DISTRIBUTION, ETIOLOGY, AND TREATMENT OF CALVES WITH ABOMASOENTERITIS

Slivinska Lyubov, Zinko Halyna, Shcherbatyi Andrii DOI https://doi.org/10.30525/978-9934-26-454-2-8

INTRODUCTION

Abomasoenteritis, a significant contributor to the diseases of the digestive system in young animals, is a polyetiological disease^{1, 2, 3}. This means that its occurrence is influenced by a multitude of factors, including physiological, technological, infectious, environmental, and genetic factors^{4, 5}.

Primary abomasoenteritis, a prevalent disease among young animals, is primarily triggered by feeding conditions. These include the use of low-quality milk (from mastitis-affected cows) and spoiled feed, sudden transition to vegetable feed, use of whole milk substitutes, and animal consumption of mineral fertilizers, among other factors⁶.

Impaired membrane transport, increased peroxidic oxidation of lipids, decreased natural resistance, and immunological reactivity play essential roles in the pathogenesis and etiology of gastroenteritis^{7,8}.

 $^{^{1}}$ Антоненко П. П., Постоєнко В. О. Профілактика захворювань новонароджених телят та підвищення їх продуктивності. *Ветеринарна біологія: бюлетень*. 2007. № 11. С. 3–7.

² Зінко Г. О., Слівінська Л. Г. Гастроентерит телят: діагностика та лікування (методичні рекомендації). Львів, 2017. 23 с.

³ Зінко Г. О., Слівінська Л. Г. Стан системи ПОЛ-АОЗ в умовах технологічного стресу та за дії препаратів Селену та Германію. *Наук. вісник Львів. нац. ун-ту вет. медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького.* Львів, 2012. Т. 14. № 3(53). Ч. 1. С. 59–65.

⁴ Постоєнко В.О., Засєкін Д.А. Окислювально-антиоксидантна система в організмі телят в нормі та при патології. *Вет. медицина України*. 2004. № 2. С. 16–19.

⁵ Маслій М. Л. Профілактика шлунково-кишкових хвороб телят і поросят з використанням аскорбінатів мікроелементів і пробіотика : автореф. дис. ... канд. вет. наук: 16.00.01. Київ, 2007. 20 с.

⁶ П'ятничко О. М., Лісова Н. Е., Шкодяк Н. В., Стецько Т. І., Максимович О. А., Бассараб В.П. Морфологічні, імунологічні та біохімічні показники крові хворих на гастроентерит телят за умов антибіотикотерапії. *Ветеринарна медицина*. 2013. Вип. 97. С. 342–344.

⁷ Lykkesfeldt J., Svendsen O. Oxidants and antioxidants in disease: Oxidative stress in farm animals. *The Veterinary Journal.* 2007. V. 173. Is. 3 P. 502–511. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2006.06.005

The immunodeficiency state of the body of calves is one of the etiological factors contributing to abomasoenteritis ^{9, 10}. One of the causes of gastrointestinal diseases in young animals is the immaturity of the immune system in calves up to 2-3 months of age^{11, 12}. The low resistance of newborn calves in dysfunctional farms is the cause of mass damage by their opportunistic microflora¹³.

One contributing factor to the occurrence of diseases in calves' gastrointestinal tracts is a violation of the lipid peroxidation-antioxidant protection system¹⁴.

The scientific literature does not sufficiently cover the general biological features of free radical oxidation and lipid peroxidation (LPO) processes. LPO processes, on the one hand, can be considered a non-specific adaptive reaction of the body; on the other hand, they lead to damage to cell membranes, inhibition of enzyme activity, disruption of cell division, etc. ¹⁵, ¹⁶, ¹⁷, ¹⁸, ¹⁹

⁸ Грищенко В. А. Інтенсивність пероксидації та стан антиоксидантної системи захисту в телят, перехворілих на диспепсію. *Укр. біохім. журнал.* 2004. Т. 76, № 5. С. 102-106.

⁹ Постоєнко В.О., Засєкін Д.А. Окислювально-антиоксидантна система в організмі телят в нормі та при патології. *Вет. медицина України*. 2004. № 2. С. 16–19.

¹⁰ Рекомендації з терапії і профілактики шлунково-кишкових хвороб у новонароджених і молодняку тварин / [М. І. Цвіліховський, В. І. Береза, В. А. Гриценко та ін.] К.: НАУ, 2004. 39 с.

¹¹ Тодоров М. І. Гострі розлади травлення у новонароджених телят : монографія. Одеський держ. аграрний ун-т. О. : 2009. 112 с.

¹² Фукс П. Основні принципи лікування шлунково-кишкового захворювань молодняку сільськогосподарських тварин. Вет. медицина України. 1997. № 2. С. 10–13.

¹³ Завірюха А., Гопка Т., Завірюха Г., Козій Р. Вакцинопрофілактика та імунітет при гастроентеритах телят. *Вет. медицина України*. 1999. № 12. С. 18–19.

¹⁴ Зінко Г.О. Пероксидно-окисні процеси та стан системи антиоксидантного захисту у телят за гастроентериту. *Аграрний вісник Причорномор'я. Ветеринарні науки.* 2017. Вип. 83. С. 86–90.

¹⁵ Jain A., Shakkarpude J. Oxidative Stress: A Biomarker for Animal Health and Production: A Review . *Indian Journal of Animal Research*. 2024. V. 58. Is. 1. P. 1–12. doi: 10.18805/IJAR.B-5300.

¹⁶ Sordillo L. M., Aitken S. L. Impact of oxidative stress on the health and immune function of dairy cattle. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2009. V. 128. Is. 1–3. P 104–109

¹⁷ Gutyj B., Stybel V., Darmohray L., Lavryshyn Y., Turko I., Hachak Y., Shcherbatyy A., Bushueva I., Parchenko V., Kaplaushenko A., Krushelnytska O. Prooxidant-antioxidant balance in the organism of bulls (young cattle) after using cadmium load. *Ukrainian journal of Ecology*. 2017. Vol. 7. no. 4. P. 589–596. DOI: 10.15421/2017_165.

¹⁸ Slivinska L. G., Shcherbatyy A. R., Lukashchuk B. O., Gutyj B. V. The state of antioxidant protection system in cows under the influence of heavy metals. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2020. V. 11. no. 2. P. 237–242. DOI: 10.15421/022035

¹⁹ Щербатий А.Р., Слівінська Л.Г. Стан пероксидного окиснення ліпідів у кобил за гіпокобальтозу і гіпокупрозу. *Вісник Білоцерківського національного аграрного університету*: збірник наукових праць. 2013. № 11. 166–169.

The primary objective of this research was to comprehensively study and compare various morphological, biochemical, and immunological indicators, as well as the state of the antioxidant-prooxidant system and natural resistance in both healthy and sick calves with abomasoenteritis. This study holds significant implications for understanding and managing this prevalent disease.

Distribution, etiology, symptoms, and diagnosis of abomasoenteritis in calves

The study was conducted based on farms in the western Lviv region. Farms were safe from infectious and invasive livestock diseases.

Gastrointestinal diseases of young animals are the cause of reduced productivity and death of calves in various regions of Ukraine, including in the farms of the Lviv region. According to the researchers, it was established that the milk productivity of heifers who fell ill at an early age decreased by 18%, and the meat productivity of bulls decreased by 20%. In addition, diseases of newborn calves lead to a decrease in general non-specific resistance and create prerequisites for other diseases²⁰.

In the farms where the research was conducted, the renewal of the leading herd occurs annually at a rate of 25–27%, and the main criterion for this is milk productivity, which noticeably decreases after the 4th lactation.

The feeding of cows in farms is organized in such a way as to obtain the maximum amount of milk from them at low feed costs and to preserve the health of the animals.

When drawing up rations in farms, the need for nutrients is taken into account depending on the physiological state of the cow, in particular, milking, the middle of lactation, and the end of lactation, the dry period.

