

- References.** 1. Cvetnov, E. V. *Primenenie bazovoj i modifitsirovannoj metodik ocenki nejtralnogo balansa degradacii zemel v kontekste izucheniya svyazi degradacii i agroprodukcii* / E. V. Cvetnov, N. A. Marahova // *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 17: Pochvovedenie*. – 2023. – № 2. – S. 106-116. – DOI 10.55959/MSU0137-0944-17-2023-78-2-106-116. 2. Medvedskij, V. A. *Ekologicheskaya obstanovka na krupnyh zhivotnovodcheskih kompleksah* / V. A. Medvedskij, M. A. Makaruk // *Uchenye zapiski uchrezhdeniya obrazovaniya «Vitebskaya ordena «Znak Pocheta» gosudarstvennaya akademiya veterinarnoj mediciny»*. – 2004. – Т. 40, № 2. – S. 37-38. 3. Syrchina, N. V. *Himicheskaya degradaciya zemel pod vozdejstviem othodov zhivotnovodstva* / N. V. Syrchina, L. V. Pilip, T. Ya. Ashihmina // *Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya*. – 2022. – № 3. – S. 219-225. – DOI 10.25750/1995-4301-2022-3-219-225. 4. Pashinskaya, E. S. *Obzor epidemiologicheskikh dannyh po gelmintozam* / E. S. Pashinskaya, V. V. Pobyarzhin, I. S. Sobolevskaya // *Uchenye zapiski uchrezhdeniya obrazovaniya «Vitebskaya ordena «Znak Pocheta» gosudarstvennaya akademiya veterinarnoj mediciny»*. – 2018. – Т. 54, № 1. – S. 30-35. 5. *Adaptaciya priemov biologizacii zemledeliya dlya resheniya problem agrarnogo proizvodstva* / A. A. Korovin [i dr.] // *Agrarnyj vestnik Severnogo Kavkaza*. – 2023. – № 3 (51). – S. 41-46. – DOI 10.31279/2222-9345-2023-14-51-41-46. 6. *Resursosberezenie kak osnova formirovaniya innovacionnoj infrastruktury Rossii* / V. R. Smirnova [i dr.] // *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Ekonomika*. – 2022. – № 60. – S. 302-314. – DOI 10.17223/19988648/60/18. 7. *Bioremediation, biostimulation, and bioaugmentation: a review* / G. O. Adams [et al.] // *Int J Environ Bioremediation Biodegrad*. – 2015. – Vol. 3. – P. 28-39. 8. *Opyt primeneniya stokov i navoza KRS v Belgorodskoj oblasti* / E. G. Kotlyarova, E. V. Kovaleva, O. S. Kuzmina // *Agrarnyj nauchnyj zhurnal*. – 2023. – № 3. – S. 35-43. – DOI 10.28983/asj.y2023i3pp35-43. 9. *Doroshenko, E. A. Vliyanie zameny mineralnyh udobrenij navozom na vlagouderzhivayushuyu sposobnost pochvy v poluzasushlivom re-gione* / E. A. Doroshenko, Yu. S. Popova // *Tendencii razvitiya nauki i obrazovaniya*. – 2023. – № 104-16. – S. 164-166. – DOI 10.18411/trnio-12-2023-918. 10. *Ekologicheskie aspekty proizvodstva i primeneniya vermikomposta* / T. V. Oliva [i dr.] // *Aktualnye voprosy sel'skohozyajstvennoj biologii*. – 2022. – № 4 (26). – S. 41-46.

Поступила в редакцию 14.06.2024.

DOI 10.52368/2078-0109-2024-60-3-121-130

УДК 576.38:577.215.3: 616.36-004

ТИОАЦЕТАМИД-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ФИБРОЗ И ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ: ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ УРОВНЯМИ мРНК *Nos2*, *Mmp-9*, *Yap1* и микроРНК

*Лебедева Е.И. ORCID ID 0000-0003-1309-4248, *Щастный А.Т. ORCID ID 0000-0003-2796-4240,
Бабенко А.С. ORCID ID 0000-0002-5513-970X, *Зиновкин Д.А. ORCID ID 0000-0002-3808-8832,
***Надыров Э.А. ORCID ID 0000-0002-0896-5611

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
г. Витебск, Республика Беларусь

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

***УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

*Установленные изменения уровней экспрессии и взаимосвязи между уровнями генов *Nos2* и *Mmp-9* в условиях физиологической нормы и на всех стадиях эксперимента ($p < 0,05$), а также между уровнями генов *Yap1* и *Tweak* на всех стадиях фиброза ($p < 0,05$) за исключением стадии полного цирроза с высокой долей вероятности свидетельствуют об участии этих генов в развитии токсического фиброза и цирроза печени. МикроРНК-19a-3p, микроРНК-29b-3p, микроРНК-195-5p, микроРНК-466d, микроРНК-489-3p, микроРНК-495, микроРНК-664-3p, микроРНК-3558-3p связаны с уровнем мРНК *Mmp-9*, *Nos2*, *Yap1* на разных стадиях фиброза и цирроза печени ($p < 0,05$) и, вероятно, данные микроРНК тем или иным путем вовлекаются в данные патологические процессы. **Ключевые слова:** эксперимент, фиброз и цирроз печени, экспрессия мРНК и микроРНК, корреляционный анализ.*

THIOACETAMIDE-INDUCED EXPERIMENTAL FIBROSIS AND CIRRHOSIS OF THE LIVER: CORRELATIONS BETWEEN THE NUMBER mRNA LEVELS of *Nos2*, *Mmp-9*, *Yap1* AND THE microRNA

*Lebedeva E.I., *Shchastnyy A.T., ** Babenka A.S., ***Zinovkin D.A., *** Nadyrov E.A.

*Vitebsk Order of Friendship of Peoples State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

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

***Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

*Established changes in expression levels and relationships between the levels of the *Nos2* and *Mmp-9* genes under physiological conditions and at all stages of the experiment ($p < 0.05$), as well as between the levels of the *Yap1* and *Tweak* genes at all stages of fibrosis ($p < 0.05$) with the exception of the stage of complete cirrhosis, with a high degree of probability indicate the participation of these genes in the development of toxic fibrosis and cirrhosis of the liver. MicroRNA-19a-3p, microRNA-29b-3p, microRNA-195-5p, microRNA-466d, microRNA-489-3p, microRNA-495, microRNA-664-3p, microRNA-3558-3p are associated with *Mmp-9* mRNA levels, *Nos2*, *Yap1* at different stages of liver fibrosis and cirrhosis ($p < 0.05$) and, probably, these microRNAs are involved in these pathological processes in one way or another. **Keywords:** experiment, liver fibrosis and cirrhosis, mRNA and microRNA expression, correlation analysis.*

Введение. В последнее время гены ряда сигнальных путей (Notch, TWEAK/Fn14, Hedgehog, WNT/ β -катенин, Hippo и др.), отдельные гены и микроРНК привлекают внимание исследователей в качестве регуляторов развития хронических заболеваний печени различной этиологии [1].

