

УДК 636.2:618.591.19

Строяновська Л. В.

*аспірантка кафедри гігієни тварин та ветеринарного забезпечення кінологічної служби**Національної поліції України,**Заклад вищої освіти «Подільський державний університет»**Кам'янець-Подільський, Україна**E-mail: liliastroianovska18@gmail.com**ORCID: 0000-0002-1797-996X*

БІОХІМІЧНИЙ ПРОФІЛЬ КРОВІ У ХВОРИХ НА МАСТИТ КОРІВ ЗА ДІЇ ЛІПОСОМАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ

Анотація

Незважаючи на значні знання про етіологію та фізіологію маститу корів, його надзвичайно важко контролювати, що ускладнює лікування. Альтернативою антибіотиків є застосування ліпосомальних препаратів, які володіють антимікробною дією. У статті наведені результати експериментальних досліджень щодо впливу комплексного ліпосомального препарату на основі етилтіосульфанілату на біохімічні параметри крові корів, хворих на субклінічний мастит. Препарат дозою 0,04 мл/кг маси тіла тваринам вводили тричі з інтервалом у 24 години. Для біохімічного дослідження у корів відбирали кров на 1-шу добу (перед введенням препарату), на 3-тю та 7-ту добу після його застосування. Проведені дослідження показали, що запальні процеси молочної залози супроводжувалися зростанням інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів. Зокрема, вміст гідроперекисів ліпідів у хворих корів до введення препарату був на 19,4% ($P < 0,01$) більший, ніж у здорових тварин. Введення тваринам досліджуваного ліпосомального препарату спричинило інгібуєчий вплив на інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів. Про що свідчить відсутність вірогідних змін їх концентрації вже на третю добу після початку лікування. Подібні зміни зареєстровано при дослідженні інтенсивності окисної модифікації протеїнів. Вміст альдегідних і кетонних похідних окисної модифікації протеїнів у хворих корів на початок експерименту достовірно був більший, ніж у здорових тварин на 30% ($P < 0,01$) і 22,9% ($P < 0,01$) відповідно і лише на сьому добу числові значення за даними показниками нормалізувалися. Активність ензимів антиоксидантного захисту (каталази, супероксиддисмутази) та вміст відновленого глутатіону у крові хворих на мастит корів на початку дослідження була також нижче норми. На сьому добу лікування тварин її показники досягнули норми. Отже, комплексний ліпосомальний препарат на основі етилтіосульфанілату нормалізує активність природних механізмів захисту в організмі тварин і рекомендується для лікування хворих на субклінічний мастит корів.

Ключові слова: велика рогата худоба, субклінічний мастит, продукти перекисного окиснення ліпідів, похідні окисної модифікації протеїнів, система антиоксидантного захисту.

Вступ. Мастит, запалення молочної залози, є одним із найпоширеніших захворювань молочних корів у всьому світі. Він відповідальний за приблизно 60–70% усіх протимікробних препаратів, що застосовуються на молочних фермах. Серед захворювань, які впливають на рентабельність тваринництва, мастит вважається основною причиною економічних збитків. Глобальні щорічні втрати оцінюються приблизно в 30 мільярдів євро і викликані значними втратами молока, низькою якістю молока, вибракуванням хронічно інфікованих тварин і випадковими смертями [4, 5, 7].

Будучи багатофакторним захворюванням, сприйнятливість до маститу визначається багатьма факторами, такими як вік, стадія лактації, умови утримання, надій молока та анатомічні особливості молочної залози. Двома основними факторами є імунологічний стан і реактивність молочної залози. Отже, клінічні прояви, а також його подальший перебіг залежать від взаємодії між вродженою стійкістю та адаптивним імунітетом молочної корови та типом, концентрацією та вірулентністю патогенів вим'я [16].

Незважаючи на значні знання про етіологію та фізіологію маститу, його надзвичайно важко контролювати, і приблизно у 20–30% молочних корів діагностують мастит, принаймні один раз під час лактації.

Найбільш частим підходом до лікування є застосування системного або інтрамамарного антибіотика. Проте не слід недооцінювати наслідки повторного застосування антимікробних препаратів. Широке використання антибіотиків та їх присутність у навколишньому середовищі викликає підвищене занепокоєння через підвищення антимікробної резистентності (AMR) і, як наслідок, несприятливі наслідки для здоров'я людей Крім того, загальноприйнятою практикою є використання непридатного для продажу молока від корів, які отримували антибіотики, для випоювання телятам, що несе в собі ризик збільшення фекального виділення бактерій AMR [12].