The daily diet of cows includes roughage (meadow hay, wheat straw), succulent feeds (corn silage, grass-legume hay), and concentrated feeds (brewer's grain, crushed corn grain). Raising calves covers different age periods, each characterized by a specific maintenance technology. This should contribute to revealing the genetic potential of animals. The main responsible period is the first months of life when diseases and the death of calves cause production losses.

Despite a powerful arsenal of used means and a broad program of preventive measures, losses associated with culling in livestock breeding

 $^{^{20}}$ Антоненко, С. Ф., Піскун, В. І., Руденко, Є. В., Чигринов, Є. І., Золотарев, А. П., Осипенко, Т. Л., Сікун, М. В. Удосконалення елементів технології вирощування телиць в молочний період. *Scientific Progress & Innovations*. 2022. № 1. Р 110–119. DOI: 10.31210/visnyk2022.01.14

in developed countries amount to more than 7–11% of the obtained offspring.

The farm used untethered small-group keeping of calves in sections located indoors from the age of 5 days. Under such conditions, animals are in contact with each other; in particular, they can lick each other, contributing to the occurrence and spread of gastrointestinal diseases.

Calves were given milk substitutes from the age of 5 days. However, it was later found that its use reduced growth and increased the frequency of gastrointestinal diseases, prompting a return to drinking milk.

Calves are accustomed to coarse fodder from 7–10 days of life. Hay is used for this purpose and is placed in the feeder. Juicy fodder (carrots, beets, green mass) began to be given to calves from 2–3 weeks, and concentrated fodder from the 3rd week of life. After one month of age, the rations of calves are prepared according to zootechnical standards in accordance with body weight, physiological state, and productivity.

According to the analysis of disease dynamics among non-contagious animal diseases in farms, the share of gastrointestinal diseases was 76.2% (Table 1). The largest share among these diseases is alimentary dyspepsia and abomasoenteritis, respectively 39.6 and 32.6% of the total number of calves.

Calves older than one month are affected by abomasoenteritis. The main causes of the disease on the farm were a violation of the technology of drinking milk substitutes, a sudden transition from dairy feeding to vegetable feeding, and a violation of the feeding and maintenance regime. The most common cases of abomasoenteritis were calves that fell ill with alimentary dyspepsia (80% of animals).

Clinical signs of abomasoenteritis depend on the species and age of animals, the area of localization, distribution, and course of the inflammatory process²¹.

In calves older than 15-30 days of age, the acute course of abomasoenteritis is more often registered, and in older calves of 2 months of age, it is chronic²².

In sick animals, it was established: increased thirst and decreased appetite, low-grade fever (39.9 \pm 0.11 0 C), tachycardia (92.4 \pm 1.62 beats/min), tachypnea (36.2 \pm 1.5 breaths/min).

All animals have decreased skin elasticity, dry mucous membranes, and nasal mirrors. In 60% of animals, the stomach is tightened, and the

 22 Внутрішні хвороби тварин / В. І.Левченко, В. В.Влізло, І. П.Кондрахін та ін. ; за заг. ред. В. І. Левченка. Біла Церква, 2012. Ч. 1. 528 с.

²¹ Зінко Г. О., Слівінська Л. Г. Гастроентерит телят: діагностика та лікування (методичні рекомендації). Львів, 2017. 23 с.

abdominal walls are tense. On palpation, tenderness of the abdominal wall in the rennet and small intestine area is present; during auscultation, increased peristaltic noises are present in 80% of animals. 40% of patients have gastric hypotonia.

Diarrhea was diagnosed in the sick calves; the stool was initially of a porridge-like consistency; later, it became liquid, yellow-brown to yellow-gray, with admixtures of mucus and gas bubbles, with an unpleasant sour smell. In severe cases (20%), the anal sphincter is weakened, and the back of the body is contaminated with feces.

Bifido- and *lactobacteria* play the leading role in maintaining intestinal colonization resistance, making up 80–90% of the total number of microorganisms in eubiosis.

Along with pathogenic microorganisms, a relatively large group of opportunistic microorganisms live on the skin, in the intestines, respiratory tract, and genitourinary organs. Under normal physiological conditions of life, opportunistic bacteria do not cause diseases. Still, under the influence of abiotic factors (overheating, cooling, intoxication, action of ionizing radiation, reduction of natural resistance) they are capable of causing several autoinfections. A direct connection was established between the level of opportunistic microflora in reproductive rooms of livestock farms and the incidence of gastrointestinal diseases in young animals^{23, 24}.

When analyzing the microbial landscape of fecal masses, it was established that in calves suffering from abomasoenteritis, there are quantitative changes in the normal flora of the large intestine; in particular, the amount of indigenous (autochthonous) microflora has decreased. The number of gram-positive bacteria of the genera *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* was lower (p<0.001) in sick animals (Table 1). One of the essential functions of the indigenous microflora is a high ability to colonize the epithelium, which serves as a protective barrier against the penetration of pathogenic microflora and, in turn, ensures the stabilization of the standard

²³ Morris C, Wickramasingha D, Abdelfattah EM, Pereira RV, Okello E, Maier G. Prevalence of antimicrobial resistance in fecal *Escherichia coli* and *Enterococcus spp.* isolates from beef cow-calf operations in northern California and associations with farm practices. *Front Microbiol.* 2023 Feb 23;14:1086203. doi: 10.3389/fmicb.2023.1086203.

²⁴ Куртяк Б. М., Романович М. С., Пундяк Т. О., Романович Л. В., Собко Г. В., Романович М.М. Умовно патогенна мікрофлора та її роль в етіології гострих розладів травлення з ознаками діареї новонароджених телят. *Наук. вісник Львів. нац. ун-ту вет. медицини та біотехнологій ім. С. З. Іжицького.* 2018. Т. 20, № 83, С. 304–307. DOI: 10.15421/nylyet8361

composition of the micro biocenosis due to the acidification of the environment and the synthesis of antibiotic substances²⁵.

The number of transient microflora, represented by opportunistic bacteria, increased. The number of microorganisms of the genera *Enterococcus* and *Staphylococci* was higher (p<0.001) and was, respectively, 5.6±0.24 and 4.9±0.12 CFU/g. *Citrobacter* was cultured in 70% of cases in calves with abomasoenteritis. *Citrobacter spp.* was sown in 20% of cases in healthy animals. Representatives of pathogenic microflora (*Salmonella spp.*) were not detected in the feces of animals.

Table 1
The quantitative content of leading indigenous and some opportunistic pathogenic microorganisms in the large intestine of calves, Lg CFU/g

	Diametria	Groups of animals		
Microorganisms	Biometric indicator	Clinically healthy, n=5	Diseased animals, n=10	p<
T . 1 . 11	Lim	7,7–8,0	5,6–6,7	
Lactobacillus spp.	M±m	$7,8\pm0,05$	6,1±0,13	0,001
Bifidobacterium spp.	Lim	9,8–10,0	6,7–8,0	
	M±m	9,9±0,04	7,5±0,14	0,001
E. coli	Lim	5,7–6,0	5,8-6,8	
	M±m	5,9±0,05	6,2±0,11	0,05
E.	Lim	4,3–4,5	4,7–6,8	
Enterococcus spp.	M±m	4,4±0,04	9,8-10,0 6,7-8,0 9,9±0,04 7,5±0,14 5,7-6,0 5,8-6,8 5,9±0,05 6,2±0,11 4,3-4,5 4,7-6,8 4,4±0,04 5,6±0,24 3,5-3,6 4,7-5,9 3,5±0,02 4,9±0,12 20 70	0,001
Staphylococcus spp.	Lim	3,5–3,6	4,7–5,9	
	M±m	3,5±0,02	4,9±0,12	0,001
Citus ha atau ann	%	20	70	
Citrobacter spp.	M±m	-	4,2±0,10	

Note (in this and the following tables): p< – compared to clinically healthy.