В ряде работ показано, что экспрессия генов сигнального пути Notch связана с экспрессией генов других сигнальных путей. Предполагается, что ген *Yap1* (входит в сигнальный путь Hippo) является Notch-зависимым геном, он запускает активацию стеллатных клеток. Однако данный механизм и взаимодействие *Yap1* с другими генами до конца не исследованы [2, 3]. Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что ген *Nos2* играет определенную роль в фиброзе и циррозе печени. Молекулярный механизм, с помощью которого *Nos2* способствует прогрессированию фиброза, понятен не до конца. Известно, что индукция экспрессии *Nos2* представляет собой сложный многостадийный процесс [4]. Высокие уровни матриксной металлопротеиназы 9 (ММР-9) связывают со стимуляцией фиброза и ремоделированием внеклеточного матрикса. Несмотря на значительное количество публикаций связь между ростом мРНК *Mmp-9* и прогрессированием фиброза печени изучена не полностью [5]. Гены сигнального пути TWEAK/Fn14 способны индуцировать секрецию профибротических медиаторов, деление фибробластов, ангиогенез и прочие процессы в печени. Данные о связи генов *Notch* и сигнальных путей TWEAK/Fn14 при фиброзе и циррозе печени практически отсутствуют [6]. В настоящее время раскрыть полные патогенетические механизмы влияния микроРНК на экспрессию этих генов, предположительно связанных с фиброзом и циррозом печени пока не удалось [7].

В качестве генов-мишеней были выбраны *Mmp-9*, *Nos2*, *Yap1*, *Notch1*, *Notch2*, *Fn14*, *Tweak*, *Ang*, *Vegfa*. С работой данных генов связано более 100 микроРНК. По данным научной литературы, а также на основании информации, размещенной в открытой онлайн-базе данных miRDB (<https://mirdb.org/>), были отобраны микроРНК-19a-3p, микроРНК-29b-3p, микроРНК-29b-1-5p, микроРНК-34b-5p, микроРНК-125b-5p, микроРНК-130a-5p, микроРНК-195-5p, микроРНК-449a-5p, микроРНК-449c-5p, микроРНК-466d, микроРНК-489-3p, микроРНК-495, микроРНК-664-3p, микроРНК-3085, микроРНК-3558-3p [8]. Критерии включения микроРНК в исследование: связь с функцией гена-мишени; минимальное значение показателя Target Rank; максимальное значение показателя Target Score, что в сумме увеличивает вероятностью того, что ген-мишень является мишенью для микроРНК, на основании алгоритма MirTarget с использованием данных высокопроизводительного секвенирования.

Предполагаем, что выбранные нами гены и микроРНК могут быть связаны между собой и изучение этих взаимосвязей на разных этапах фиброза и цирроза сможет приблизить к пониманию молекулярных механизмов формирования этих патологических процессов.

Цель исследования: выявление взаимосвязи между уровнями экспрессии мРНК *Nos2*, *Mmp-9*, *Yap1* и микроРНК, участвующих в процессе развития фиброза и цирроза печени.

Материалы и методы исследований. Экспериментальная модель. Дизайн исследования был одобрен на заседании Комиссии по биоэтике и гуманному обращению с лабораторными животными при учреждении образования «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет» (протокол № 13 от 31.03.22). Фиброз и цирроз печени у крыс-самцов *Wistar* индуцировали свежеприготовленным раствором тиацетамида (ТАА), который вводили интрагастрально через зонд в дозе 200 мг/кг массы тела 2 раза в неделю в течение 17 недель. Крысы контрольной группы (n=12) получали воду без ТАА в аналогичном объеме. Животных разделили на 8 групп (n=12 в каждой): 3 недели (1-я группа, стадия портального фиброза F1A/F1B), 5 недель (2-я группа, прогрессирующий фиброз F2A/F2B-F3A), 7 недель (3-я группа, прогрессирующий фиброз F2B-F3A/F3B), 9 недель (4-я группа, стадия узловой перестройки паренхимы F3B/F4), 11 недель (5-я группа, стадия узловой перестройки паренхимы F5A/F5B), 13 недель (6-я группа, неполный цирроз F5B/F6), 15 недель (7-я группа, полный цирроз F6), 17 недель (8-я группа, полный цирроз F6) и выводили из эксперимента согласно разделению на группы декапитацией под кратковременным эфирным наркозом.

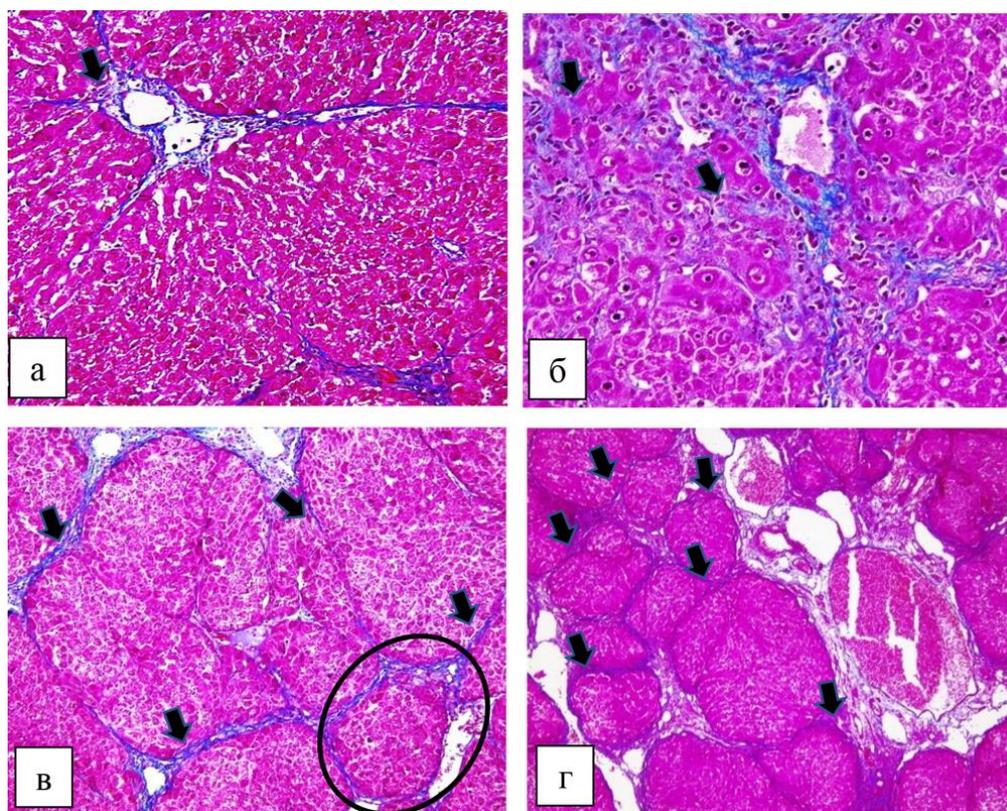
Гистологическое исследование. Для выявления соединительной ткани гистологические препараты срезов печени окрашивали по Маллори. Степень фиброза определяли по разработанной нами модифицированной полуколичественной шкале фиброза печени для оценки прогрессирования и регресса токсического фиброза печени в доклинических исследованиях [9]. Все измерения осуществляли путем микрофотосъемки 10-и случайных неперекрывающихся полей зрения препаратов печени цифровой камерой OLYMPUS XC30 (Япония) на базе микроскопа OLYMPUS BX51 (Япония) при увеличении $\times 200$, $\times 400$ (мкм²).

