

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ УРОВНЕМ ЭКСПРЕССИИ мРНК ГЕНОВ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ NOTCH И ФАКТОРАМИ АНГИОГЕНЕЗА ANG, VEGFA ПРИ ФИБРОГЕНЕЗЕ ПЕЧЕНИ***Лебедева Е.И., *Щастный А.Т., **Красочко П.А., ***Бабенко А.С.***УО «Витебский ордена Дружбы народов государственный медицинский университет»,
г. Витебск, Республика Беларусь**УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»,
г. Витебск, Республика Беларусь

***УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

*В результате исследования установлено, что фиброз печени с трансформацией в цирроз вызывает изменения взаимосвязей между уровнем экспрессии мРНК генов сигнального пути Notch и факторами ангиогенеза ang, vegfa. Отмечено снижение/исчезновение ряда связей и появление новых. На третьей и пятой неделе эксперимента наблюдали усиления взаимосвязей между генами до сильной ($r=0,74$) по сравнению с контрольной группой (синтез межклеточного вещества с формированием соединительнотканых септ). С седьмой по тринадцатую неделю, когда морфологически выявили процесс трансформации фиброза печени в цирроз, определили связи умеренной силы. На тринадцатой и пятнадцатой неделе на фоне глубоких гистологических изменений печени произошло исчезновение взаимосвязей. При полной перестройке гистоархитектоники паренхимы органа вновь определили связи сильной и средней силы. Необходимо отметить, что ген notch 2 менее активен к установлению взаимосвязей с факторами ангиогенеза. Полученные фундаментальные данные создают предпосылки для разработки таргетных лекарственных средств. **Ключевые слова:** крысы Wistar, фиброгенез печени, гены notch1, notch2, ang, vegfa, корреляционные связи.*

RELATIONSHIP BETWEEN THE EXPRESSION LEVEL OF NOTCH SIGNALING PATHWAY GENES AND ANGIOGENESIS FACTORS ANG AND VEGF IN LIVER FIBROSIS***Lebedeva E.I., *Shchastny A.A., **Krasochko P.A., ***Babenka A.S.**

*Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

**Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine, Vitebsk, Republic of Belarus

***Belarussian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

*It has been established that liver fibrosis with transformation into cirrhosis causes changes in the relationship between the level of mRNA expression of Notch signaling pathway genes and angiogenesis factors ang, vegfa. A decrease/disappearance of a number of links and the appearance of new ones were noted. On the third and fifth weeks of the experiment, the strengthening of the relationships between genes to a strong one ($r=0.74$) was observed in comparison with the control group (synthesis of intercellular substance with the formation of connective tissue septa). From the seventh to the thirteenth week, when the process of transformation of liver fibrosis into cirrhosis was morphologically revealed, connections of moderate strength were determined. At the thirteenth and fifteenth week, against the background of deep histological changes in the liver, the relationships disappeared. With a complete restructuring of the histoarchitectonics of the parenchyma of the organ, strong and medium strength connections were again determined. It should be noted that the notch 2 gene is less active in establishing relationships with angiogenesis factors. The obtained fundamental data create the prerequisites for the development of targeted drugs. **Keywords:** Wistar rats, liver fibrogenesis, notch1, notch2, ang, vegfa genes, correlations.*

Введение. Научные данные показывают, что процесс образования новых кровеносных сосудов из существующей сосудистой сети (ангиогенез) является одной из наиболее изучаемых тем в мире. Физиологический ангиогенез жизненно необходим при процессах развития, роста, регенерации тканей и органов, а патологический вызывает аномальный рост сосудов и способствует патогенезу различных заболеваний. Изучение молекулярных механизмов ангиогенеза будет иметь решающее значение при разработке эффективных лекарственных средств [1-3].

Фундаментальной проблемой при развитии фиброза печени до сих пор остается понимание клеточно-молекулярных механизмов патологического ангиогенеза. Фиброгенез сопровождается капилляризацией синусоидов, ангиогенезом портальных зон и соединительнотканых септ. Исследователи предполагают, что регуляция ангиогенеза происходит с помощью таких молекул, как VEGF (семейство факторов роста эндотелия сосудов), ANG1 и 2 (ангиогенин 1 и 2), PDGF (фактор роста тромбоцитов), TGF- α (трансформирующий фактор роста α), β FGF (фактор роста фибробластов β) [4-7].