With the physiological microbiocenosis of the gastrointestinal tract, transient microflora does not play a negative role in its functioning since its stay in the intestine is mainly short-term. Stress and a decrease in the immune status of various genesis, feeding factors (including a sharp change

²⁵ Калініченко С. В., Коротких О. О., Тіщенко І. Ю. Сучасні напрямки створення та удосконалення пробіотиків. *Укр. фармацевт. журнал.* 2016. № 1 (42). С. 4–10.

in the diet and feeding regime of animals), and functional disorders of the motility of the gastrointestinal tract contribute to the increased development of opportunistic pathogens²⁶ ²⁷.

2. Blood parameters in calves with abomasoenteritis

In veterinary practice, studying the composition of peripheral blood is essential. Studying the quantitative and qualitative composition of the formed elements of blood makes it possible to recognize various diseases, ensuring effective animal treatment.

Most microorganisms that cause diarrhea increase the secretion of chloride ions by crypt cells, reduce the absorption of sodium by the villi, and stimulate the release of serotonin. The latter enhances the metabolism and release of arachidonic acid, the oxidized products of which act on the epithelial cells of the small intestine. Therefore, the liquid that usually returns to the blood through the walls of the intestine is excreted with feces. The natural level of contact with external antigens decreases, and the antiaging-dependent phase of differentiation of the immune system is limited, which leads to a decrease in the immunocompetence of the microorganism^{28, 29}. The body's dehydration occurs, accompanied by an increase in the hematocrit value. Its value in sick calves was 42.3±0.54% on average, 24.4% more than in clinically healthy calves (p<0.001). Non-enzymatic blood protein – hemoglobin was also higher (by 19.1%) compared to clinically healthy calves in calves with abomasoenteritis (p<0.001; Table 2).

In calves with abomasoenteritis, the number of erythrocytes was increased (p<0.001) and amounted to 7.5 ± 0.08 T/l, which is characteristic of dehydration (Table 2).

Mean corpuscular volume (MCV) and Mean corpuscular hemoglobin (MCH) in calves with abomasoenteritis did not differ significantly between healthy and diseased animals; this confirms that the increase in the number of erythrocytes, hemoglobin content, and hematocrit value occurred in calves, patients with abomasoenteritis due to dehydration.

²⁷ Слівінська Л. Г., Зінко Г. О., Влізло В. В., Личук М. Г., Щербатий А. Р., Лукащук Б. О., Федорович В. Л. Корекція показників природної резистентності у телят хворих на абомазоентерит. *Науковий вісник ветеринарної медицини*. 2021. № 2. С. 117–125. DOI: 10.33245/2310-4902-2021-168-2-117-125

²⁶ Слівінська, Л., & Зінко, Г.. Особливості еубіозу товстого відділу кишечнику телят за абомазоєнтериту. *Conference "Modern Methods of Diagnostic. Treatment and Prevention in Veterinary Medicine & auot*: 2018. 113–114. URL: https://nvlvet.com.ua/index.php/conference/article/view/4441 (дата звернення дата звернення: 19.02.2024)

 $^{^{28}}$ Зінко Г. О., Слівінська Л. Г. Вплив препаратів Селену та Германію на окремі ланки патогенезу за гастроентериту телят. *Наук. вісник Львів. нац. ун-ту вет. медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького.* Львів, 2013. Т. 15. № 1(55). Ч. 1. С. 60–67.

²⁹ Фукс П. Основні принципи лікування шлунково-кишкового захворювань молодняку сільськогосподарських тварин. Вет. медицина України. 1997. № 2. С. 10–13.

Table 2
Hematopoiesis indicators in calves with abomasoenteritis

	D'a said d'a	Groups o			
Indicator	Biometric indicator	Clinically healthy, n=10	Diseased animals, n=20	p<	
Erythrocytes,	Lim	5,2-6,4	6,9–8,0		
T/1	M±m	5,9±0,14	7,5±0,08	0,001	
Hemoglobin, g/L	Lim	96,3–122,2	122,7–137,2		
	M±m	108,3±3,13	129,0±1,01	0,001	
Hematocrit	Lim	31–37	39–47		
value, %	M±m	34,0±0,77	42,3±0,54	0,001	
МСН, пг	Lim	15,2–19,7	15,0–19,4		
	M±m	18,4±0,51	17,3±0,31	0,5	
MCV, фл	Lim	55,4–59,6	51,3–59,5		
	M±m	57,9±0,48	56,4±0,54	0,5	

The number of leukocytes in diseased animals increased by 26.8% (p<0.01) compared to healthy ones. Changes in the leukogram, in particular the appearance of young and increased (p<0.001) rod-nucleated neutrophils (shift of the nucleus to the left), are characteristic of the acute course of abomasoenteritis with a favorable course (Table 3).

Therefore, polycythemia, leukocytosis and shift of the nucleus to the left are manifested in calves with abomasoenteritis.

In calves with abomasoenteritis, the average total protein content was 68.6±0.63 g/l, which is 6.9% more than in clinically healthy calves (p<0.01; Table 3.6). Hyperproteinemia was established in 50% of animals.

The enzymes aspartate aminotransferase (AsAT) and alanine aminotransferase (AlAT) are localized in the cells of most organs and systems. They transfer amino groups from aspartic acid and alanine to alphaketoglutaric acid. Both enzymes have high activity in the cytoplasm of cells (AsAT is also in mitochondria), and even with minor tissue damage, they increase their activity in blood serum. For cattle, the study of AsAT is more indicative than AlAT, which is explained by the degree of activity of this enzyme in hepatocytes ³⁰.

 $^{^{30}}$ Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник / В. В. Влізло, Р. С. Федорчук, І. Б. Ратич та ін.; за ред. В. В. Влізла. Львів: СПОЛОМ, 2012. 764 с.

Table 3
Leukopoiesis indicators in calves with abomasoenteritis

				Groups of		
	In	dicator	Biometric indicator	Clinically healthy, n=10		
I1/I		Lim	6,5–10,1	8,4–13,0		
	Leukocytes, g/L		M±m	8,2±0,44	10,4±0,43 0,0	
	Basophils		Lim		0–1	
			M±m	_	$0,1\pm0,10$	0,5
		Eosinophils	Lim	2–4	1–4	
		Eosmophiis	M±m	3,2±0,37	2,9±0,18	0,5
		Young	Lim	_	0–1	
%	Leukogram, % Neutrophils		M±m	_	$0,2\pm0,09$	0,5
ram		Rod-shaped	Lim	3–7	4–11	
ıkog	eutr	nuclei	M±m	4,7±0,40	7,5±0,52	0,001
Leı	Z	Segmented nuclei	Lim	24–33	20–33	
			M±m	28,2±0,96	28,6±0,84	0,5
	т	ruman la correta c	Lim	55–62	49–64	
	L	ymphocytes	M±m	59,0±0,79	56,6±0,99	0,1
	Managatas		Lim	3–6	3–6	
		Monocytes	M±m	4,9±0,35	4,3±0,28	0,5

Intoxication of the body causes damage to hepatocytes, which is indicated by the enzymes AsAT and AlAT. Both enzymes have high activity in the cytoplasm of cells (AsAT, in addition to the mitochondria), and even with slight damage to the cells, they are quickly eliminated into the blood, where their activity increases.

The activity of AsAT in the blood serum of diseased animals was higher by 66.6% (p<0.001) compared to healthy animals and was, on average, 68.8 ± 1.43 units/l (table 4). Hyperenzymatemia (AsAT) was established in 100% of animals. The activity of AlAT in the blood serum of sick calves ranged from 15.4 to 24.1 units/l and was 48.9% higher (p<0.001) compared to the indicator of the control group.