Оценка уровня мРНК и микроРНК. Уровень экспрессии мРНК генов *Mmp-9*, *Nos2*, *Yap1*, *Notch1*, *Notch2*, *Fn14*, *Tweak*, *Ang*, *Vegfa* проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием флуоресцентно-меченых зондов. Уровень микроРНК-19a-3p, микроРНК-29b-3p, микроРНК-29b-1-5p, микроРНК-34b-5p, микроРНК-125b-5p, микроРНК-130a-5p, микроРНК-195-5p, микроРНК-449a-5p, микроРНК-449c-5p, микроРНК-466d, микроРНК-489-3p, микроРНК-495, микроРНК-664-3p, микроРНК-3085, микроРНК-3558-3p определяли методом ПЦР-РВ с этапом двухконцевой обратной транскрипции. Формирование панели целевых

микроРНК, выделение суммарной РНК и микроРНК, наборы олигонуклеотидных праймеров для проведения реакции обратной транскрипции и ПЦР-РВ, проведения двухконцевой реакции обратной транскрипции, нормализация данных ПЦР-РВ подробно изложены в статьях [8, 10].

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Statistica 10.0 ("StatSoft Inc.", США), IBM SPSS Statistics 23.0 (An IBM Company, 28.0.1, США) и электронных таблиц Microsoft Office Excel ("Microsoft Corp.", США). В выборках по каждой неделе эксперимента определяли нормальность частотного распределения признака по критерию Лиллиефорса. Получали описательные статистики и описывали количественные данные в виде средних и соответствующих доверительных интервалов (М (95% ДИ), медианы и значения 15–85 перцентилей (Me (15%; 85%)). Об уровне статистической значимости различий изучаемых признаков (уровень экспрессии мРНК генов) в группах с нормальным частотным распределением данных судили по *t*-критерию Стьюдента; в случае отличия выборок от нормального частотного распределения использовали U-критерий Манна–Уитни. Для выявления связи между изучаемыми признаками использовали непараметрическую ранговую корреляцию Спирмена (*r*).

Патогистологическая характеристика печени крыс Wistar. В начале эксперимента (3-я неделя) при гистологическом исследовании печени в большинстве полей зрения выявили утолщение и разрастание соединительной ткани вокруг портальных трактов (портальный фиброз, стадия F1A/F1B, рисунок 1а). По прошествии 5-и и 7-и недель определили мостовидный фиброз, что соответствовало стадиям F2A/F2B-F3A и F2B-F3A/F3B. Местами в гистологических препаратах наблюдали перисинусоидный (рисунок 1б), центрлобулярный и диффузный перицеллюлярный фиброз печени. Впоследствии при нарастании интоксикации крыс (9-я неделя) вблизи отдельных портальных трактов происходила узловая перестройка паренхимы с образованием единичных ложных печеночных долек (начальная стадия портального цирроза, стадия фиброза F3B/F4). На следующих этапах 11-я и 13-я недели обнаружили узловую перестройку паренхимы, которая характеризовалась нарушением балочного строения и образованием ложных печеночных разного диаметра и формы (стадии F5A/F5B и F5B-F6 соответственно, рисунок 1в). По завершении эксперимента (15-я и 17-я недели) в печени установили полный цирроз стадия F6 (рисунок 1г).



а – портальный фиброз (стрелка); б – перисинусоидный фиброз (стрелки); в – фиброзные септы (стрелки), ложная печеночная долька (овальная рамка); г – ложные печеночные дольки (стрелки). Окраска по Маллори. Увеличение $\times 100$ (г), $\times 200$ (а, в), $\times 400$ (б)

Рисунок 1 – Гистологические препараты печени крыс через 3 (а), 5 (б), 11 (в), 15 (г) недель после начала эксперимента

Уровень мРНК генов *Mmp-9*, *Nos2*, *Yap1* и корреляционные взаимосвязи между ними и уровнем мРНК *Notch1*, *Notch2*, *Fn14*, *Tweak*, *Ang*, *Vegfa* при экспериментальном фиброзе и циррозе печени. В настоящей работе представлены изменения уровня мРНК генов *Mmp-9*, *Nos2*, *Yap1*. Экспрессия мРНК генов *Notch1*, *Notch2*, *Fn14*, *Tweak*, *Ang*, *Vegfa* опубликованы нами ранее [10]. На начальной стадии фиброза печени крыс (3-я неделя, F1A/F1B) отмечено статистически незначимое изменение относительного уровня мРНК *Nos2* – в пределах 5%, что мы считаем погрешностью (рисунок 2).

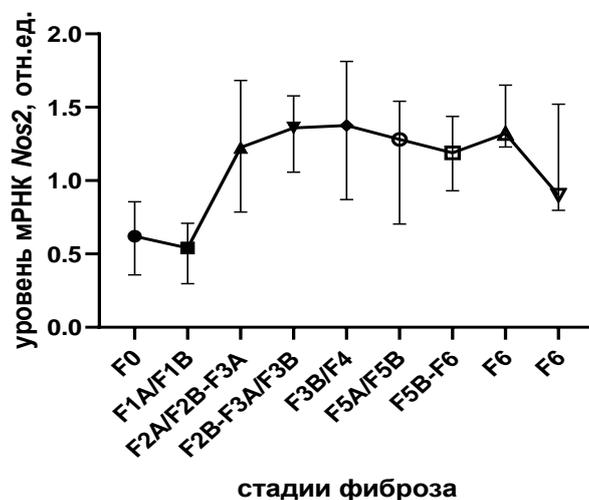


Рисунок 2 – Динамика уровня мРНК гена *Nos2* на различных стадиях фиброза и цирроза печени

Прогрессирование фиброза с 5-й по 9-ю недели эксперимента (стадии F2A/F2B-F3A–F3B/F4) сопровождалось ростом уровня мРНК *Nos2* с пиковым значением в 1,69 раза ($p < 0,001$), превышающим контрольное. Затем наблюдали снижение экспрессии гена-мишени, стремящееся к контрольному показателю.

В таблице 1 представлены корреляционные связи между уровнем мРНК *Nos2* и генами-мишенями на разных этапах эксперимента.