VEGF включает шесть факторов VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, VEGFE и PLGF (плацентарный фактор роста) и является ключевым регулятором ангиогенеза. Мощным стимулятором роста сосудов является VEGFA и его тирозинкиназные рецепторы VEGFR1, VEGFR2. Рецептор VEGFR2 локализован на мембране и в цитоплазме эндотелиоцитов, а VEGF секретируются клетками той ткани, которая нуждается в кровоснабжении [7, 8]. Связывание VEGFA с рецепторами приводит к активации молекулярных каскадов различных сигнальных путей. Одним из них является путь Notch.

Показана, что данный сигнальный путь является ведущим механизмом передачи молекулярных сигналов в эмбриональный и постнатальный периоды при закладке большинства органов, тканей и выполняет важную роль в регуляции эмбрионального ангиогенеза. В печени преимущественно экспрессируются рецепторы Notch 1 и Notch 2 сигнального пути Notch, но их регуляция и функционирование до конца не изучены. Известно, что блокирование передачи сигналов Notch приводит к образованию гиперплазированной и нефункциональной сосудистой сети [9, 10, 11, 12].

Сложные процессы ангиогенеза контролируются системой TIE2/ANG1. ANG1 действует на эндотелиоциты через тирозинкиназные рецепторы TIE1 и TIE2. Секреция рецепторов происходит под действием PDGF, секретируемого перицитами. Факторы ANG1 и 2 менее изучены по сравнению с семейством факторов VEGF [13].

Регуляция патологического ангиогенеза, вероятно, зависит от баланса и взаимосвязей факторов, подавляющих или стимулирующих этапы формирования сосудистой сети. Можно предположить, что патологический ангиогенез при фиброзе печени находится под контролем VEGFA, ANG1 и генов сигнального пути Notch. Исследования в данном направлении не многочисленны, а имеющиеся в настоящее время данные не позволяют сделать конкретных выводов. Вероятно, это связано со слабой изученностью данного сигнального пути Notch в паренхиме печени [14, 15, 16].

Целью настоящей работы было исследование корреляционных взаимосвязей между уровнем экспрессии мРНК генов сигнального пути Notch и факторами ангиогенеза *ang*, *vegfa* при фиброгенезе печени.

Материалы и методы исследований. В эксперименте использовали 117 половозрелых крыс-самцов Wistar весом от 190-210 г. Цирроз печени у животных индуцировали раствором тиацетамида (ТАА), который вводили в желудок с помощью зонда в дозе 200 мг/кг массы тела животного 2 раза в неделю за 3 часа до кормления в течение 17 нед. С использованием генератора случайных чисел животных рандомизировали на 9 групп по 12 особей в каждой (m0 – контрольная, m1 – длительность воздействия ТАА 3 нед., m2 – длительность воздействия ТАА 5 нед., m3 – длительность воздействия ТАА 7 нед., m4 – длительность воздействия ТАА 9 нед., m5 – длительность воздействия ТАА 11 нед., m6 – длительность воздействия ТАА 13 нед., m7 – длительность воздействия ТАА 15 нед., m8 – длительность воздействия ТАА 17 нед.). Опытных крыс выводили из эксперимента декапитацией с применением гильотины в состоянии кратковременного эфирного наркоза через 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 17 нед, а интактных – по окончании эксперимента.

Дизайн эксперимента был одобрен на заседании Комиссии по биоэтике и гуманному обращению с лабораторными животными при учреждении образования «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет» (протокол № 6 от 03.01.2019). Все манипуляции с животными проводили в соответствии с рекомендациями Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях от 18.03.1986, Директиве Совета ЕЭС от 24.11.1986 и рекомендациям FELASA Working Group Report (1994-1996).

Протокол выделения суммарной РНК из исследуемых образцов печени, синтез кДНК на матрице суммарной РНК и проведение полимеразной цепной реакции в режиме реального времени описаны в статье Щастного А.Т. и соавт., 2021 [17].