Table 4
Total protein content and aminotransferase activity in calves
with abomasoenteritis

Indicator	Biometric indicator	Clinically healthy, n=10	Sick animals, n=20	p<
Total protein, g/L	Lim	59,1-69,0	64,2-72,4	
	M±m	64,2±1,07	$68,6\pm0,63$	0,01
AsAT, U/l	Lim	35,4-49,2	57,3–78,3	
	M±m	41,3±1,56	68,8±1,43	0,001
Alat, U/l	Lim	11,1–15,3	16,3–24,1	
	M±m	13,0±0,42	19,3±0,62	0,001

The high activity of aminotransferases in the blood serum of sick calves is probably a consequence of damage to hepatocytes caused by LPO products and Mean molecular weight (MMW).

3. Indicators of lipid and protein peroxidation and the state of the antioxidant defense system in calves with abomasoenteritis

The primary products of LPO – hydroperoxides of lipids – are unstable substances. They break down relatively quickly with the formation of secondary lipid peroxidation products. Among them, the most famous is malondialdehyde (MDA). The accumulation of MDA in the body explains the formation of metabolic intoxication syndrome, which accompanies many diseases of internal organs. MDA is the main metabolic product that reacts with thiobarbituric acid (TBA) and belongs to the so-called TBA-active products 31, 32.

In the blood serum of clinically healthy calves, the content of TBA-active products was 3.25±0.126 mmol/l, which is 71.4% less than in sick calves (p<0.001; Table 4).

MMW is one of the universal biochemical markers of endogenous intoxication, a widespread nonspecific syndrome that arises from various etiologies, pathogenesis, and clinical manifestations of diseases. MMW refers to substances with a molecular weight ranging from 300 to 5000 daltons, the main components of which are peptides, glycopeptides, degradation products of fibrinogen, albumin, thrombin, collagen fragments, and other proteinaceous substances formed in the body as a result

³¹ Данчук В. В. Пероксидне окиснення у сільськогосподарських тварин і птиці. Кам'янець-Полільський: Абетка. 2006. 192 с.

 $^{^{32}}$ Зінко Г.О. Пероксидно-окисні процеси та стан системи антиоксидантного захисту у телят за гастроентериту. *Аграрний вісник Причорномор'я. Ветеринарні науки.* 2017. Вип. 83. С. 86–90.

of oxidative modification of proteins and exerting a highly toxic effect on liver cells, kidneys, and neurons of the brain. Described in the literature as the clinical-laboratory "syndrome of metabolic intoxication" (SMI), the concept of which was formulated by L.L. Gromashevsky, it arises as a complication of numerous disturbances in metabolic processes in the body of patients with both acute and chronic pathology. One of the pathogenic factors of SMI is the accumulation of MMW in the blood and other biological fluids 33, 34.

The content of MMW in calves with abomasoenteritis was 0.64 ± 0.019 g/l and was 60% higher (p<0.001) compared to clinically healthy animals (Fig. 1).

SH-containing compounds play a significant role in protecting cells against the OH[•] radical. These compounds are oxidized first, thereby protecting other functional groups and molecules. Blood plasma proteins' sulfhydryl groups mainly determine the antioxidant activity of blood plasma in relation to active forms of oxygen (AFO)^{35, 36}.

In the blood serum of sick calves, the content of SH-groups was lower (p<0.001) by 17.9%, compared to clinically healthy calves and averaged 452.6 \pm 6.39 μ mol/l (Table 4). A decrease in this indicator in sick animals results from damage by oxygen radicals to the structure of enzymes containing SH-groups.

It was established that the main inhibitors of free radical processes are specific enzymes: superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase. The initial stages of free radical oxidation processes are controlled by superoxide dismutase (SOD), which is one of the critical enzymes of the antioxidant defense system (ADS). It deactivates the superoxide radical and reduces the toxic effect of active forms of oxygen^{37, 38, 39}.

 33 Громашевська Л. Л. Метаболічна інтоксикація в патогенезі та діагностиці патологічних процесів. *Лаб. діагностика*. 2006. Т. 35. № 1. С. 3–13.

³⁵ Зінко Г. О., Слівінська Л. Г. Вплив препаратів селену та германію на окремі ланки патогенезу гастроентериту у телят. *Біологія тварин*. 2015. Т. 17. № 2. С. 57–64.

³⁴ Слівінська Л. Г., Демидюк С. К., Лукащук Б. О., Зінко Г. О.. Порівняльна ефективність різних способів лікування телят за абомазоентериту. *Наук. вісник Львів.* нац. ун-ту вет. медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького. 2019. Т. 21. № 94. С. 20–24. DOI:10.32718/nvlvet9404

³⁶ Зінко Г. О., Слівінська Л. Г. Ефективність застосування мікроелементів Селену та Германію за гастроентериту телят. *Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць.* 2012. Вип. 10(99). С. 41–45.

³⁷ Shcherbatyy, A. R., Slivinska, L. G., Gutyj, B. V., Fedorovych, V. L., Lukashchuk, B. O. Influence of Marmix premix on the state of lipid peroxidation and indices of non-specific resistance of the organism of pregnant mares with microelementosis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2019. Vol. 10. № 1. P. 87–91. doi: 10.15421/021914.

³⁸ Зінко Г. О. Вплив препаратів Селену та Германію на систему антиоксидантного захисту у телят, хворих на гастроентерит. *Наук. вісник Львів. нац. ун-ту вет. медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького.* 2014. Т. 16. № 2 (59). Ч. 1. С. 74–81.

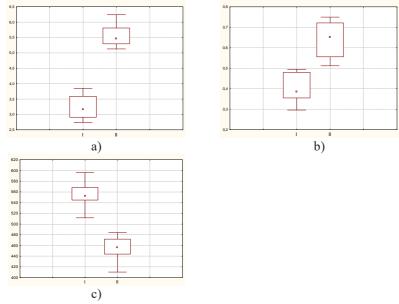


Fig. 1. Indicators of lipid and protein peroxidation in calves with abomasoenteritis: a – TBC-active products, mmol/l; b – MSM, g/l; c – GPO, SH-groups, μmol/l; (groups of animals: I – clinically healthy animals n=10), II – animals suffering from abomasoenteritis n = 20)

Hydrogen peroxide, formed during the dismutation of superoxide anion, is decomposed by the heme-containing enzyme catalase to O₂ and 2H₂O, which is localized mainly in peroxisomes of cells. Catalase activity can decrease with a lack of B vitamins, folic acid, biotin, panthenol, riboflavin, and vitamin A, as well as with an excess of methionine, tyrosine, cystine, copper, and zinc. Catalase activity can be inhibited by superoxide radicals, calcium cyanide, sodium azide, fluorides, nickel, and other compounds^{40,41}.

Se-containing glutathione peroxidase (GPO) also inactivates H₂O₂ in cells: cytosolic, gastrointestinal tract, blood plasma, phospholipid peroxidespecific, and sperm nuclei. Lipid hydroperoxides are also substrates for

³⁹ Жуковський І. К., Слівінська Л. Г., Левченко В. І. Вплив комплексного лікування телят на обмін металопротеїнів та активність ферментів системи антиоксидантного захисту за гіпопластичної анемії. *Наук. вісник Львів. нац. ун-ту вет. медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького.* 2016, Т 18, № 3(71). Р. 158–162. doi:10.15421/nvlvet7135

⁴⁰ Данчук В. В. Пероксидне окиснення у сільськогосподарських тварин і птиці. Кам'янець-Подільський: Абетка, 2006. 192 с.

⁴¹ Попова Е. Сокирко Т. Вільнорадикальні процеси: біологічна та патогенетична роль. *Вет. медицина України.* 1997. № 2. С. 16–18.

HPO. The active center of this enzyme contains four covalently bound selenium atoms in the form of selenocysteine^{42, 43, 44}.

During the study of antioxidant defense enzymes, it was found that the activity of SOD in the blood of calves suffering from abomasoenteritis was 2.73±0.079 IU/mgHb and was higher (p<0.001) by 52.5% compared to clinically healthy animals (Fig. 2).