Таблица 1 – Корреляционные взаимосвязи между уровнем мРНК *Nos2* и генами в условиях нормы и на различных стадиях фиброза и цирроза печени

Мишень	Коэффициенты корреляционной взаимосвязи							
	<i>Notch1</i>	<i>Notch2</i>	<i>Tweak</i>	<i>Fn14</i>	<i>Mmp-9</i>	<i>Yap1</i>	<i>Ang</i>	<i>Vegfa</i>
F0 (контроль)								
<i>Nos2</i>	-	0,418*	-	-	0,410*	-	-	-
F1A/F1B (3 недели)								
<i>Nos2</i>	-	0,473**	-	-	0,394*	0,349*	-	-
F2A/F2B-F3A (5 недель)								
<i>Nos2</i>	0,820**	-	-	-	0,769**	-0,374*	-0,565**	-0,404*
F2B-F3A/F3B (7 недель)								
<i>Nos2</i>	0,434*	0,619**	0,381*	-	0,373*	0,452*	-	0,346*
F3B/F4 (9 недель)								
<i>Nos2</i>	0,561**	0,521**	0,354*	-	0,694**	0,456**	0,627**	0,755**
F5A/F5B (11 недель)								
<i>Nos2</i>	-	0,785**	-	0,594**	0,721**	-	0,335*	-
F5B-F6 (13 недель)								
<i>Nos2</i>	-	0,777**	-	0,523**	0,430**	-	-	0,663**
F6 (15 недель)								
<i>Nos2</i>	0,418*	0,823**	-	0,578**	0,356*	-	-	-
F6 (17 недель)								
<i>Nos2</i>	-	0,589**	-	0,541**	0,449**	0,331*	-	0,339*

Примечания: * – статистическая значимость результатов при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$.

На протяжении всего эксперимента уровень мРНК *Nos2* связан прямыми умеренными, средними и сильными корреляционными взаимосвязями с мРНК *Mmp-9*. Гены сигнальных путей Notch

(*Notch1*, *Notch2*) образуют взаимодействия с геном *Nos2* преимущественно попеременно. При этом на 7-й, 9-й (начала узловой перестройки паренхимы печени) и 15-й (стадия цирроза F6) неделях уровень мРНК обоих генов связан с мРНК *Nos2*. Сигнальный путь TWEAK/Fn14 вовлекается в формирование связей только с 7-й недели (F2B-F3A/F3B). Уровень мРНК *Yap1* взаимодействует с *Nos2* обратными и прямыми связями на стадиях прогрессирующего фиброза и в конце эксперимента. Относительный уровень мРНК генов *Ang*, *Vegfa* формирует поочередно обратные и прямые умеренные, средние, сильные корреляционные связи с геном *Nos2* начиная со стадии мостовидного фиброза F2A/F2B-F3A (5-я неделя). На 15-й неделе (цирроз F6) связи теряются.

В печени контрольных крыс выявлен невысокий уровень экспрессии мРНК *Mmp-9* (рисунок 3).

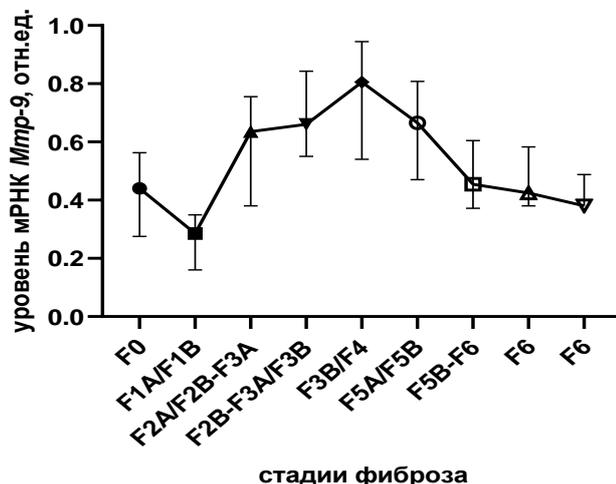


Рисунок 3 – Изменение уровня мРНК гена *Mmp-9* на различных стадиях фиброза и цирроза печени

Интересно отметить, что к 3-й неделе (стадия F1A/F1B) эксперимента на фоне развивающегося фиброза относительный уровень мРНК *Mmp-9* не увеличился, а несколько статистически незначительно снизился по сравнению с контрольным значением. В то же время на сравнительно небольшом промежутке между 5-й и 9-й неделями (стадии F2A/F2B-F3A–F3B/F4) установили рост показателя в 1,84 раза ($p < 0,001$) с последующим снижением до начального уровня. Процесс узловой перестройки паренхимы печени происходил при снижении экспрессии мРНК *Mmp-9*.

Корреляционные связи между уровнем мРНК *Mmp-9* и генами-мишенями представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Корреляционные взаимосвязи между уровнем мРНК *Mmp-9* и генами в условиях нормы и на различных стадиях фиброза и цирроза печени

Мишень	Коэффициенты корреляционной взаимосвязи							
	<i>Notch1</i>	<i>Notch2</i>	<i>Tweak</i>	<i>Fn14</i>	<i>Mmp-9</i>	<i>Yap1</i>	<i>Ang</i>	<i>Vegfa</i>
F0 (контроль)								
<i>Mmp-9</i>	-	0,798**	0,418*	0,367*	0,410*	-	-	-
F1A/F1B (3 недели)								
<i>Mmp-9</i>	-	0,861**	-	-	0,394*	-	-	-
F2A/F2B-F3A (5 недель)								
<i>Mmp-9</i>	-0,456**	0,855**	0,425**	-	0,769**	-0,548**	-0,564**	-
F2B-F3A/F3B (7 недель)								
<i>Mmp-9</i>	0,403*	0,380*	0,426**	0,705**	0,373*	-	-	0,520**
F3B/F4 (9 недель)								
<i>Mmp-9</i>	0,504**	0,470**	-	-	0,694**	0,524**	0,495**	0,679**
F5A/F5B (11 недель)								
<i>Mmp-9</i>	0,779**	-	0,406*	0,540**	0,721**	-	0,356*	0,377*
F5B-F6 (13 недель)								
<i>Mmp-9</i>	-	0,556**	-	0,575**	0,430**	-	-	-
F6 (15 недель)								
<i>Mmp-9</i>	-	0,436**	-	0,649**	0,356*	0,352*	0,341*	-
F6 (17 недель)								
<i>Mmp-9</i>	-	0,373*	-	0,690**	0,449**	-	-	0,473**

Примечания: * – статистическая значимость результатов при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$.