Для дизайна специфических олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченых зондов использовали данные о последовательностях мРНК генов, депонированных в базе данных NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>). В качестве мишеней были выбраны:

1. *ang*: Ang - ангиогенин, *angio/genin*.
2. *vegfa*: Vegfa - фактор роста эндотелия сосудов A, *vascular endothelial growth factor A*.
3. *notch1*: Notch1 - рецептор notch 1, *notch receptor 1*.
4. *notch2*: Notch2 - рецептор notch 2, *notch receptor 2*.

В случае наличия нескольких вариантов мРНК перед началом дизайна проводили их выравнивание с помощью бесплатного программного пакета Ugene v.33 (UniPro, Россия). Для дизайна использовали консервативные участки последовательности мРНК с соблюдением правила о размещении одного или более олигонуклеотидов в месте соединения 2 разных экзонов.

Первичный дизайн проводили с помощью бесплатного онлайн-приложения Primer3 v. 0.4.0 (<http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0/>). Уникальность и специфичность полученных олигонуклеотидов проверяли с помощью онлайн-сервиса Blast (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>). Анализ наличия стабильных димеров и шпильчатых структур олигонуклеотидов и ампликонов, а также моделирование оптимальных условий ПЦР-РВ осуществляли с помощью бесплатного онлайн-программного пакета mFold (<http://unafold.rna.albany.edu/?q=mfold/DNA-Folding-Form>) и бесплатного онлайн-приложения OligoAnalyser (<https://www.idtdna.com/pages/tools/oligoanalyzer>). Последовательности олигонуклеотидов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Последовательности специфических олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченых зондов

Название олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида, 5' → 3'	Метка, 5'	Метка, 3'
angF	TGCGAAAGTATGATGAGGAGAA		
angR	TGTTGCCATGGATAAAGGTG		
angP	ACCTCGCCCTGCAAAGAGGT	FAM	BHQ1
vegfaF	GCAGATCATGCGGATCAAA		
vegfaR	ATGCTGCAGGAAGCTCATCT		
vegfaP	CCTCACCAAAGCCAGCACAT	FAM	BHQ1
notch1F	GTGTCCCAAAGGCTTCAGC		
notch1R	CGTTCTTGATGGTGTGCT		
notch1P	GGGCACCTGTGCCAGTATGA	FAM	BHQ1
notch2F	CCCTGGTTTCACAGGACCA		
notch2R	TTCAGGCAGGGAGTACTGGA		
notch2P	GTGCCAGATCGACATTGACGAC	FAM	BHQ1
hes1F	GAAAGATAGCTCCCGGCATT		
hes1R	CGGAGGTGCTTCACTGTCAT		
hes1P	CCAAGCTGGAGAAGGCAGACA	FAM	BHQ1

В качестве референсного гена для нормализации данных ПЦР-РВ использовали *hes1*. Уровень мРНК этого гена в предварительном исследовании (данные не приводятся) не показал ответа на экспериментальное воздействие в течение всего периода наблюдений (17 нед.), а вариация уровня его мРНК внутри одного эксперимента от животного к животному варьировала в пределах 1 цикла. При анализе всех значений циклов ПЦР-РВ Cq (Cq – quantitation cycle) также была выявлена вариация гена-мишени *hes1* менее 1 цикла. В связи с этим было принято решение проводить нормализацию данных ПЦР-РВ с использованием в качестве референсного гена – *hes1*.

Для проведения морфологического исследования образцы печени фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина на фосфатном буфере в течение 24 часов. После стандартной проводки и заливки ткани парафином изготавливали срезы толщиной 4 мкм. Срезы печени окрашивали гематоксилином и эозином, а для выявления соединительной ткани – методом Маллори. Степень фиброза оценивали с использованием полуколичественной шкалы Ishak K.G. [18].