В науковій літературі постійно оприлюднюються дослідження по використанню ліпосомальних препаратів при лікуванні різних захворювань тварин. Ліпосомальні препарати у своєму складі не містять антибіотиків, сприяють профілактиці рецидиву захворювання, та максимальному відновленню молочної продуктивності корів [8]. Згідно з класифікацією лікарських форм, ліпосомальні препарати відносяться до другого-третього покоління, здатних забезпечувати постачання діючої речовини до тканино-клітинного рівня. На даний час світовою

фармацевтичною промисловістю розроблені, виробляються і виведені на ринок уже понад 30 ліпосомальних препаратів спрямованої дії [14].

Ліпосомальні препарати характеризуються рядом властивостей, які значно підвищують їх біологічну доступність, вони володіють пролонгованою дією, захищають діючі речовини від деградації, сприяють прояву цільової специфічності за рахунок селективного проникнення з крові в тканини, змінюють фармакокінетику препаратів [3].

У крові хворих на мастит корів відбуваються певні зрушення метаболічного гомеостазу. Важливою патогенетичною ланкою в організмі корів при субклінічній формі маститу є дисфункція пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) і, як наслідок, зниження антиоксидантного захисту, що супроводжується інтенсифікацією ПОЛ та інактивацією ензимів енергетичного обміну [9].

Виконані раніше дослідження показали високу ефективність ліпосомального препарату [10]. Тому розробка і використання безпечних комплексних ліпосомальних препаратів для лікування маститу корів, які не будуть містити у своєму складі антибіотиків залишається у сьогоденні актуальним.

Мета роботи. З огляду на це, мета наших досліджень полягала у з'ясуванні впливу комплексного ліпосомального препарату на основі етилтіосульфанілату на метаболічний гомеостаз організму корів, хворих на субклінічний мастит.

Виклад основного матеріалу дослідження. Матеріали і методи. Експериментальні дослідження проведено у фермерському господарстві ТОВ НВА «Перлина Поділля» Хмельницької області на дійних коровах 2–3 лактації, які за принципом аналогів були розділені на контрольну (здорові тварини) та дослідну групи (з ознаками субклінічного маститу) по 5 тварин у кожній. Для визначення субклінічного маститу використовували мастидиновий тест. Коровам дослідної групи тричі з інтервалом 24 години внутрішньом'язово вводили ліпосомальний препарат на основі етилтіосульфанілату дозою 0,04 мл/кг маси тіла тварини (з вмістом ЕТС 1,25%), а тваринам контрольної – еквівалентну дозу натрію хлориду.

Ліпосомальний препарат був виготовлений у лабораторії імунології Інституту біології тварин НААН. Він містить комбінацію субстанцій з антимікробною дією та допоміжних речовин, з таким співвідношенням компонентів на 10 см³ препарату: етилтіосульфанілат 90–110 мг, вітамін А 160–170 Од, вітамін D3 220–230 Од, вітамін Е 0,2–0,4 мг, лецитин 20–30 мг, твін 0,04–0,06 см³, вода для ін'єкцій до 10 см³. Вказану суміш змішували і диспергували на ультразвуковому диспергаторі УЗДН-1 при частоті 22 кГц упродовж 2–3 хвилин до утворення тонкої емульсії [15].

Для біохімічного дослідження у корів відбирали кров на 1-шу добу (перед введенням препарату), на 3-тю та 7-ту добу після його застосування.

Загальний вміст протеїну, вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів (гідроперексидів ліпідів і ТБК-активних продуктів), окисної модифікації протеїнів (альдегідних ОМП370 і кетонів ОМП430 похідних) та активність ензимів антиоксидантного захисту, таких як каталаза, супероксиддисмутаза (СОД), глутатіонпероксидаза визначали за методиками, описаними у довіднику Влізло та ін. [2]. Статистичний обробіток даних здійснено з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel.