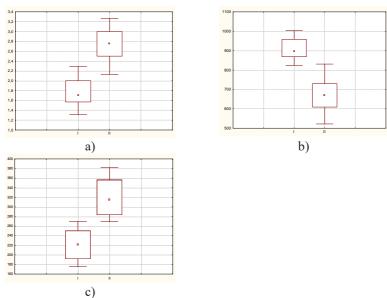


Fig. 2. Activity of antioxidant protection enzymes in calves with abomasoenteritis: a-SOD, IU/mg~Hb; b-Catalase, $\mu M/min*gHb$; c-HPO, $\mu M/min*gHb$; (groups of animals: I-clinically healthy animals n=10), II-animals suffering from abomasoenteritis n=20)

Catalase activity was lower (p<0.001) by 25.5% in calves with abomasoenteritis compared to healthy calves and averaged 675.2±20.83 µM/min*mg Hb. In the blood of calves with abomasoenteritis,

⁴³ Slivinska, L. G., Shcherbatyy, A. R., Lukashchuk, B. O., Gutyj, B. V. The state of antioxidant protection system in cows under the influence of heavy metals. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2020. Vol. 11. no. 2, P. 237–242. DOI: 10.15421/022035

⁴² Зінко Г.О. Вплив препаратів Селену та Германію на систему антиоксидантного захисту у телят, хворих на гастроентерит. *Наук. вісник Львів. нац. ун-ту вет. медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького.* 2014. Т. 16. № 2(59). Ч. 1. С. 74–81.

⁴⁴ Brigelius-Flohé R., Maiorino M. Glutathione peroxidases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects.* 2013. Vol. 830, Iss 5. P. 3289–3303. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.11.020.

GPO activity was higher (p<0.001) by 43.3% than in clinically healthy animals and was 318.2±8.83 µM/min*gHb.

Therefore, calves with abomasoenteritis develop some metabolic disorders associated with the accumulation of AFO and the activation of LPO processes. At the same time, an increase in the content of TBC-active products, MMW, and a decrease in the content of SH-groups, with simultaneous compensatory activation of antioxidant protection enzymes, in particular GPO and SOD, and a decrease in catalase activity, are noted in the blood serum of calves.

4. Indicators of innate resistance in calves with abomasoenteritis

The formation of circulating immune complexes (CICs) is a protective reaction of the body, which is aimed at removing the antigen by combining it with an antibody. They become pathogenic if they cannot be eliminated from the body, bind to cells, and accumulate in tissues, leading to irreversible destructive changes 45, 46.

The level of the total content of CICs in the blood serum of calves with abomasoenteritis was higher (p<0.001) by 43.6%, compared to clinically healthy ones, and was 73.1 ± 1.22 U/100ml (Fig. 3).

Lysozyme and bactericidal activity of animal blood serum are considered integral indicators of natural humoral resistance. The bactericidal activity of blood serum (BABS) is associated with non-specific protective components in the serum: normal antibodies, lysozyme, complement, properdin, interferon, and other factors. A high BABS is associated with the content of lysozyme, which has a cytolytic property in relation to microorganisms^{47, 48}.

BABS is an integral indicator of natural resistance and is determined by the action of many non-specific protective components: normal antibodies, lysozyme, complement, properdin, interferon, and other factors that neutralize microbial cells 49, 50.

⁴⁵ Яблонський В., Желавський М. Рівень циркулюючих імунних комплексів при гнійно-катаральному маститі у корів. Вет. медицина України. 2005. № 12. С. 33–34.

47 Чумаченко В. В. Резистентність та імунна патологія у тварин і методи її визна-

⁴⁹ Імунологія : підручник. А. Ю. Вершигора, Є. У. Пастер, Д. В. Колибо ; за заг. ред. €. У. Пастер. К.: Вища школа, 2005. 599 с.

⁵⁰ Віщур О. І. Біохімічні особливості формування і регуляції імунної відповіді у телят і поросят у ранньому віці: дис. ... д-ра вет. наук: 03.00.04. Львів, 2008. 403 с.

⁴⁶ Shcherbatyy, A. R., Slivinska, L. G., Gutyj, B. V., Fedorovych, V. L., Lukashchuk, B. O. Influence of Marmix premix on the state of lipid peroxidation and indices of non-specific resistance of the organism of pregnant mares with microelementosis. Regulatory Mechanisms in Biosystems, 2019. Vol. 10, no. 1. P. 87-91. Doi: 10.15421/021914.

чення. Сучасна вет. медицина. 2006. № 1. С. 28–30.

48 Брода Н. А., Віщур О. І., Рацький М. І., Лешовська Н. М., Крушельницька З. І. Природна резистентність організму корів та їх телят за дії препарату "Оліговіт". Біологія тварин. 2011. Т. 13. № 1-2. С. 397-401.

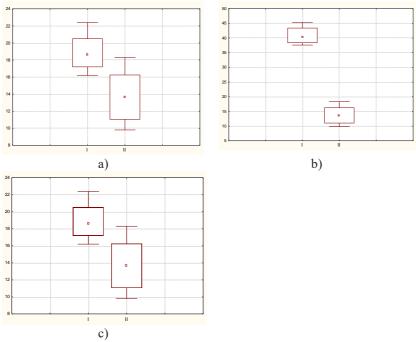


Fig. 3. Indicators of natural resistance in calves suffering from abomasoenteritis: a – CICs, units/100 ml; b – BABS, %; c – LABS,%; (groups of animals: I – clinically healthy animals n=10), II – animals suffering from abomasoenteritis n = 20)

Lysozyme refers to immunoreactive enzymes that destroy the $\beta\text{-}1\text{-}4$ glycosidic bond of the cell wall glycosaminoglycans of Micrococcus lysodeikticus and other gram-positive and some gram-negative microorganisms. It also induces lymphoid cells, stimulates phagocytosis, and enhances antibody synthesis $^{51,\,52}$.

BABS is characterized by significant fluctuations in animals of various species in normal conditions and in response to adverse factors, including stressful situations and changes in feeding and housing conditions⁵³.

 52 Яремко О.В. Імунофізологічний статус організму та інтенсивність розвитку телят молочного періоду вирощуваня за дії піридоксину гідрохлориду : дис. ... канд. с-г наук. 03.00.13 Львів, 2020. 196 с.

⁵¹ Биць Г. О. Профілактика гастроентеритів телят з використанням препаратів германію та селену *Наук. вісник Львів. нац. ун-ту вет. медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького.* 2010. Т. 11, № 3(42), Ч. 1. С. 3–7.

⁵³ Чумаченко В. Резистентність тварин і фактори, що впливають на її стан. Ветеринарна медицина України. 1997. № 3. С. 23–25.

In calves with abomasoenteritis, BABS was lower (p<0.001) by 5.6% compared to clinically healthy calves and amounted to 35.4±0.60%. Lysozyme activity of blood serum (LABS) in sick animals ranged from 9.8 to 18.2% and was lower by 5.4% (p<0.001) than clinically healthy animals. The decrease in BABS and LABS is obviously due to the anti-lysozyme activity of conditionally pathogenic microflora.

Neutrophils are the first line of defense in the natural immune system. They quickly respond to a chemotactic stimulus, phagocytose, and destroy foreign agents (for example, microorganisms), which are activated by cytokines and are the main population of cells in acute inflammation.

Phagocytosis is the primary mechanism of natural resistance, especially in the absence of specific protective factors, as well as a mandatory link in the induction and formation of a specific immune response. Classical phagocytic cells are neutrophils, macrophages, dendritic cells, and eosinophils, although the ability to phagocytosis is also inherent in B-lymphocytes, basophils, and mast cells. Phagocytes play a leading role in natural and essential in acquired immunity. There are two types of phagocytes: microphagocytes (polynuclear neutrophils) and macrophagocytes (mononuclear). The latter, in turn, are divided into circulating in the peripheral blood (monocytes) and settled (tissue)^{54, 55, 56}.

