfurt am Main, Germany, 2020, 412–415. *(Здобувачем проведено експеримент, проведено біохімічне дослідження, узагальнено отримані дані результатів дослідження та підготовлено матеріали до друку).*

71. **Tsekhmistrenko, O.S.**, Tsekhmistrenko, S.I., Bityutsky, V.S. Biological and physiological role and using of selenium compounds in livestock and poultry. Theoretical and practical foundations of social process management. Abstracts of XVIII International Scientific and Practical Conference. Boston, USA, 2020, 105–110. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та підготовлено матеріали до друку).*

72. **Tsekhmistrenko, O.S.**, Bityutsky, V.S., Tsekhmistrenko, S.I. Influence of selenium compounds on histological indicators of quails in the age aspect. Perspective directions for the development of science and practice. Abstracts of XX International Scientific and Practical Conference. Athens, Greece 2020, 95–98. *(Здобувачем проведено експеримент, відібрано органи та проведено біохімічне дослідження, узагальнено отримані дані результатів дослідження та підготовлено матеріали до друку).*

АНОТАЦІЯ

Цехмістренко О.С. Біотехнологія одержання та використання пробіотиків з наночастинками селену та діоксиду церію у птахівництві. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора сільськогосподарських наук за спеціальністю 03.00.20 – біотехнологія. – Білоцерківський національний аграрний університет, Біла Церква, 2021.

У дисертаційній роботі представлені нові шляхи вирішення проблеми підвищення продуктивності птиці та активації метаболічних процесів у результаті застосування наночастинок металоїдів (Селен) та оксидів металів (діоксид церію), синтезованих методом біонанотехнології. Експериментально обґрунтовано ефективність застосування наночастинок у раціоні з метою корекції функціонування білкового, вуглеводного, ліпідного і мінерального обмінів, стану про/антиоксидантної системи у перепелів, курчат-бройлерів та курей-несучок. З'ясовано оптимальні дози введення наночастинок Селену з пробіотиком та діоксиду церію щодо активації основних показників обмінних процесів в організмі птиці.

Здійснено аналіз використання різних мікроорганізмів-пробіотиків, можливих продуцентів біонаноселену. Як біологічно активну добавку для птиці, що здатна проявляти імуномодулювальні властивості та синтезувати наночастинки можна використовувати ліофільно висушені бактерії *Lactobacillus plantarum* IMB B-7679. Доведено, що досліджувані сполуки, синтезовані методом нанотехнології, підвищують продуктивність птиці через збільшення у крові вмісту загального протеїну, альбуміну, за одночасного зменшення кількості метаболітів. Визначено зростання вмісту поліненасичених жирних кислот. Встановлені виражені антиоксидантні властивості досліджуваних сполук, що підтверджується підвищенням активності антиоксидантних ензимів (супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази) в крові та тканинах птиці. Науково обґрунтовано та експериментально підтверджено, що профілактику оксидативного стресу у птиці можна здійснювати за рахунок уведення їм нанопрепаратів Селену та діоксиду церію. Це сприятиме збільшенню приростів живої маси птиці, поліпшенню яєчної продуктивності та якості яєць та підвищенню збереженості поголів'я.

Ключові слова: Селен, діоксид церію, наночастинки, “зелений синтез”, перепела, кури-несучки, курчата-бройлери, лабораторні шурі, печінка, сироватка крові, збереженість, жива маса.

АННОТАЦИЯ

Цехмистренко О.С. Биотехнология получения и использования пробиотиков с наночастицами Селена и диоксида церия в птицеводстве. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора сельскохозяйственных наук по специальности 03.00.20 – биотехнология. – Белоцерковский национальный аграрный университет, Белая Церковь, 2021.

В диссертационной работе представлено новые пути решения проблемы повышения продуктивности птицы и активации метаболических процессов в результате применения наночастиц металлоидов (Селен) и оксидов металлов (диоксид церия), синтезируемых методом бионанотехнологии. Экспериментально обоснована эффективность использования наночастиц в составе рациона с целью коррекции функционирования белкового, углеводного, липидного и минерального обменов, состояния про/антиоксидантной системы у перепелов, цыплят-бройлеров и кур-несушек. Установлены оптимальные дозы введения наночастиц Селена с пробиотиком и диоксида церия на активацию основных обменных процессов в организме птицы. Проведенный анализ использования различных микроорганизмов-пробиотиков, возможных продуцентов бионаноселена. Как биологически активную добавку для птицы, которая способна проявлять иммуномодулирующие свойства и синтезировать наночастицы, можно использовать лиофильно высушенные бактерии *Lactobacillus plantarum* IMB B-7679. Доказано, что исследуемые соединения, синтезированные методом нанотехнологии, повышают продуктивность птицы через увеличение содержания в крови общего белка, альбумина, при одновременном уменьшении количества метаболитов. Зафиксировано повышение содержания полиненасыщенных жирных кислот. Установлены выраженные антиоксидантные свойства исследуемых

соединений, что подтверждается повышением активности антиоксидантных энзимов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы) в крови и тканях птицы. Научно обосновано и экспериментально подтверждено, что профилактику оксидативного стресса у птицы можно осуществлять за счет введения им нанопрепаратов Селена и диоксида церия. Это будет способствовать увеличению приростов живой массы птицы, улучшению яичной продуктивности и качества яиц, а также повышению сохранности поголовья.