Результаты количественных измерений оценивали с использованием программ Statistica 10.0 фирмы StatSoft, IBM SPSS Statistics 23.0, Microsoft Office Excel. В выборках по каждой неделе эксперимента определяли нормальность частотного распределения признака по критерию Шапиро-Уилка. О достоверности различий изучаемых признаков с нормальным частотным распределением судили по t-критерию Стьюдента. При отличии частотного распределения признака от нормального использовали U-критерий Манна-Уитни. Изучение значимости влияния нед эксперимента (стадии фиброза/цирроза) на исследуемые признаки проводили с помощью параметрического однофакторного дисперсионного анализа. Для выявления наличия зависимости и ее силы между изучаемыми признаками использовали непараметрическую ранговую корреляцию Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследований. Морфологический анализ печени опытных животных выявил развитие фиброза с исходом в цирроз. Гистологические изменения паренхимы органа подробно описаны в статье Щастного А.Т. и соавт., 2021 [17].

Так как целью работы было исследование корреляционных взаимосвязей между уровнем экспрессии мРНК генов сигнального пути Notch и факторами ангиогенеза *ang*, *vegfa* при фиброгенезе печени изменения показателей данных генов мы предоставляем в виде графиков однофакторного дисперсионного анализа.

В данном исследовании уровень мРНК генов *vegf* и *ang* изучали в пуле вариантов, т.е. суммарную мРНК каждого из генов-мишеней без разделения на альтернативные варианты сплайсинга. Результаты показали снижение их экспрессии на всех сроках эксперимента (рисунок 1 и рисунок 2). Отмечали небольшие подъемы их уровней, но при этом контрольных показателей они не достигали.

Для генов *notch 1* и *notch 2* сигнального пути Notch характерна другая картина изменения уровня экспрессии. Выявлены падения и подъемы показателей (рисунок 3 и рисунок 4).

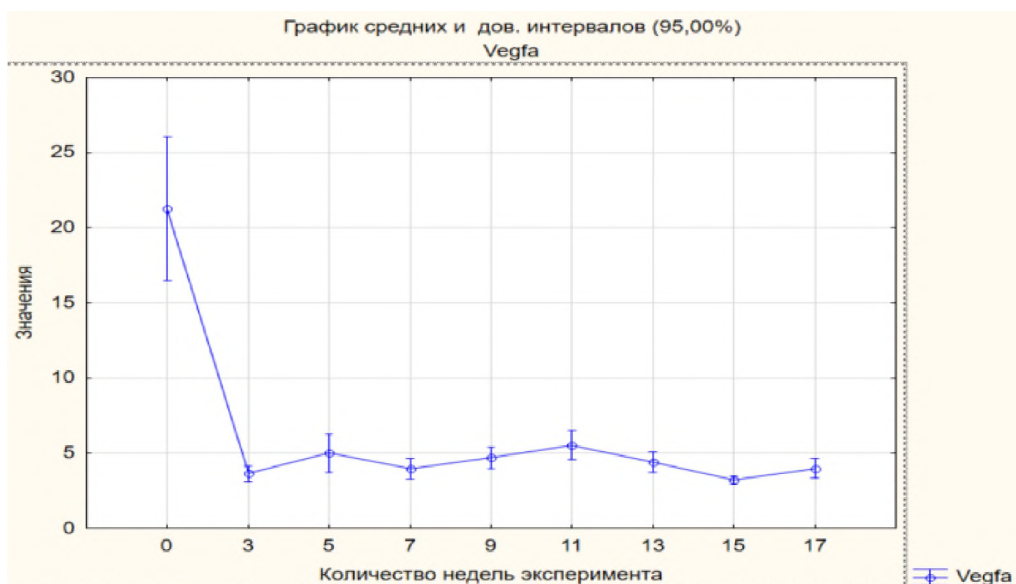


Рисунок 1 – Динамика изменений уровня мРНК гена ang. Представлен график параметрического однофакторного дисперсионного анализа