Результати та обговорення. Стан імунної системи організму значною мірою залежить від метаболічного гомеостазу організму й ефективності антиоксидантних механізмів захисту. Тканини молочної залози корови в стадії лактації досить часто перебувають в стані порушення гомеостазу, обумовленого накопиченням вільних радикалів. Для маститу, як контагіозного захворювання, характерна інтенсифікація процесів пероксидного окиснення ліпідів та накопичення активних форм кисню, який в окремих випадках виконує функцію захисного механізму в боротьбі з патогенами. З огляду на це, вивчення змін метаболічного гомеостазу організму лактуючих корів, має важливе значення для оцінки їх фізіологічного стану. Надходження токсичних сполук з первинних вогнищ ураження через лімфатичну та кровоносну системи до тканин і органів організму тварин зумовлюють генералізацію ендотоксикозу. Раннє виявлення біохімічних маркерів ендогенної інтоксикації, що накопичуються при патологічних процесах може слугувати прогностичним фактором розвитку захворювання. Для визначення ступеня ендогенної інтоксикації організму зазвичай використовують рівень продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) [1, 6]. Проведені дослідження показали, що запальні процеси молочної залози у корів дослідної групи супроводжувалися зростанням інтенсивності процесів ПОЛ. Ці зміни були виражені більшою мірою за вмістом проміжних продуктів ПОЛ. Зокрема, вміст гідроперексидів ліпідів у плазмі крові корів дослідної групи до введення препарату був на 19,4% ($P < 0,01$) більший, ніж у тварин контрольної групи. Подібні зміни, але менше виражені, зафіксовано при дослідженні вмісту кінцевих продуктів ПОЛ – ТБК-активних продуктів (табл. 1).

Введення тваринам досліджуваного ліпосомального препарату спричиняло інгібуючий вплив на інтенсивність процесів ПОЛ. Про що свідчить відсутність вірогідних змін їх концентрації вже на третю добу після початку лікування. У хворих на мастит корів зафіксовано значне зменшення вмісту гідроперексидів ліпідів на сьому добу на 25,4% ($P < 0,05$).

Введення ліпосомального препарату сприяло зменшенню вмісту ТБК-активних продуктів і гідроперексидів ліпідів у корів дослідної групи, що вказує на його нормалізуючий вплив на інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів.

Таблиця 1. Вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів у плазмі крові корів, ($x \pm SE$); $n = 5$

Показники	Групи тварин	Період дослідження		
		до введення препарату	3-тя доба після початку лікування	7-ма доба після початку лікування
Гідроперекиси ліпідів, од. Е/мл	Контрольна	1,45±0,03		
	Дослідна	1,89±0,01***	1,67±0,02	1,41±0,09°
ТБК-активні продукти, мкмоль/л	Контрольна	6,73±0,21		
	Дослідна	8,73±0,16**	8,01±0,22*	7,05±0,25°

Примітка: ° – $P < 0,01$ — вірогідність у тварин даної групи порівняно з показниками до введення препарату (1-ої доби експерименту); * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$ — різниця вірогідна порівняно до показників контрольної групи.

Таким чином компоненти препарату призводять до послаблення процесів пероксидації ліпідів, а його ліпосомальна форма забезпечує пролонговану дію. Це може бути обумовлено детоксикаційними й антиоксидантними властивостями етилтіосульфатилату й комплексу жиророзчинних вітамінів, що містить досліджуваний препарат. Реакції вказаних сполук з пероксидами ліпідів, ймовірно, відповідальні за їх здатність зменшувати рівень пероксидного окиснення ліпідів.

Подібні зміни зареєстровано при дослідженні інтенсивності окисної модифікації протеїнів (табл. 2).

Таблиця 2. Вміст альдегідних і кетонівих похідних окисної модифікації протеїнів у сироватці крові корів, ($x \pm SE$); $n = 5$

Показники	Групи тварин	Період дослідження		
		до введення препарату	3-тя доба після початку лікування	7-ма доба після початку лікування
Альдегідні похідні окисної модифікації протеїнів	К	20,04±1,04		
	Д	26,05±1,03**	24,53±2,05	22,45±1,96°
Кетоніві похідні окисної модифікації протеїнів	К	31,14±1,02		
	Д	39,05±1,03*	36,5±1,04	30,12±1,05*

Примітка: ° – $P < 0,05$ – вірогідність у тварин даної групи порівняно з показниками до введення препарату (1-ої доби експерименту); * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$ – різниця вірогідна порівняно до показників контрольної групи.