Как видно из таблицы 2, уровень мРНК *Mmp-9* связан с уровнем мРНК генов *Notch1*, *Notch2* сигнального пути Notch с обратными и прямыми умеренными, средними, сильными корреляционными связями в условиях нормы и на протяжении всего эксперимента. С уровнем мРНК *Fn14*, *Tweak* сигнального пути TWEAK/*Fn14* связь не выявлена на 3-й (стадия F1A/F1B) и 9-й (стадия F3B/F4) неделях. Ген *Mmp-9* формирует с *Yap1* обратную и прямые умеренные, средние взаимодействия на 5-й (стадия фиброза F2A/F2B-F3A), 9-й (стадия фиброза F3B/F4) и 15-й (цирроз, F6) неделях. Уровни мРНК генов *Ang*, *Vegfa* устанавливают с *Mmp-9* обратную и прямые умеренные, средние связи со стадии F2A/F2B-F3A (5 недель). Вместе с этим на стадии фиброза F5B-F6 (13 недель) связь не обнаружена.

Относительный уровень мРНК гена *Yap1* был статистически значимо снижен на всех стадиях эксперимента за исключением 5-й недели (стадия F2A/F2B-F3A, рисунок 4).

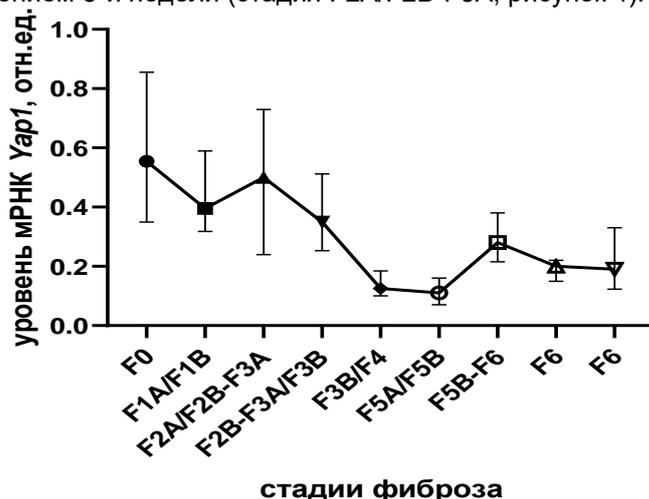


Рисунок 4 – Изменение уровня мРНК гена *Yap1* на различных стадиях фиброза и цирроза печени

Экспрессия мРНК *Yap1* изменялась в пределах от 1,39 ($p < 0,001$, стадия фиброза F1A/F1B, 3-я неделя) до 5,04 раз ($p < 0,001$, стадия фиброза F5A/F5B, 11-я неделя) по сравнению с контрольной точкой. Обращает на себя внимание факт того, что в период с 9-й по 11-ю недели (узловая трансформация паренхимы печени) показатель оставался на одном уровне. Корреляционные связи между уровнем мРНК *Yap1* и мРНК генов отображены в таблице 3.

Таблица 3 – Корреляционные взаимосвязи между уровнем мРНК *Yap1* и генами в условиях нормы и на разных стадиях фиброза и цирроза печени

Мишень	Коэффициенты корреляционной взаимосвязи							
	<i>Notch1</i>	<i>Notch2</i>	<i>Tweak</i>	<i>Fn14</i>	<i>Mmp-9</i>	<i>Yap1</i>	<i>Ang</i>	<i>Vegfa</i>
F0 (контроль)								
<i>Yap1</i>	0,761**	-	0,651**	-	-	-	-	-
F1A/F1B (3 недели)								
<i>Yap1</i>	-	0,473**	0,561**	-	0,349*	-	-0,462**	-
F2A/F2B-F3A (5 недель)								
<i>Yap1</i>	0,738**	-	0,810**	0,511**	-0,374*	-0,548**	0,713**	0,574**
F2B-F3A/F3B (7 недель)								
<i>Yap1</i>	0,608**	-	0,628**	0,353*	0,452*	-	-	-
F3B/F4 (9 недель)								
<i>Yap1</i>	-	0,366*	0,419*	0,429**	0,456**	0,524**	-	-
F5A/F5B (11 недель)								
<i>Yap1</i>	-	-	0,573**	-	-	-	0,443**	0,595**
F5B-F6 (13 недель)								
<i>Yap1</i>	0,457**	-	0,382*	-	-	-	0,744**	-
F6 (15 недель)								
<i>Yap1</i>	-	-	-	0,438**	-	0,352*	-	0,518**
F6 (17 недель)								
<i>Yap1</i>	0,579**	0,488**	0,693**	-	0,331*	-	0,521**	0,482**

Примечания: * – статистическая значимость результатов при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$.

У печени контрольных крыс относительный уровень мРНК *Yap1* взаимосвязан только с уровнем мРНК *Notch1*, *Tweek*. С генами сигнального пути Notch ген *Yap1* не взаимодействует на стадии узловой перестройки паренхимы печени (стадия F5A/F5B, 11-я неделя) и цирроза (F6, 15-я неделя). Прослеживается поочередное включение генов пути Notch в образование связей с уровнем мРНК *Yap1*. Уровень мРНК *Tweek* формирует прямые умеренные, средние, сильные связи с уровнем мРНК *Yap1* на протяжении всего эксперимента за исключением 15-й недели (цирроз, F6), и вместе с этим в этот период формируется взаимодействие с мРНК *Fn14*.

Относительный уровень мРНК *Yap1* устанавливает связи с уровнем мРНК генов *Ang*, *Vegfa* обратную и прямые умеренные, средние, сильные корреляционные связи. На 7-й (стадия фиброза F2B-F3A/F3B) и 9-й (стадия фиброза F3B/F4) неделях зависимость отсутствует.

Уровень микроРНК и корреляционные взаимосвязи между ними и уровнем мРНК *Mmp-9*, *Nos2*, *Yap1* при экспериментальном фиброзе и циррозе печени. На протяжении всего эксперимента уровень микроРНК изменялся по-разному. В целом микроРНК-130a-5p ($p < 0,001$), микроРНК-495 ($p < 0,001$), микроРНК-466d ($p < 0,001$), микроРНК-125b-5p ($p < 0,001$), микроРНК-29b-1-5p ($p < 0,001$) и микроРНК-19a-3p ($p < 0,001$) продемонстрировали увеличение относительного уровня, не превышающее 80% от значений контрольной точки. При этом микроРНК-449a-5p ($p < 0,001$), микроРНК-449c-5p ($p < 0,001$) и микроРНК-29b-3p ($p < 0,001$) характеризовалась изменениями уровня в более широком диапазоне, включающем снижение порядка 40% и рост в пределах 50% по сравнению с контрольной точкой без выраженного однонаправленного вектора на протяжении всех этапов эксперимента. Ряд мишеней показал изменения относительного уровня в 2 и более раза: микроРНК-195-5p ($p < 0,001$), микроРНК-664-3p ($p < 0,001$), микроРНК-489-3p ($p < 0,001$), микроРНК-3085 ($p < 0,001$) и микроРНК-3558-3p ($p < 0,001$) [8].

Оценка корреляционных взаимодействий показала, что уровень мРНК *Nos2* формирует наибольшее количество связей с исследуемыми микроРНК, поэтому мы представляем их в таблице 4. Связи микроРНК с уровнем мРНК *Mmp-9*, *Yap1* описываем в тексте.