Ключевые слова: Селен, диоксид церия, наночастицы, “зеленый синтез”, перепела, куры-несушки, цыплята-бройлеры, лабораторные крысы, печень, сыворотка крови, сохранность, живая масса.

ANNOTATION

Tsekhmistrenko O. Biotechnology of production and use of probiotics with nanoparticles of selenium and cerium dioxide in poultry. – Manuscript.

Thesis for a Doctor's degree of the agricultural sciences, speciality 03.00.20 – biotechnology. – Bila Tserkva National Agrarian University, Bila Tserkva, 2021.

The dissertation presents new ways to solve the problem of increasing poultry productivity and activation of metabolic processes due to the use of nanoparticles of metalloids (selenium) and metal oxides (cerium dioxide), synthesized by the method of bionanotechnology. The effectiveness of the nanoparticles use in the diet to correct the functioning of protein, carbohydrate, lipid and mineral metabolism, the state of the pro / antioxidant system in quails, broiler chickens and laying hens has been experimentally substantiated. The optimal doses of selenium nanoparticles with probiotic and cerium dioxide for the activation of the main indicators of metabolic processes in the body of poultry are found out. The analysis of the possible use of various microorganisms-probiotics, possible producers of bionanoselenium is done. Lyophilized dried bacteria *Lactobacillus plantarum* IMBB-7679 can be used as a biologically active additive for poultry capable of exhibiting immunomodulatory properties and synthesizing nanoparticles. It is proved that the studied compounds synthesized by nanotechnology increase the productivity of poultry by increasing the total protein in the blood, albumin, while reducing the content of metabolites (uric acid and creatinine). An increase in the content of polyunsaturated fatty acids due to essential: linoleic and linolenic. The expressed antioxidant properties of the studied compounds have been established, which is confirmed by the increased activity of antioxidant enzymes (superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione reductase) in the blood and tissues of poultry.

The results of the study indicate that the use of probiotic (*L. plantarum*) and Selenium preparations (sodium selenite and bionano-Se) in the diet of quails leads to a prevalence of control analogs by 1,7–11,8 % in terms of body weight in the experimental groups. An intense effect on the body weight of quail was carried out by the use of bionanoselen with probiotic. The poultry that received bionano-Se as part of the diet, in terms of absolute body weight gains, reliably prevailed in the control group by 8,8–19,8 % throughout the experiment.

Feeding compound feed with the studied additives while growing quail contributed to an increase in the safety of the poultry population by 3,3 %, 5,0 and 6,6 % in the

experimental groups, the pre-slaughter weight of the 1st head by 4,14 %, 7,59 and 11,83 % and reduced feed costs per 1 kg of body weight gain by 2,32 %, 4,38 and 1,08 %. At the same time, the cost of 1 kg of gutted quail carcasses was lower in the experimental groups by 3,42–6,50 % compared to the control, and the profitability of meat production increased - from 33,45 % to 39,0 %, 41,61 % and 44,88 % respectively.

The introduction of nanodispersed cerium dioxide into the diet of broilers from one day old to 58 days of age at various intervals provides a tendency to a stable increase in the intensity of their growth, while the introduction of the additive with an interval of 14 days has a significant ($p < 0,05$) effect on body weight gain. A rapid method for assessing the quality of meat of broiler chickens with the addition of cerium dioxide nanoparticles showed the non-toxicity of meat under the influence of the applied preparation. The relative biological value of meat was at the level of intact poultry. The effect of cerium dioxide nanoparticles on metabolic processes in broiler chickens has been elucidated. Their introduction increased the blood lipid content of broiler chickens by 24,6–31,3 %, albumin by 16–22 % and reduced the uric acid content to the level of 63–67 % of the control, which indicates the activation of protein metabolism.

It was scientifically substantiated and experimentally confirmed that the prevention of oxidative stress in birds can be carried out by introducing them with nanopreparations of selenium and cerium dioxide. This will increase live weight gain, improve egg productivity and egg quality, and increase livestock safety.

Necessary normative documentation for drugs (Technical conditions, technical specifications, patents, recommendations, etc.) had been developed. The results can be the basis for the development of new tools to increase productivity, obtaining of environmentally friendly products for animals and poultry, as well as to prevent and treat a number of diseases.

Key words: Selenium, cerium dioxide, nanoparticles, "green synthesis", quails, chickens laying hens, broiler chickens, laboratory rats, liver, blood serum, safety, live weight.

Підписано до друку 02.04.2021.

Формат 60×90¹/₁₆. Ум. др. арк. 1,6. Зам. 6326. Тираж 100.

Сектор оперативної поліграфії РВІКВ БНАУ

09117, Біла Церква, Соборна площа 8/1, тел. 33-11-01.