Вміст альдегідних і кетонівих похідних окисної модифікації протеїнів у корів дослідної групи більший, ніж у контрольної на всіх етапах дослідження, крім групи маститних корів після введення ліпосомального препарату на сьому добу. Для цієї групи виявлено достовірне зменшення вмісту кетонівих похідних на 3,3% ($P < 0,05$). Кількість альдегідних похідних окисної модифікації протеїнів на початку дослідження була значно вищою у тварин дослідної групи 30% ($P < 0,01$) і знизилася після введення лікувального препарату на 13,8% ($P < 0,05$).

Пероксидному пошкодженню клітинних структур запобігає антиоксидантна система, яка регулює реакції пероксидації ліпідів у мембранах, контролює вміст активних форм Оксигену, вільних радикалів і кінцевих продуктів обміну речовин. В умовах фізіологічного гомеостазу, реактивні форми Оксигену ефективно нейтралізуються механізмами клітинного захисту – ензиматичними (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза, гемоксидаза-1, редокс-протеїни) або неензиматичними (аскорбінова кислота, токоферол, каротиноїди, глутатіон, Селен) антиоксидантами [13]. Нашими дослідженнями у крові корів, хворих на субклінічний мастит, констатовано тенденцію до зниження активності таких ензимів антиоксидантної системи, як каталаза та супероксиддисмутаза (табл. 3).

Таблиця 3. Активність ензимів антиоксидантного захисту та вміст відновленого глутатіону у крові корів ($x \pm SE$); $n=5$

Показники	Групи тварин	Період дослідження		
		до введення препарату	3-тя доба після початку лікування	7-ма доба після початку лікування
Каталаза, од Е/мл	К	2,21 ± 0,09		
	Д	1,18 ± 0,01	2,07 ± 0,12	2,25 ± 0,04
Супероксиддисмутаза, од. акт. / мл	К	22,18±1,32		
	Д	19,01 ± 1,08	21,1 ± 0,65	23,2 ± 0,15
Глутатіонпероксидаза в еритроцитах, Нм глутатіону/хв х мг білка	К	23,02 ± 0,15		
	Д	21,5 ± 0,12	23,15 ± 0,35	24,2 ± 0,3°

Примітка: ° – $P < 0,05$ – вірогідність у тварин даної групи порівняно з показниками до введення препарату (1-ої доби експерименту).

Натомість парентеральне введення коровам комплексного ліпосомального препарату спричинило підвищення в еритроцитах глутатіонпероксидазної активності на 12,6% ($P < 0,05$). Результати досліджень показали, що захворювання корів на субклінічний мастит призводить до підвищення інтенсивності процесів ПОЛ та ОМП і зниження активності ензимів системи антиоксидантного захисту, що викликає оксидативний стрес. Виявлено реабілітуючий вплив компонентів досліджуваного препарату на активність вказаних систем в організмі корів, хворих на субклінічний мастит.

Клінічне використання ліпосомальних лікарських засобів охоплює різноманітні медичні потреби при лікуванні раку, грибкових та вірусних захворювань, у вакцинах, фотодинамічній очній абляційній терапії та місцевій анальгезії та анестезії [11]. У своїх дослідженнях ми використали ліпосомальний препарат на основі етилтіосульфанілату. Відомо, що ця сполука є синтетичним аналогом природного антибіотика алліцину і характеризується потужними антимікробними, протизапальними, біоцидними, антиоксидантними, імуномодулюючими властивостями.

Висновки. Внутрішньом'язове введення препарату на основі етилтіосульфанілату позитивно вплинуло біохімічні параметри крові корів з діагнозом субклінічний мастит. У крові хворих тварин на сьому добу від введення препарату зафіксовано зменшення вмісту кінцевих і проміжних продуктів пероксидного окиснення ліпідів, а також похідних окисної модифікації протеїнів, виявлено підвищення глутатіонпероксидазної активності в еритроцитах крові порівняно із початковим рівнем, зафіксованим до введення препарату.