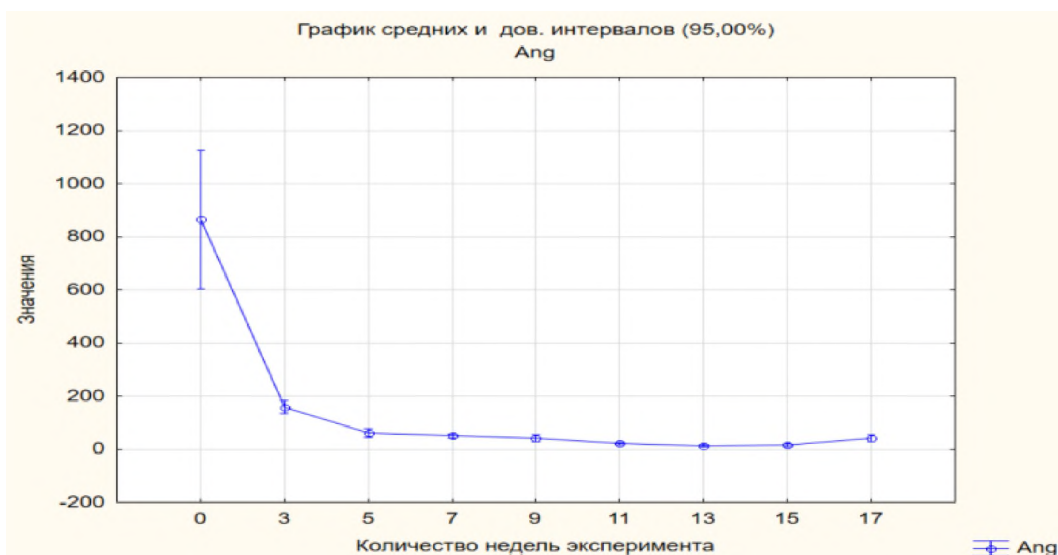


Рисунок 2 – Динамика изменений уровня мРНК гена vegf. Представлен график параметрического однофакторного дисперсионного анализа

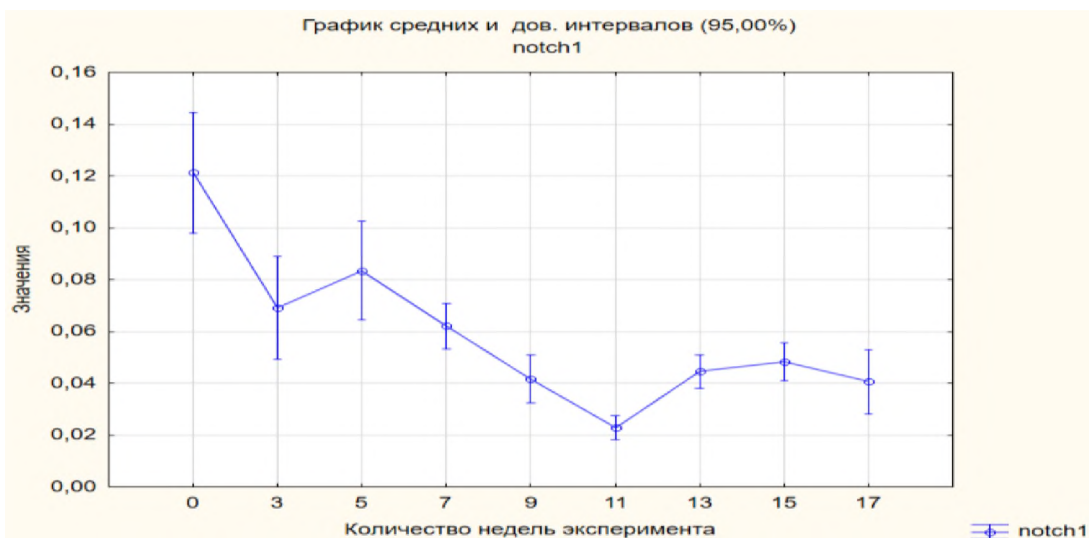


Рисунок 3 – Динамика изменений уровня мРНК гена notch1. Представлен график параметрического однофакторного дисперсионного анализа