Таблица 4 – Корреляционные взаимосвязи между уровнем мРНК *Nos2* и микроРНК в условиях нормы и на разных стадиях фиброза и цирроза печени

Мишень	Коэффициенты корреляционной взаимосвязи между уровнем мРНК <i>Nos2</i> и микроРНК на разных стадиях фиброза и цирроза печени								
	Норма	Прогрессирующий фиброз			Узловая перестройка паренхимы			Цирроз	
	F0	F1A/F1B	F2A/ F2B-F3A	F2B- F3A/ F3B	F3B/F4	F5A/F5B	F5B- F6	F6	F6
микроРНК-19a-3p	-	-0,496**	0,401*	-	-	0,388**	-	-	-
микроРНК-29b-3p	-	-	-	-	0,399*	-0,489**	-	-	0,656**
микроРНК-130a-5p	-	-	-	-	0,494**	-0,426**	-	-	-
микроРНК-195-5p	0,399*	-	0,387*	-	-	-	-	-	-
микроРНК-449a-5p	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,420*
микроРНК-449c-5p	-	-	0,435*	-	0,384*	-	-	-	-0,464**
микроРНК-466d	-	-	0,337**	-	0,431**	-	0,368*	-	-
микроРНК-489-3p	-	0,408*	0,445**	-	-	-	-	-	-
микроРНК-495	0,511**	0,558**	-	-	-	-	-	-	-
микроРНК-664-3p	-	0,766**	-	-	0,422**	--	-	-	-
микроРНК-3085	0,364*	-0,485**	-	-	-	-	-	0,396*	-
микроРНК-3558-3p	-	-	-	-	-0,409**	0,414*	-	-	0,496**

Примечания: * – статистическая значимость результатов при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$.

Как видно из таблицы 4, ни одна из исследуемых микроРНК не образует связи с уровнем мРНК *Nos2* на протяжении всего эксперимента. В условиях нормы с геном-мишенью связаны обратными и прямыми умеренными, средними связями микроРНК-195-5р, микроРНК-449а-5р, микроРНК-489-3р, микроРНК-495, микроРНК-3085. На стадиях прогрессирующего фиброза (3-5 недель) появляются связи с микроРНК-19а-3р, микроРНК-449с-5р, микроРНК-466d, микроРНК-664-3р. Стадия F2В-F3А/F3В (7-я неделя) характеризуется отсутствием корреляционных связей с уровнем микроРНК. В период узловой перестройки паренхимы печени микроРНК-19а-3р, микроРНК-29b-3р, микроРНК-130а-5р, микроРНК-449а-5р, микроРНК-449с-5р, микроРНК-466d, микроРНК-664-3р, микроРНК-3558-3р формируют обратные и прямые умеренные, средние связи с мРНК гена *Nos2*. При полной узловой трансформации печени (15-я неделя, F6) только одна из исследуемых нами микроРНК-3085 связана с геном *Nos2*. Вместе с этим прогрессирующий цирроз сопровождался формированием обратных и прямых умеренных связей с микроРНК-29b-3р, микроРНК-449а-5р, микроРНК-449с-5р, микроРНК-3558-3р.

На стадии фиброза F3В/F4 (9-я неделя) между уровнем мРНК *Mmp-9* и исследуемыми микроРНК связи не выявлены. На всех других стадиях фиброза установлены обратные и прямые умеренные, средние корреляционные взаимодействия между геном-мишенью и микроРНК-19а-3р ($p < 0,01$), микроРНК-130а-5р ($p < 0,01$), микроРНК-195-5р ($p < 0,01$), микроРНК-449а-5р ($p < 0,01$), микроРНК-449с-5р ($p < 0,01$), микроРНК-466d ($p < 0,01$), микроРНК-495 ($p < 0,01$), микроРНК-664-3р ($p < 0,01$), микроРНК-3085 ($p < 0,05$), микроРНК-3558-3р ($p < 0,01$).

В условиях физиологической нормы, на стадиях фиброза (F2В-F3А/F3В – 7-я неделя, F3В/F4 – 9-я неделя, F6 – 15-я неделя) между уровнем мРНК *Yap1* и исследуемыми микроРНК корреляционные связи не обнаружены. На других стадиях фиброза отмечены обратные и прямые умеренные, средние взаимодействия с микроРНК-29b-3р ($p < 0,05$), микроРНК-195-5р ($p < 0,01$), микроРНК-466d ($p < 0,01$), микроРНК-489-3р ($p < 0,01$), микроРНК-495 ($p < 0,01$), микроРНК-664-3р ($p < 0,01$).

Матриксная металлопротеиназа 9 (желатиназа В, MMP-9), секретируемая преимущественно клетками Купфера (КС) вовлекается в фиброгенез печени на всех его стадиях, выполняя ключевую функцию в его прогрессировании. В настоящее время существуют некоторые терапевтические подходы, направленные на MMP-9 как на специфическую мишень. Тем не менее связь между уровнем мРНК MMP-9 и прогрессированием фиброза печени до сих пор до конца не исследована [5]. Индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS/NOS2) вовлекается в патогенез многих заболеваний печени, включая фиброз, и образуется в основном в КС, гепатоцитах. Повреждение печени лабораторных животных четыреххлористым углеродом приводит к росту уровня мРНК *Nos2*. Молекулярно-генетический механизм, с помощью которого *Nos2* способствует прогрессированию фиброза, до конца не понятен [4]. Белок YAP1 (Yes-associated protein, YAP, YAP65) сигнального пути Hippo усиливает синтез КС провоспалительных цитокинов и способствует развитию неалкогольного стеатогепатита. Несмотря на то, что пролиферативная и онкогенная роль YAP1 хорошо изучены, молекулярный механизм передачи сигналов YAP при фиброзе и циррозе остаются в значительной степени неизученными [3].

В рамках настоящей работы мы не оценивали уровень белка MMP-9, NOS2, YAP1 и не можем сказать, какие клетки их синтезируют. Это будет предметом дальнейших исследований. По данным настоящего исследования, относительный уровень мРНК генов *Nos2* и *Mmp-9* был выше контрольной точки до начальной стадии узловой перестройки паренхимы (9 недель, стадия фиброза F3В/F4). Вместе с этим гены *Nos2* и *Mmp-9* связаны между собой как в условиях физиологической нормы, так и на всех стадиях эксперимента. Это может свидетельствовать об их совместном участии в изменении функционального состояния КС, роли в фиброзе и циррозе.