Список використаних джерел

1. Брода Н. А., Мудрак Д. І., Віщур О. І. Стан системи антиоксидантного захисту організму тільних корів за умов техногенного навантаження та дії коригуючих чинників. *Біологія тварин*. 2013. Т. 15, № 2. С. 17–23.
2. Влізло В. В., Федорук Р. С., Ратич І. Б. та ін. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник. 2012. Львів. 759 с.
3. Галицька С. М., Нікольський І. С. Біологічні властивості ліпосом та їх практичне використання. *Фізіологічний журнал*. 2008. Т. 54. № 5. С. 99–105.
4. Кравченко О. М. Місце України в світовому виробництві молока. *Зб. наук. пр. Таврійського держ. агротехнологічного університету (економічні науки)*. Мелітополь. 2012. Вип. 2(18). С. 255–261.
5. Мурська С. Д. Моніторинг маститів у корів господарств Львівської та Тернопільської області. *Вісник Сумського аграрного університету*. 2014. Вип. 1(34). С. 207–211.
6. Понкало Л. І. Інтенсивність процесів пероксидного окислення ліпідів та активність глутатіонової системи антиоксидантного захисту у тільних корів та їх телят за дії нових імуноотропних засобів у вигляді ліпосомальної емульсії. *Біологія тварин*. 2012. Т. 14, вип. 1–2. С. 551–556.
7. Собко Г. В., Брода Н. А., Віщур О. І., Куртяк Б. М. Вплив препарату «Антимаст» на стан системи антиоксидантного захисту у корів, хворих на субклінічну форму маститу. *Науковий вісник Львівського НУВМБТ імені С. З. Гжицького*. Львів. 2016. Т. 18. № 1(65). Ч. 1. С. 154–159.
8. Чекман І. С., Савченкова Л. В., Горчакова Н. О. Ліпосомальні форми лікарських засобів: від експерименту до клініки. *Журнал АМН України*. 2006. Т. 12. № 4. С. 653–667.
9. Чепурна В. А., Супрович Т. М., Віщур О. І., Мудрак Д. І. Стан неспецифічної резистентності у хворих на мастит корів за дії ліпосомального препарату. *Науково-технічний бюлетень (ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок) і Інститут біології тварин*. Львів. 2018. Вип. 19, № 2. С. 42–46.
10. Чепурна В. А., Супрович Т. М., Віщур О. І., Коваленко В. Л. Лейкоцитарний та біохімічний профіль крові корів, хворих на клінічний мастит, за дії ліпосомального препарату на основі етилтіосульфанілату. *Ветеринарна біотехнологія*. 2018. Вип. 3 (1). С. 307–311.
11. Bulbake U., Doppalapudi S., Kommineni N., Khan W. Liposomal formulations in clinical use: an updated review. *Pharmaceutics*. 2017. Vol. 9(4). P. 12. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9020012>.
12. Martins S., Martins V.C., Cardoso F.A., Germano J., Rodrigues M., Duarte C., Bexiga R., Cardoso S., Freitas P.P. Biosensors for On-Farm Diagnosis of Mastitis. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2019. № 7:186. doi: 10.3389/fbioe.2019.00186.
13. Mavangira V., Gandy J.C., Zhang C., Ryman V.E., Jones A., Sordillo L.M. Polyunsaturated fatty acids influence differential biosynthesis of oxylipids and other lipid mediators during bovine coliform mastitis. *Journal of Dairy Science*. 2015. Vol. 98(9). P. 6202–6215. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-9570>.
14. Scientific Opinion on taxifolin of rich extract from Dahurian Larch (*Larix gmelinii*). *EFSA Journal*. 2017. Vol. 15. Iss. 2. URL: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2017.4682>.
15. Suprovych T., Stroianovska L., Vishchur O., Havryliak V., Vasylyuk S., Masyuk M., Solovodzinska I., Lubenets. Influence of liposomal thiosulfonate drug on the blood parameters of cows suffering catarrhal mastitis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2023. Vol. 14(2). P. 195–202. doi: 10.15421/022329.
16. Tommasoni C., Fiore E., Lisuzzo A., Gianesella M. Mastitis in Dairy Cattle: On-Farm Diagnostics and Future Perspectives. *Animals*. 2023. № 13. 2538. <https://doi.org/10.3390/ani13152538>.

Stroyanovska L.V.