Neutrophils are formed in the bone marrow, migrate into the blood, penetrate the tissues, and stay there for their entire existence (2–3 days). They have special lectin receptors on their surface that interact with the cell walls of microorganisms and opson receptors that increase the intensity of phagocytosis. Neutrophils are the central subpopulation of granulocytes and provide the first line of defense against bacterial and fungal infections^{57, 58, 59}.

In sick calves, phagocytic activity (FA) of neutrophils and phagocytic index (FI) were lower (p<0.001), respectively, by 6.5 and 37.0% compared to clinically healthy animals (Fig. 4).

⁵⁵ Вішур О. І., Влізло В. В. Ефективність дії ліпогену на систему антиоксидантного захисту та клітинний імунітет у телят. *Вісник аграр. науки.* 2006. № 11. С. 44–48.

⁵⁷ Rosales C., Uribe-Querol, E. Phagocytosis: A Fundamental Process in Immunity. BioMed research international. 2017. Vol. 2017 9042851.DOI: 10.1155/2017/9042851.

⁵⁹ Зінко Г.О. Імунний статус телят, хворих на гастроентерит. Наук. вісник Львів. нац. ун-ту вет. медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького. 2017. Т. 19. № 82. С. 61–65.

⁵⁴ Маслянко Р. Основи імунобіології. Львів : Вертикаль, 1999. 472 с.

⁵⁶ Слівінська Л. Г., Зінко Г. О., Влізло В. В., Личук М. Г. ,Щербатий А. Р., Лукащук Б. О., Федорович В. Л. Корекція показників природної резистентності у телят хворих на абомазоентерит. *Науковий вісник ветеринарної медицини*. 2021. № 2. С. 117–125. DOI: 10.33245/2310-4902-2021-168-2-117-125.

⁵⁸ Batista C. F., Blagitz M. G., Bertagnon H. G., Gomes R. C., Santos K. R., Della Libera A. M. Evolution of phagocytic function in monocytes and neutrophils blood cells of healthy calves. *J Dairy Sci.* 2015. Vol. 98, no. 12. P. 8882–8888. DOI:10.3168/jds.2015-9573.

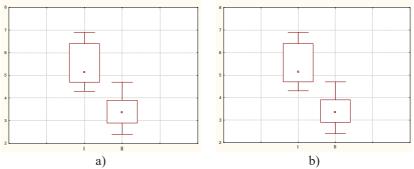


Fig. 4. Indicators of natural resistance in calves with abomasoenteritis: a - FA of neutrophils, %; b - FI, (groups of animals: I -clinically healthy animals n=10), II -animals suffering from abomasoenteritis n=20)

5. Indicators of immune protection in calves with abomasoenteritis

Lymphocytes are the primary immunocompetent cells, carriers of immunological memory, and precursors of antibody-forming cells. They carry out immune surveillance and directly participate in immune reactions of cellular and humoral types⁶⁰. The relative content of T- and B-lymphocytes and their subpopulations did not differ in the calves of the control and experimental groups.

The relative number of T-total (E-RUL) lymphocytes in the blood of calves with abomasoenteritis averaged $48.8\pm0.67\%$ and was lower (p<0.001) by 4.4% compared to healthy ones (Table. 5).

It is known that the blood T-lymphocyte population consists of several subpopulations, the cells of which differ in their functional state. Therefore, using the "active" rosette formation test in research allows you to identify a subpopulation of T cells with high-affinity receptors for indicator cells (erythrocytes) and actively interact with them without additional sensitization^{61, 62, 63}.

61 Слівінська Л. Г. Вплив препаратів мікроелементів Селену та Германію на показники Т- і В-клітинного імунітету телят / Л. Г. Слівінська, Г. О. Зінко. *Наук.-техн. бюлетень ЛНЛКІ вет. препаратів та кормових добавок.* 2012. № 1–2. С. 444–448.

⁶³ Khariv M., Gutyj B., Ohorodnyk N., O. Vishchur, I. Khariv, I. Solovodzinska, D. Mudrak, C. Grymak, P. Bodnar Activity of the T- and B-system of the cell immunity

 $^{^{60}}$ Імунологія : підручник. А. Ю. Вершигора, Є. У. Пастер, Д. В. Колибо ; за заг. ред. Є. У. Пастер. К. : Вища школа, 2005. 599 с.

бюлетень ДНДКІ вет. препаратів та кормових добавок. 2012. № 1–2. С. 444–448.

62 Зінко Г.О., Слівінська Л.Г. Корекція Т- і В-клітинного імунітету телят за гастроентериту препаратами Селену та Германію. Сучасні аспекти лікування і профілактики хвороб тварин. Всеукраїнська наук.-практ. Інтернет-конференція (24–25 листопада 2016 р.). Полтава, 2016. С. 27–29.

The relative number of T-active lymphocytes in the blood of sick calves was lower by 4.5% (p<0.001). The relative number of T-helpers was lower (p<0.001) than in healthy animals by 6.2% and averaged $27.1\pm0.60\%$. The immunoregulatory index (IRI) in calves with abomasoenteritis was 27.7% (p<0.001) lower than in healthy calves (Table 5).

Table 5 Indicators of immunological reactivity in calves with abomasoenteritis

	Diametria	Groups		
Indicator	Biometric indicator	Clinically healthy, n=10	Diseased animals, n=20	p<
Total T-	Lim	50-56	45–54	
lymphocytes, %	M±m	53,2±0,70	48,8±0,67	0,001
Activated T-	Lim	31–39	27–36	
lymphocytes, %	M±m	36,2±0,84	31,7±0,67	0,001
T-helpers	Lim	28–36	23–32	
lymphocytes, %	M±m	33,3±0,93	27,1±0,60	0,001
T-suppressors, %	Lim	16–24	19–24	
	M±m	19,9±0,78	21,8±0,40	0,05
Immunoregulatory index (IRI)	Lim	1,27–2,15	1,04-1,63	
	M±m	1,73±0,098	1,25±0,039	0,001
Total B- lymphocytes (B- ROUL), %	Lim	28–36	25-34	
	M±m	32,4±0,78	28,0±0,68	0,001
Total Ig, g/L	Lim	19,1–24,5	15,2-21,9	
	M±m	22,1±0,69	18,3±0,53	0,001

The relative number of B-lymphocytes was lower in sick animals, compared to clinically healthy ones, and averaged 28.0±0.68% (p<0.001).

Determination of the level of immunoglobulins in the blood of animals remains an essential criterion for evaluating the B-system of immunity, the primary method for diagnosing all forms of immunodeficiency associated with synthesizing antibodies. Immunoglobulins are the final products of plasma cells, allowing us to evaluate the B-system of immunity, both quantitatively and functionally. The dependence of indicators of cellular immunity on the intensity of the peroxidation process may be related to the

of animals under conditions of oxidation stress and effects of the liposomal drug. *Ukrainian Journal of Ecology*. 2017. Vol. 7, no. 4. P. 536–541. DOI: 10.15421/2017_157

fact that the receptors of T- and B-lymphocytes on the surface of the biological membrane are subject to oxidative destruction⁶⁴.

In calves with abomasoenteritis, the content of immunoglobulins in blood serum was lower by 17.2% compared to healthy calves and was $18.3\pm0.53 \text{ g/l (p} < 0.001).$

Therefore, in calves with abomasoenteritis, disorders of the immune system occur, which are characterized by a decrease in the activity of T- and B-cell immunity, while the relative number of T-active, T-total, T-helper, B-lymphocytes, and the immunoregulatory index decreases. This is probably due to the oxidative destruction of receptors on the surface of lymphocyte membranes under the influence of AFO.

A decrease in the content of immunoglobulins in the blood serum of calves can be caused both by a decrease in the relative number of B-lymphocytes and by the loss of immunoglobulins with feces due to the development of diarrhea, which is the main clinical symptom of this disease.

6. Pathological and anatomical changes in abomasoenteritis in calves. Pathomorphological research methods

During the autopsy, pieces of organs (rennet, small and large intestines, liver, kidneys, lymph nodes, spleen, lungs) were taken for histological examination. The material was fixed in a 10% solution of neutral formalin. Embedding the fixed material in paraffin was carried out using generally accepted methods. Histosections were made using a sled microtome. The preparations were stained with hematoxylin and eosin.