Согласно данным литературы, ген *Yap1*, входящий в состав сигнального пути Hippo (регулирует размер органов путем снижения пролиферации клеток и усиления апоптоза), усиливает синтез КС провоспалительных цитокинов. В недавних исследованиях показано, что ингибирование *Yap1* приводит к обильному синтезу внеклеточного матрикса и развитию фиброза [3]. Мы установили снижение экспрессии мРНК *Yap1* практически на всех этапах эксперимента. Падении уровня мРНК *Yap1* указывает на то, что пока неизвестные факторы, стимулирующие развитие фиброза, оказывают ингибирующее действие на уровень мРНК *Yap1*. Возможно, в рамках настоящего исследования это связано с установленными нами корреляционными взаимодействиями мРНК *Yap1* с мРНК *Nos2* и *Mmp-9* на разных стадиях фиброза и цирроза печени.

Прослеживается поочередное включение генов сигнального пути Notch в формирование связей с генами-мишенями. На стадиях фиброза F2В-F3А/F3В и F3В/F4 (7-я, 9-я недели) гены *Notch1*, *Notch2* взаимодействуют как с *Mmp-9*, так и *Nos2*.

Уровень мРНК *Yap1* формирует связи с мРНК *Tweak* на протяжении всего эксперимента за исключением 15-й недели (цирроз, F6) в отличие от *Mmp-9*, *Nos2*. Возможно, ген *Tweak* сигнального пути TWEAK/Fn14 и *Yap1* выполняют определенную роль в прогрессировании фиброза печени.

Относительный уровень мРНК *Mmp-9*, *Nos2*, *Yap1* формирует корреляционные взаимосвязи с мРНК *Ang*, *Vegfa* в основном с 5-й (стадия фиброза F2A/F2B-F3A) по 11-ю недели (стадия фиброза F5A/F5B) эксперимента. Вероятно, это связано с молекулярными механизмами, которые в настоящее время не изучены.

Исследуемые нами микроРНК коррелируют с уровнем мРНК *Mmp-9*, *Nos2*, *Yap1* на разных стадиях фиброза и цирроза печени. Причем не отмечается какой-либо закономерности в образовании связи, но вместе с этим *Nos2* формирует большое количество взаимодействий с микроРНК. Следует отметить, что 8 микроРНК (микроРНК-19a-3p, микроРНК-29b-3p, микроРНК-195-5p, микроРНК-466d, микроРНК-489-3p, микроРНК-495, микроРНК-664-3p, микроРНК-3558-3p) чаще связаны с уровнем мРНК *Mmp-9*, *Nos2*, *Yap1* на разных стадиях фиброза и цирроза печени. На стадиях F2B-F3A/F3B (7-я неделя) и F3B/F4 (9-я неделя, начало узловой перестройки паренхимы печени) между уровнем мРНК генов и исследуемыми микроРНК связи не выявлены. Вероятно, эти недели можно рассматривать как критический период (точка невозврата к условиям физиологической нормы), на который необходимо обращать особое внимание при проведении фундаментальных и доклинических исследований.

Следует отметить, что печень является уникальным органом, в котором параллельно протекают патологические изменения и процессы регенерации, срабатывают компенсаторно-приспособительные механизмы, происходит смена фенотипа клеток, молекулярного каскада сигнальных путей и отдельных генов, микроРНК и пр. некодирующих РНК. В настоящий момент предоставить полное объяснение установленным взаимодействиям крайне сложно так как в доступной литературе информации по выявлению корреляционных взаимосвязей между уровнем мРНК *Mmp-9*, *Nos2*, *Yap1* и выбранными нами микроРНК практически нет и аналогов данного эксперимента нам не удалось обнаружить.

Заключение. Относительный уровень мРНК генов *Nos2* и *Mmp-9* превышал контрольный показатель до стадии фиброза F3B/F4 (9-я неделя). Гены *Nos2* и *Mmp-9* связаны между собой как в условиях физиологической нормы, так и на всех стадиях эксперимента. Экспрессия мРНК *Yap1* снижена практически на всех этапах эксперимента. Связь уровня мРНК *Yap1* с мРНК *Tweak* сигнального пути TWEAK/Fn14 на всех стадиях фиброза за исключением стадии полного цирроза. Полученные результаты с высокой долей вероятности свидетельствуют об участии этих генов в развитии фиброза и цирроза печени.

Исследуемые нами микроРНК коррелируют с уровнем мРНК *Mmp-9*, *Nos2*, *Yap1* на разных стадиях фиброза и цирроза печени. Причем не отмечается какой-либо закономерности в образовании связи, но вместе с этим *Nos2* формирует большое количество взаимодействий с микроРНК. МикроРНК-19a-3p, микроРНК-29b-3p, микроРНК-195-5p, микроРНК-466d, микроРНК-489-3p, микроРНК-495, микроРНК-664-3p, микроРНК-3558-3p чаще связаны с уровнем мРНК *Mmp-9*, *Nos2*, *Yap1* на разных стадиях фиброза и цирроза печени и, вероятно, данные микроРНК тем или иным путем вовлекаются в процессы фиброза и цирроза.

На стадиях F2B-F3A/F3B (7неделя) и F3B/F4 (9 недель) между уровнем мРНК генов *Mmp-9*, *Nos2*, *Yap1* и исследуемыми микроРНК связи не выявлены. Вероятно, эти недели можно рассматривать как критический период (точка вероятного прогрессирования фиброза в цирроз), что необходимо учитывать, на который следует обращать особое внимание при проведении фундаментальных и доклинических исследований.

Полученные результаты позволяют глубже понять молекулярные механизмы, лежащие в основе фиброза и цирроза печени, и могут быть использованы для дальнейшего изучения взаимодействия путей передачи молекулярных сигналов.

Conclusion. The relative mRNA level of the *Nos2* and *Mmp-9* genes exceeded the control value up to the fibrosis stage F3B/F4 (week 9). The *Nos2* and *Mmp-9* genes are interconnected both under physiological norm conditions and at all stages of the experiment. *Yap1* mRNA expression is reduced at almost all stages of the experiment. The relationship between the *Yap1* mRNA level and the *Tweak* mRNA of the TWEAK/Fn14 signaling pathway at all stages of fibrosis except for the stage of complete cirrhosis. The results obtained with a high degree of probability indicate the participation of these genes in the development of liver fibrosis and cirrhosis.

The microRNAs we studied correlate with the level of mRNA *Mmp-9*, *Nos2*, *Yap1* at different stages of liver fibrosis and cirrhosis. Moreover, no pattern in the formation of the connection is noted, but at the same time *Nos2* forms a large number of interactions with microRNAs. MicroRNA-19a-3p, microRNA-29b-3p, microRNA-195-5p, microRNA-466d, microRNA-489-3p, microRNA-495, microRNA-664-3p, microRNA-3558-3p are more often associated with the level of mRNA *Mmp-9*, *Nos2*, *Yap1* at different stages of liver fibrosis and cirrhosis and, probably, these microRNAs are involved in the processes of fibrosis and cirrhosis in one way or another.