Postgraduate student of the Department of Animal Hygiene and Veterinary Support of the Dog Training Service
of the National Police of Ukraine,
Higher Educational Institution «Podilskyi State University»
Kamianets-Podilskyi, Ukraine
E-mail: liliastroianovska18@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1797-996X

BIOCHEMICAL PROFILE OF BLOOD IN PATIENTS WITH COW MASTITIS FOR THE EFFECTS OF THE LIPOSOMAL PREPARATION

Abstract

Despite considerable knowledge of the etiology and physiology of bovine mastitis, it is extremely difficult to control, which complicates treatment. An alternative to antibiotics is the use of liposomal preparations that have antimicrobial action. The article presents the results of experimental studies on the effect of a complex liposomal preparation based on ethylthiosulfanylolate on the biochemical parameters of blood of cows with subclinical mastitis. The drug at a dose of 0,04 ml/kg body weight was administered to the animals three times with an interval of 24 hours. For biochemical studies, blood samples were taken from cows on the 1st day (before drug administration), on the 3rd and 7th day after drug administration. The studies showed that inflammatory processes in the mammary gland were accompanied by an increase in the intensity of lipid peroxidation. In particular, the content of lipid hydroperoxides in sick cows before the drug administration was 19,4% ($P < 0,01$) higher than in healthy animals. The administration of the studied liposomal preparation to animals had an inhibitory effect on the intensity of lipid peroxidation processes. This is evidenced by the absence of significant changes in their concentration on the third day after the start of treatment. Similar changes were recorded in the study of the intensity of oxidative modification of proteins. The content of aldehyde and ketone derivatives of oxidative modification of proteins in sick cows at the beginning of the experiment was significantly higher than in healthy animals by 30% ($P < 0,01$) and 22,9% ($P < 0,01$), respectively, and only on the seventh day the numerical values for these indicators were normalized. The activity of antioxidant defense enzymes (catalase, superoxide dismutase) and the content of reduced glutathione in the blood of cows with mastitis at the beginning of the experiment was also below normal. On the seventh day of treatment, its indicators reached normal levels. Thus, a complex liposomal preparation based on ethylthiosulfanylolate normalizes the activity of natural defense mechanisms in the body of animals and is recommended for the treatment of patients with subclinical cow mastitis.

Key words: cattle, subclinical mastitis, lipid peroxidation products, derivatives of oxidative modification of proteins, antioxidant defense system.

References

1. Broda, N.A., Mudrak, D.I., & Vishchur, O.I. (2013). Stan systemy antyoksydantnoho zakhystu orhanizmu tilnykh koriv za umov tekhnogennoho navantazhennia ta dii koryhuiuchykh chynnykiv [The state of the antioxidant defence system of pregnant cows under conditions of technogenic load and the action of corrective factors]. *Biolohtia tvaryn [Animal biology]*. Vol. 15(2). pp. 17–23 [in Ukrainian].
2. Vlizlo, V.V., Fedoruk, R.S., & Ratych, I.B., et al. (2012). Laboratorni metody doslidzhen u biolohtii, tvarynnytstvi ta veterynarii medytsyni : dovidnyk [Laboratory methods of research in biology, animal husbandry and veterinary medicine: a reference book]. Lviv. 759 p. [in Ukrainian].
3. Halytska, S.M., & Nikolskyi, I.S. (2008). Biolohtichni vlastyvoli liposom ta yikh praktychne vykorystannia [Biological properties of liposomes and their practical uses]. *The Physiological Journal [Fiziolohtichni zhurnal]*. Vol. 54(5). pp. 99–105 [in Ukrainian].
4. Kravchenko, O.M. (2012). Mistse Ukrainy v svitovomu vyrobnytstvi moloka [Ukraine's place in global milk production]. Zb. nauk. pr. Tavriiskoho derzh. ahrotekhnolohtichnoho universytetu (ekonomichni nauky) [Collection of scientific papers of Tavria State Agrotechnological University (economic sciences)]. Melitopol. № 2(18). pp. 255–261 [in Ukrainian].
5. Murska, S.D. (2014). Monitorynh mastytiv u koriv hospodarstv Lvivskoi ta Ternopilskoi oblasti [Monitoring of mastitis in cows of farms in Lviv and Ternopil regions]. *Visnyk Sumskoho ahrarynoho universytetu [Bulletin of the Sumy Agrarian University]*. Vol. 1(34). pp. 207–211 [in Ukrainian].
6. Pankalo, L.I. (2012). Intensyvnyist protsesiv peroksydnoho okyslennia lipidiv ta aktyvnist hlutationovoi systemy antyoksydantnoho zakhystu u tilnykh koriv ta yikh teliat za dii novykh imunotropnykh zasobiv u vyhliadi liposomalnoi emulsii [Intensity of lipid peroxidation processes and activity of glutathione antioxidant defense system in pregnant cows and their calves under the influence of new immunotropic agents in the form of liposomal emulsion]. *Biolohtia tvaryn [Animal biology]*. Vol. 14(1–2). pp. 551–556 [in Ukrainian].
7. Sobko, H.V., Broda, N.A., Vishchur, O.I., & Kurtiak, B.M. (2016). Vplyv preparatu «Antymast» na stan systemy antyoksydantnoho zakhystu u koriv, khvorykh na subklinichnu formu mastytu [Effect of “Antimast” on the state of the antioxidant defence system in cows with subclinical mastitis] *Naukovyi visnyk Lvivskoho NUVMBT imeni S.Z. Gzhytskoho [Scientific Bulletin of the Lviv National University of Vocational Education and Training named after S.Z. Gzhytskyi]*. Lviv. Vol. 8. № 1(65). pp. 154–159 [in Ukrainian].
8. Chekman, I.S., Savchenkova, L.V., & Horchakova, N.O. (2006). Liposomalni formy likarskykh zasobiv: vid eksperymentu do kliniky [Liposomal drug formulations: from experiment to clinic]. *Zhurnal AMN Ukrainy [Journal of the Academy of Medical Sciences of Ukraine]*. Vol. 12(4). pp. 653–667 [in Ukrainian].
9. Chepurna, V.A., Suprovych, T.M., Vishchur, O.I., & Mudrak, D.I. (2018). Stan nespetsyfychnoi rezystentnosti u khvorykh na mastyt koriv za dii liposomalnoho preparatu [The state of nonspecific resistance in cows with mastitis under the influence of