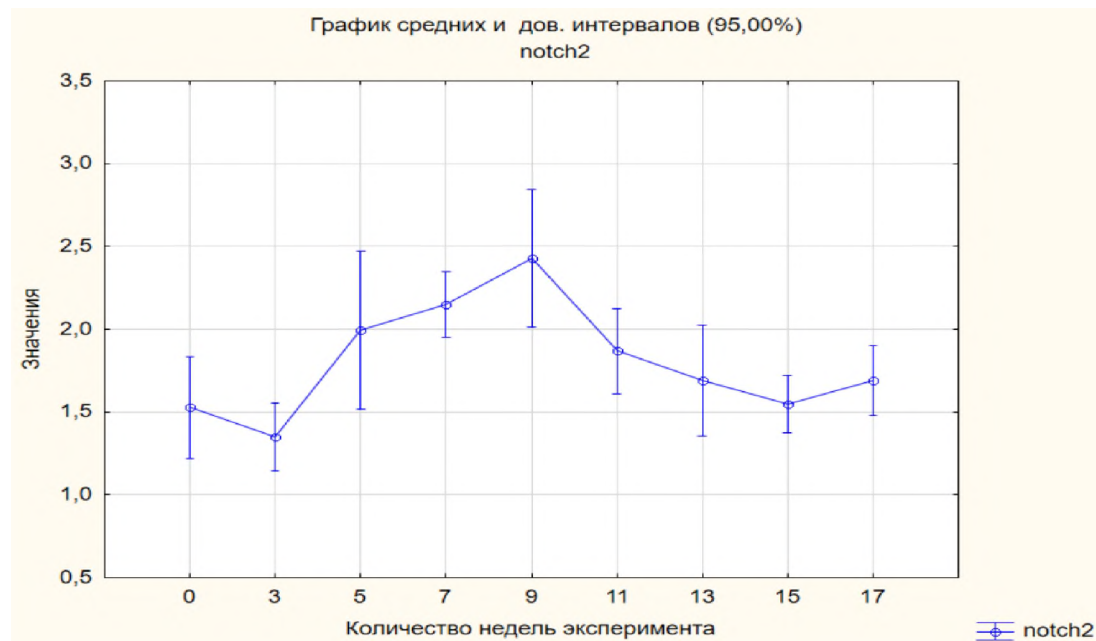


Рисунок 4 – Динамика изменений уровня мРНК гена notch2. Представлен график параметрического однофакторного дисперсионного анализа

Оценку силы связи между изучаемыми параметрами оценивали с использованием следующих коэффициентов общей корреляции [19]:

- более 0,70 – сильная или тесная связь;
- от 0,50 до 0,69 – средняя связь;
- от 0,30 до 0,50 – умеренная связь;
- от 0,20 до 0,29 – слабая связь;
- менее 0,20 – очень слабая связь.

В рамках настоящего исследования между генами мы учитывали только сильную, среднюю и умеренную связи. Все установленные коэффициенты корреляции значимые на уровне $p < 0,05$.

В группе контрольных животных (точка m0) между notch 1 и ang, vegf отмечали среднюю корреляционную связь ($r=0,45$, $r=0,35$ соответственно). При этом между notch 2 и ang, vegf связь отсутствует.

На начальном этапе эксперимента (через 3 нед., точка m1) средние корреляционные связи определили между notch 1 и ang, vegf ($r=0,55$, $r=0,60$ соответственно). Выявили умеренные корреляционные связи ($r=0,33$) между notch 2 и ang. Степень фиброза по шкале Ishak K.G. соответствовала F1.

Через пять недель эксперимента (точка m2) между notch 1 и ang имела тесная связь ($r=0,74$), а между notch 1 и vegf – средняя, $r=0,64$. Обратную умеренную связь наблюдали между notch 2 и ang, $r=-0,37$. Степень фиброза по шкале Ishak K.G. соответствовала F2/F3.

На фоне дальнейшей затравки животных (семь нед эксперимента, точка m3, стадия фиброза F3/F4) выявили умеренные связи только между notch 1 и ang, vegf ($r=0,42$, $r=0,49$ соответственно). Ген notch 2 не проявлял взаимосвязи с ангиогенными факторами.

Через девять нед. эксперимента (точка m4) на уровне процесса трансформации фиброза печени в цирроз определили следующие корреляционные связи: между notch 1 и ang (умеренная, $r=0,42$); между notch 1 и vegf (средняя, $r=0,60$); между notch 2 и ang (средняя, $r=0,56$); между notch 2 и vegf (средняя, $r=0,56$). Степень фиброза по шкале Ishak K.G. соответствовала F4.