An external examination of the carcasses of animals that died as a result of abomasoenteritis revealed signs of dehydration: the eyes sunk into the sockets (Fig. 5), and the skin lost its elasticity.

The animals were emaciated: the umbilical cords protruded, and the subcutaneous tissue had no fat. Contamination of the fur on the tail and pelvic limbs near the anus with semi-liquid fecal masses was noted.

The pathological examination results recorded acute diffuse catarrhal abomasitis and enteritis against the background of exicosis. The rennet's mucous membranes were hyperemic, swollen, and covered with a significant amount of turbid, viscous, light gray mucus (Fig. 6).

 $^{^{64}}$ Зінко Г. О. Слівінська Л. Г. Корекція Т- і В-клітинного імунітету телят за гастроентериту препаратами Селену та Германію. Сучасні аспекти лікування і профілактики хвороб тварин : Всеукраїнська наук.-практ. Інтернет-конференція (24-25 листопада 2016 р.). Полтава, 2016. С. 27-29.



Fig. 5. Sinking of the eyes into the orbit



Fig. 6. Acute diffuse catarrhal abomasitis

Histological examination of the rennet fragments revealed dilated and blood-filled vessels containing erythrocytes and leukocytes of the neutrophilic range. Signs of stasis (marginal standing of neutrophils in small vessels), inflammatory edema, and infiltration of the mucous membrane and submucosal base by neutrophilic leukocytes and lymphocytes were revealed. Single prismatic epitheliocytes of the mucous membrane of the rennet were in a state of necrosis and desquamation.

The small intestine's mucous membranes were hyperemic, swollen, and covered with a significant amount of turbid, viscous, light gray mucus.

Significant pathological and anatomical changes were also found in the small intestine. In particular, the latter (especially the duodenum and jejunum) was in a state of slight flatulence. The vessels of the intestinal walls were filled with dark red blood (Fig. 7). The intestinal mucosa is hyperemic, swollen, and covered with a significant amount of gray viscous mucus. According to the histological examination, in the structure of the intestinal walls, it was found that there was an expansion and overflow of erythrocytes and neutrophils of the vessels of the submucosal base.

In the capillaries, erythrocytes were often placed in several rows and stuck together, which indicates the development of stasis and the sludge phenomenon. Changes in blood vessels were accompanied by perinatal edema. The mucous membrane and submucosal base were infiltrated with neutrophilic leukocytes and lymphocytes; diapedesis hemorrhages were recorded individually. The epithelial layer contained many goblet cells (the latter were enlarged, swollen, and filled with secretion).



Fig. 7. Swelling and hyperemia of the wall of the small intestine. Serous lymphadenitis of mesenteric lymph nodes

A significant number of goblet-shaped exocrinocytes underwent dystrophic and necrotic changes. Alternative (mainly necrotic) changes developed in part of the columnar epitheliocytes. In some places, the apical areas of the cilia underwent necrotic changes (Fig. 8). An exudate was found in the intestinal lumen, which contained desquamated columnar epitheliocytes, goblet cells, single lymphocytes, and neutrophils.

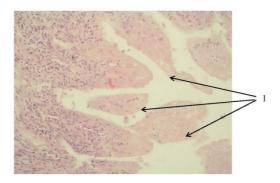


Fig. 8. Necrotic changes in the elements of the apical areas of the cilia of the duodenum (1) during acute catarrhal enteritis.

Colored hematoxylin and eosin. Coll. x 200

The large intestine was also in a state of acute catarrhal inflammation. Although the intensity of pathological-anatomical changes, in comparison with the rennet and small intestine, was much lower. The intestine contained a small amount of semi-liquid faecal masses with impurities of mucus. Histological examination of the large intestine, particularly the colon, revealed an increase in the number of goblet cells and hypersecretion of mucus. Dystrophic and necrotic changes of some goblet cells and single columnar colonocytes were also recorded. Slight infiltration of the mucous membrane and submucosal base by lymphocytes and neutrophils was noted.

The liver is enlarged, the capsule is tense, has a loose consistency, and is not uniformly colored in light gray-brown and red colors of various shades (Fig. 9).



Fig. 9. Toxic liver dystrophy. Flatulence and intestinal hyperemia

The gallbladder was enlarged and filled with green-yellow bile. Histological examination of the liver revealed granular dystrophy and necrotic changes in hepatocytes, overflow of sinusoids, and central veins with blood (Fig. 10).

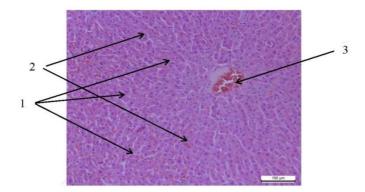


Fig. 10. Granular dystrophy of hepatocytes (1), expansion and overflow of erythrocytes of sinusoids (2) and central vein (3).

Hepatocytes were enlarged, their cytoplasm contained oxyphilic inhomogeneous fine granularity, the nuclei of such hepatocytes were enlarged, and karyoplasm was enlightened. Some of the hepatocytes differed from the previous ones. They had a smaller volume, uniform basophilic (karyopyknosis) nuclei, indicating the development of necrotic changes, which may have caused an increase in the level of alanine aminotransferase. An increase in the number of stellate reticuloendotheliocytes (Kupffer cells) and lymphocytes was found in the stroma.

Mesenteric lymph nodes were in a state of serous inflammation. During histological examination, moderately expressed hyperplasia of lymph nodes was found in addition to inflammatory changes. However, the population of lymph nodes with lymphoid elements was heterogeneous: next to the densely populated lymph nodes, lymphoid follicles were observed between the cellular elements, of which there were significant gaps. Moderately pronounced hyperplastic processes in the lymph nodes were found in the spleen.

A histological examination of the kidneys revealed moderately expressed alterative changes (mainly in the form of granular dystrophy, less often vacuolar dystrophy) of the epithelium of the renal tubules, which were most pronounced in the proximal segment of the nephron. Small veins and capillaries of the peritubular capillary network were slightly expanded and

filled with erythrocytes. In some places, perivascular infiltrates, mainly lymphocytes and macrophages, were detected.

CONCLUSIONS

In patients with acute indigestion in calves, along with the impaired motor, secretory and absorptive functions of the intestinal mucosa, general intoxication and immune deficiency are the leading factors in the development of the disease, which is manifested by impaired functioning of the liver, kidneys, and other metabolic links. One of the mechanisms affecting the body's immune status and playing the role of a universal non-specific pathogenetic link of various diseases is the state of the LPO-ADS⁶⁵.

The conducted studies indicate the development of dysbacteriosis in calves suffering from abomasoenteritis, which is evidenced by a decrease in the number of gram-positive bacteria of the genera Lactobacillus and Bifidobacterium and an increase in the number of opportunistic microorganisms of the genera Enterococcus spp. and Staphylococcus spp. In addition, Citrobacter spp. was sown in 70% of cases in sick calves, and Citrobacter spp. was sown in 20% of cases.

In calves with abomasoenteritis, an increase in the hemoglobin content, the number of erythrocytes, the hematocrit value, and the total protein, which is a consequence of the body's dehydration, was established. The leukogram is characterized by a shift of the nucleus to the left due to an increase in the relative number of rod-nucleated neutrophils, characteristic of an acute course of abomasoenteritis.

The data we obtained indicate an increase in free radical processes in the body of sick animals: an increase in the content of the final products of LPO – TBA-active products, markers of endogenous intoxication – MMW. A decrease in the content of SH-groups, which are the first to undergo oxidative destruction, was established. Against the background of the accumulation of peroxidation products, an increase in the activity of enzymes and GPO was noted – 45.0%, which in this case is compensatory in nature, and a decrease in the activity of catalase by 26.0% (p<0.001). The increased activity of AsAT and AlAT% was established due to the violation of the structural integrity of the phospholipid layer of the cell membranes of hepatocytes.