liposomal drug]. *Naukovo-tekhnichnyi biuletyn (DNDKI vetpreparativ ta kormovykh dobavok) i Instytut biologii tvaryn. [Scientific and Technical Bulletin (State Research Institute of Veterinary Preparations and Feed Additives) and the Institute of Animal Biology]*. Lviv. Vol. 19(2). pp. 42–46 [in Ukrainian].

10. Chepurna, V.A., Suprovych, T.M., Vishchur, O.I., & Kovalenko, V.L. (2018). Leikotsytarnyi ta biokhimichniy profil krovi koriv, khvorykh na klinichniy mastyt, za dii liposomalnoho preparatu na osnovi etyltiosulfanilatu [Leukocyte and biochemical blood profile of cows with clinical mastitis under the influence of liposomal preparation based on ethylthiosulfanylate]. *Veterynarna biotekhnolohiia [Veterinary biotechnology]*. Vol. 3(1). pp. 307–311 46 [in Ukrainian].

11. Bulbake, U., Doppalapudi, S., Kommineni, N., & Khan, W. (2017). Liposomal formulations in clinical use: an updated review. *Pharmaceutics*, 9(4). 12. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9020012>.

12. Martins, S., Martins, V.C., Cardoso, F.A., Germano, J., Rodrigues, M., Duarte, C., Bexiga, R., Cardoso, S., & Freitas, P.P. (2019). Biosensors for On-Farm Diagnosis of Mastitis. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7:186. doi: 10.3389/fbioe.2019.00186.

13. Mavangira, V., Gandy, J.C., Zhang, C., Ryman, V.E., Jones, A., & Sordillo, L.M. (2015). Polyunsaturated fatty acids influence differential biosynthesis of oxylipids and other lipid mediators during bovine coliform mastitis. *Journal of Dairy Science*, 98(9), 6202–6215. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-9570>.

14. Scientific Opinion on taxifolin of rich extract from Dahurian Larch (*Larix gmelinii*) (2017). *EFSA Journal*. Vol. 15(2). 16 pp. doi:10.2903/j.efsa.2017.4682.

15. Suprovych, T., Stroianovska, L., Vishchur, O., Havryliak, V., Vasylyuk, S., Masyuk, M., Solovodzinska, I., Lubenets V. (2023). Influence of liposomal thiosulfonate drug on the blood parameters of cows suffering catarrhal mastitis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 14(2), 195–202. doi: 10.15421/022329.

16. Tommasoni, C., Fiore, E., Lisuzzo, A., & Gianesella, M. (2023). Mastitis in Dairy Cattle: On-Farm Diagnostics and Future Perspectives. *Animals*, 13. 2538. <https://doi.org/10.3390/ani13152538>.