В точке m5, что соответствовало одиннадцати нед. Эксперимента, установлены умеренные связи между notch 1 и ang ($r=0,40$), notch 2 и ang ($r=0,38$). Степень фиброза по шкале Ishak K.G. соответствовала F5.

В дальнейшем срок исследования (через тринадцать нед. эксперимента, точка m6, стадия фиброза F5/F6) выявлена средняя корреляционная связь только между notch 1 и ang ($r=0,68$).

На фоне глубоких морфологических изменений печени животных (пятнадцать нед эксперимента, точка m7, стадия фиброза F6, цирроз) корреляционные связи не установлены.

К концу эксперимента (семнадцать нед., точка m8, стадия фиброза F6, цирроз) на фоне полной перестройки гистоархитектоники органа отмечено восстановление корреляционных связей между исследуемыми генами. Тесная связь определялась между notch 1 и ang ($r=0,81$), средняя – между notch 1 и vegf ($r=0,52$), средняя – между notch 2 и ang ($r=0,58$).

В нашем исследовании было установлено, что фиброз печени с трансформацией в цирроз вызывает изменения взаимосвязей между уровнем экспрессии мРНК генов сигнального пути Notch и

факторами ангиогенеза *ang*, *vegfa*. Отмечено снижение/исчезновение ряда связей и появление новых. На третьей и пятой нед. эксперимента наблюдали усиления взаимосвязей между генами до сильной ($r=0,74$) по сравнению с контрольной группой (синтез межклеточного вещества с формированием соединительнотканых септ). С седьмой по тринадцатую нед., когда морфологически выявили процесс трансформации фиброза печени в цирроз, определили связи умеренной силы. На тринадцатой и пятнадцатой нед. на фоне глубоких гистологических изменений печени произошло исчезновение взаимосвязей. При полной перестройке гистоархитектоники паренхимы органа вновь определили связи сильной и средней силы. Необходимо отметить, что ген *notch 2* менее активен к установлению взаимосвязей с факторами ангиогенеза.

Заключение. Полученные данные указывают на изменения взаимосвязей между уровнем экспрессии мРНК генов сигнального пути Notch и факторами ангиогенеза *ang*, *vegfa* при фиброгенезе печени. Полученные фундаментальные исследования создают предпосылки для разработки таргетных лекарственных средств.