At stages F2B-F3A/F3B (7 weeks) and F3B/F4 (9 weeks) no connections were found between the mRNA level of the *Mmp-9*, *Nos2*, *Yap1* genes and the studied microRNAs. Probably, these weeks can be

considered as a critical period (the point of probable progression of fibrosis to cirrhosis), which must be taken into account and paid special attention to when conducting fundamental and preclinical studies.

The obtained results provide a deeper understanding of the molecular mechanisms underlying liver fibrosis and cirrhosis and can be used to further study the interaction of molecular signaling pathways.

Список литературы. 1. Zhang, D. The molecular mechanisms of liver fibrosis and its potential therapy in application / D. Zhang, Y. Zhang, B. Sun // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, N 20. – P. 12572. - DOI: 10.3390/ijms232012572. 2. Notch3 deficiency attenuates pulmonary fibrosis and impedes lung-function decline / V. Laura [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2021. – Vol. 63, N 4. – P. 465–476. - DOI: 10.1165/rcmb.2020-0516OC. 3. Yes-Associated Protein in Kupffer Cells Enhances the Production of Proinflammatory Cytokines and Promotes the Development of Nonalcoholic Steatohepatitis / K. Song [et al.] // *Hepatology.* – 2022. – Vol. 72, N 1. – P. 72-87. - DOI: 10.1002/hep.30990. 4. Kashfi, K. Macrophage reprogramming and cancer therapeutics: role of iNOS-derived NO / K. Kashfi, J. Kannikal, N. Nath // *Cells.* – 2021. – Vol. 10, N 11. – P. 3194. - DOI: 10.3390/cells10113194. 5. Matrix metalloproteinase-9 inhibition or deletion attenuates portal hypertension in rodents / H. C. Huang [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2021. – Vol. 25, N 21. – P. 10073-10087. - DOI: 10.1111/jcmm.16940. 6. Zhang, Y. TWEAK/Fn14 axis is an important player in fibrosis / Y. Zhang, W. Zeng, Y. Xia // *J. Cell. Physiol.* – 2021. – Vol. 236, N 5. – P. 3304–3316. - Doi: 10.1002/jcp.30089. 7. MicroRNAs: Small molecules with big impacts in liver injury / A. S. Abdel Halim [et al.] // *J Cell Physiol.* – 2023. – Vol. 238, N 1. – P. 32-69. - DOI: 10.1002/jcp.30908. 8. Lebedeva, E. I. The dynamics of microRNAs level associated with pathological venous angiogenesis in experimental toxic liver fibrosis in rats / E. I. Lebedeva, A. S. Babenka, A. T. Shchastniya // *Genes & Cells.* – 2024. – Vol. 19, N 1. – P. 181-199. - DOI.org/10.17816/gc622891. 9. Рекомендации по оценке прогрессирования и регресса токсического фиброза печени в доклинических исследованиях / Е. И. Лебедева [и др.]. - Минск: РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышегесского», 2023. - 8 с. 10. Relationships between Cxcl12, Tweak, Notch1, and Yap mRNA Expression Levels in Molecular Mechanisms of Liver Fibrogenesis / E. I. Lebedeva [et al.] // *Molecular Biology.* – 2024. – Vol. 58(1). – P. 102–111. - Doi.org/10.1134/S0026893324010060.

References. 1. Zhang, D. The molecular mechanisms of liver fibrosis and its potential therapy in application / D. Zhang, Y. Zhang, B. Sun // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, N 20. – P. 12572. - DOI: 10.3390/ijms232012572. 2. Notch3 deficiency attenuates pulmonary fibrosis and impedes lung-function decline / V. Laura [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2021. – Vol. 63, N 4. – P. 465–476. - DOI: 10.1165/rcmb.2020-0516OC. 3. Yes-Associated Protein in Kupffer Cells Enhances the Production of Proinflammatory Cytokines and Promotes the Development of Nonalcoholic Steatohepatitis / K. Song [et al.] // *Hepatology.* – 2022. – Vol. 72, N 1. – P. 72-87. - DOI: 10.1002/hep.30990. 4. Kashfi, K. Macrophage reprogramming and cancer therapeutics: role of iNOS-derived NO / K. Kashfi, J. Kannikal, N. Nath // *Cells.* – 2021. – Vol. 10, N 11. – P. 3194. - DOI: 10.3390/cells10113194. 5. Matrix metalloproteinase-9 inhibition or deletion attenuates portal hypertension in rodents / H. C. Huang [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2021. – Vol. 25, N 21. – P. 10073-10087. - DOI: 10.1111/jcmm.16940. 6. Zhang, Y. TWEAK/Fn14 axis is an important player in fibrosis / Y. Zhang, W. Zeng, Y. Xia // *J. Cell. Physiol.* – 2021. – Vol. 236, N 5. – P. 3304–3316. - DOI: 10.1002/jcp.30089. 7. MicroRNAs: Small molecules with big impacts in liver injury / A. S. Abdel Halim [et al.] // *J Cell Physiol.* – 2023. – Vol. 238, N 1. – P. 32-69. - DOI: 10.1002/jcp.30908. 8. Lebedeva, E. I. The dynamics of microRNAs level associated with pathological venous angiogenesis in experimental toxic liver fibrosis in rats / E. I. Lebedeva, A. S. Babenka, A. T. Shchastniya // *Genes & Cells.* – 2024. – Vol. 19, N 1. – P. 181-199.- DOI.org/10.17816/gc622891. 9. Recommendations for assessing the progression and regression of toxic liver fibrosis in preclinical studies / E. I. Lebedeva [et al.]. - Minsk: "Institute of Experimental Veterinary Medicine named after. S.N. Vyshesl'skogo", 2023. - 8 p. (In Belarus). 10. Relationships between Cxcl12, Tweak, Notch1, and Yap mRNA Expression Levels in Molecular Mechanisms of Liver Fibrogenesis / E. I. Lebedeva [et al.] // *Molecular Biology.* 2024;58(1):102–111. - Doi.org/10.1134/S0026893324010060.

Поступила в редакцию 08.07 2024.

DOI 10.52368/2078-0109-2024-60-3-130-133

УДК 636.5.053:612.015.3:615.356

ЛИПИДНЫЙ СОСТАВ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ МЯСА У ЦЫПЛЯТ-БРОЙЛЕРОВ ПРИ СКАРМЛИВАНИИ ИМ КОНЦЕНТРАТА ВИТАМИНОВ Е И F ИЗ РАПСОВОГО МАСЛА

Сандул П.А. ORCID ID 0000-0002-9203-4122, Соболев Д.Т. ORCID ID 0009-0008-4672-3905

УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», г. Витебск, Республика Беларусь

В мясе птицы, выращенной с применением концентрата витаминов Е и F, повышается уровень эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот и содержится в 2,5 раза больше токоферолов и в 1,5 раза меньше холестерина, его относительная биологическая ценность на 2,4% выше, чем в контроле. **Ключевые слова:** мясо цыплят, полиненасыщенные жирные кислоты, холестерол, токоферолы, концентрат витаминов Е и F из рапсового масла.