Литература. 1. Elpek, G. O. Angiogenesis and liver fibrosis / G. O. Elpek // *World J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 7 (3). – P. 377–91. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i3.377>. 2. Garbuzenko, D. V. Antiangiogenic therapy for portal hypertension in liver cirrhosis: Current progress and perspectives / D. V. Garbuzenko, N. O. Arefyev, E. L. Kazachkov // *World J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 24 (33). – P. 3738–3748. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i33.3738>. 3. Alabi, R. O. Intriguing Roles for Endothelial ADAM10/Notch Signaling in the Development of Organ-Specific Vascular Beds / R. O. Alabi, G. Farber, C. P. Blobel // *Physiol Rev.* – 2018. – Vol. 98 (4). – P. 2025–2061. <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2017>. 4. The endothelium as a driver of liver fibrosis and regeneration / E. Lafoz [et al.] // *Cells.* – 2020. – Vol. 9 (4). – P. 929. <https://doi.org/10.3390/cells9040929>. 5. Curcumol attenuates liver sinusoidal endothelial cell angiogenesis via regulating Glis-PROX1-HIF-1 α in liver fibrosis / X. Yang [et al.] // *Cell Prolif.* – 2020. – Vol. 53 (3). – P. 12762. <https://doi.org/10.1111/cpr.12762>. 6. The roles and mechanisms of Incras in liver fibrosis / Z. He [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21 (4). – P. 1482. <https://doi.org/10.3390/ijms21041482>. 7. Carvedilol may attenuate liver cirrhosis by inhibiting angiogenesis through the VEGF-Src-ERK signaling pathway / Q. Ding [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21 (32). – P. 9566–76. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i32.9566>. 8. Epac1 inhibition ameliorates pathological angiogenesis through coordinated activation of Notch and suppression of VEGF signaling / H. Liu [et al.] // *Sci Adv.* – 2020. – Vol. 6 (1). – P. eaay3566. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aay3566>. 9. Geisler, F. Emerging roles of Notch signaling in liver disease / F. Geisler, M. Strazzabosco // *Hepatology.* – 2015. – Vol. 61 (1). – P. 382–392. <https://doi.org/10.1002/hep.27268>. 10. Notch Signaling in Vascular Endothelial Cells, Angiogenesis, and Tumor Progression: An Update and Prospective / A. Akil [et al.] // *Cell Dev Biol.* – 2021. – Vol. 9. – P. 642352. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.642352>. 11. Blockade of Notch signaling promotes acetaminophen-induced liver injury / L. Jiang [et al.] // *Immunol. Res.* – 2017. – Vol. 65 (3). – P. 739–749. doi: 10.1007/s12026-017-8913-3. 12. Adams, J. M. The Roles of Notch Signaling in Liver Development and Disease / J. M. Adams, H. Jafar-Nejad // *Biomolecules.* – 2019. – Vol. 9 (10). – P. 608. <https://doi.org/10.3390/biom9100608>. 13. An engineered tetra-valent antibody fully activates the Tie2 receptor with comparable potency to its natural ligand angiopoietin-1 / Y. Koya [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11 (1). – P. 14021. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93660-4>. 14. Flk-1/KDR mediates ethanol-stimulated endothelial cell Notch signaling and angiogenic activity / D. Morrow [et al.] // *J. Vasc. Res.* – 2014. – Vol. 51 (4). – P. 315–24. <https://doi.org/10.1159/000367807>. 15. Endothelial Notch activation reshapes the angiocrine of sinusoidal endothelia to aggravate liver fibrosis and blunt regeneration in mice / J. L. Duan [et al.] // *Hepatology.* – 2018. – Vol. 68(2). – P. 677–690. <https://doi.org/10.1002/hep.29834>. 16. VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) and fibrotic lung disease / S. L. Barratt, V. A. Flower, J. D. Pauling, A. B. Millar // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19 (5). – P. 1269. <https://doi.org/10.3390/ijms19051269>. 17. Щастный, А. Т. Роль уровня мРНК генов сигнального пути Notch при индуцированном фиброгенезе печени крысы / А. Т. Щастный, Е. И. Лебедева, А. С. Бабенко // *Вестник ВГМУ.* – 2021. – Vol. 20 (2). – P. 25–37. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.2.25>. 18. Prognostic value of Ishak fibrosis stage: findings from the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial / J. E. Everhart [et al.] // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 51 (2). – P. 585–94. <https://doi.org/10.1002/hep.23315>. 19. Жижин, К. С. *Медицинская статистика: учебное пособие* / К. С. Жижин. – Ростов н/Д: Феникс, 2007. – 160 с.

Поступила в редакцию 01.03.2022.

УДК 636.2.082.35:612.12.015.348:577.112.386

СОСТАВ МИКРОФЛОРЫ РУБЦА У ТЕЛЯТ ПОД ВЛИЯНИЕМ АМИНОКИСЛОТ МЕТИОНИНА И ЦИСТИНА

Нищененко Н.П., Козий В.И., Шмаюн С.С., Порошинская О.А., Стовецкая Л.С., Емельяненко А.А.
Белоцерковский национальный аграрный университет, г. Белая Церковь, Украина

Известно, что микроорганизмы, заселяющие рубец жвачных животных, могут синтезировать достаточное количество микробного белка, который обеспечивает потребности организма в заменимых и незаменимых аминокислотах. Вместе с тем при оценке синтетических возможностей микроорганизмов рубца следует учитывать возраст животных, наличие в рационах как критических, так и лимитирующих аминокислот. Сегодня известно, что для молодняка крупного рогатого скота особенно часто не хватает серосодержащих аминокислот – метионина и цистина. Целью нашей работы было изучить изменения микрофлоры рубца у телят под влиянием аминокислот метионина и цистина. Было установлено, что активность и наличие в рубце телят определенного вида микрофлоры свидетельствует о нормальном течении