The results of immunological studies indicate changes in the cellular and humoral links of non-specific resistance, in particular, an increase in the content of CICs, a decrease in BABS and LASC, and a decrease

⁶⁵ Тодоров М, Кушнір В. Реабіталіційні заходи у разі гострих розладів травлення у телят під час неонатального періодум. *Аграрний вісник Причорномор'я*. 2021. № 99. С. 67–70. DOI: 10.37000/abbsl.2021.99.11

in neutrophils' FA and FI. A decrease in the relative number of T-total lymphocytes, T-active lymphocytes, T-helpers, B-lymphocytes, IRI, and immunoglobulins indicates a violation in the cellular and humoral chain of immunity.

So, along with a violation of the motor, secretory, and absorptive function of the rennet and intestines, general intoxication of the body and immune imbalance are the leading factors in the development of the disease.

SUMMARY

Metabolic intoxication plays an essential role in the course of abomasoenteritis in calves, which is accompanied by an increase in lipid peroxidation, a decrease in natural resistance, and immunological reactivity.

In the feces of sick calves, the number of gram-positive bacteria of the genera Lactobacillus and Bifidobacterium was lower (p<0.001), and the number of opportunistic microorganisms of the genera Enterococcus spp. and Staphylococcus spp. – greater (p<0.001). In 70% of cases in calves with abomasoenteritis, Citrobacter spp.

Dehydration of the body of sick animals is accompanied by an increase in hematocrit, hemoglobin, and erythrocytes by 24.4, 19.1, and 27.1%, respectively, compared to clinically healthy calves.

The number of leukocytes in sick animals increased by 26.8% (p<0.01) compared to healthy ones. Changes in the leukogram, in particular, the appearance of young and increased (p<0.001) rod-nucleated neutrophils (shift of the nucleus to the left).

In 50% of patients with abomasoenteritis of calves, hyperproteinemia was established, with an increase in the content of TBC-active products by 71.4% (p<0.001), MMW - 60.0 (p<0.001) and a decrease in the content of SH-groups by 17.9% (p <0.001). Catalase activity decreased by 25.5% (p<0.001). The activity of SOD enzymes increased (by 52.5%); GPO (43.3%), AsAT (66.6%) and AlAT (48.5%).

In the blood serum of sick calves, an increase in the content of CICs by 43.6% (p<0.001), a decrease in BABS by 5.6% (p<0.01); LASC – 5.4 (p<0.01), in the blood – a decrease in FA of neutrophils by 6.5% and FI by 37.0% (p<0.01). A decrease in the relative number of T-total lymphocytes by 4.4% (p<0.001), T-active lymphocytes – 4.5% (p<0.001), T-helpers – 6.5% (p<0.001), B-lymphocytes – 4.5% (p<0.01), IRI – 27.6% (p<0.001) and the number of immunoglobulins 17.2% (p<0.001).

Bibliography

- 1. Антоненко П. П., Постоєнко В. О. Профілактика захворювань новонароджених телят та підвищення їх продуктивності. *Ветеринарна біологія: бюлетень.* 2007. № 11. С. 3–7.
- 2. Зінко Г. О., Слівінська Л. Г. Гастроентерит телят: діагностика та лікування (методичні рекомендації). Львів, 2017. 23 с.
- 3. Зінко Г. О., Слівінська Л. Г. Стан системи ПОЛ-АОЗ в умовах технологічного стресу та за дії препаратів Селену та Германію. *Наук. вісник Львів. нац. ун-ту вет. медицини та біотехнологій ім. С. З. Ґжицького.* Львів, 2012. Т. 14. № 3(53). Ч. 1. С. 59–65.
- 4. Постоєнко В. О., Засєкін Д. А. Окислювально-антиоксидантна система в організмі телят в нормі та при патології. *Вет. медицина України*. 2004. № 2. С. 16–19.
- 5. Маслій М. Л. Профілактика шлунково-кишкових хвороб телят і поросят з використанням аскорбінатів мікроелементів і пробіотика : автореф. дис. ... канд. вет. Наук : 16.00.01. Київ, 2007. 20 с.
- 6. П'ятничко О. М., Лісова Н. Е., Шкодяк Н. В., Стецько Т. І., Максимович О. А., Бассараб В. П. Морфологічні, імунологічні та біохімічні показники крові хворих на гастроентерит телят за умов антибіотикотерапії. Ветеринарна медицина. 2013. Вип. 97. С. 342–344.
- 7. Lykkesfeldt J., Svendsen O. Oxidants and antioxidants in disease: Oxidative stress in farm animals. *The Veterinary Journal*. 2007. V. 173. Is. 3. P. 502–511. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2006.06.005
- 8. Грищенко В. А. Інтенсивність пероксидації та стан антиоксидантної системи захисту в телят, перехворілих на диспепсію. *Укр. біохім. журнал.* 2004. Т. 76, № 5. С. 102–106.
- 9. Постоєнко В. О., Засєкін Д. А. Окислювально-антиоксидантна система в організмі телят в нормі та при патології. *Вет. медицина України*. 2004. № 2. С. 16–19.
- 10. Рекомендації з терапії і профілактики шлунково-кишкових хвороб у новонароджених і молодняку тварин / [М. І. Цвіліховський, В. І. Береза, В. А. Гриценко та ін.] К.: НАУ, 2004. 39 с.
- 11. Тодоров М. І. Гострі розлади травлення у новонароджених телят : монографія. Одеський держ. аграрний ун-т. О. : 2009. 112 с.
- 12. Фукс П. Основні принципи лікування шлунково-кишкового захворювань молодняку сільськогосподарських тварин. Вет. медицина України. 1997. № 2. С. 10–13.
- 13. Завірюха А., Гопка Т., Завірюха Г., Козій Р. Вакцинопрофілактика та імунітет при гастроентеритах телят. *Вет. медицина України.* 1999. № 12. С. 18–19.

- 14. Зінко Г. О. Пероксидно-окисні процеси та стан системи антиоксидантного захисту у телят за гастроентериту. *Аграрний вісник Причорномор'я*. *Ветеринарні науки*. 2017. Вип. 83. С. 86–90.
- 15. Jain A., Shakkarpude J. Oxidative Stress: A Biomarker for Animal Health and Production: A Review. *Indian Journal of Animal Research*. 2024. V. 58. Is. 1. P. 1–12. doi: 10.18805/IJAR.B-5300.
- 16. Sordillo L. M., Aitken S. L. Impact of oxidative stress on the health and immune function of dairy cattle. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2009. V. 128. Is. 1–3. P. 104–109.
- 17. Gutyj B., Stybel V., Darmohray L., Lavryshyn Y., Turko I., Hachak Y., Shcherbatyy A., Bushueva I., Parchenko V., Kaplaushenko A., Krushelnytska O. Prooxidant-antioxidant balance in the organism of bulls (young cattle) after using cadmium load. *Ukrainian journal of Ecology*. 2017. Vol. 7, no. 4. P. 589–596. DOI:10.15421/2017_165.
- 18. Slivinska L. G., Shcherbatyy A. R., Lukashchuk B. O., Gutyj B. V. The state of antioxidant protection system in cows under the influence of heavy metals. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2020. V. 11, no. 2. P. 237–242. DOI:10.15421/022035
- 19. Щербатий А. Р., Слівінська Л. Г. Стан пероксидного окиснення ліпідів у кобил за гіпокобальтозу і гіпокупрозу. *Вісник Білоцерківського національного аграрного університету* : збірник наукових праць. 2013. № 11. 166—169.
- 20. Антоненко, С. Ф., Піскун, В. І., Руденко, Є. В., Чигринов, Є. І., Золотарев, А. П., Осипенко, Т. Л., Сікун, М. В. Удосконалення елементів технології вирощування телиць в молочний період. *Scientific Progress & Innovations*. 2022. № 1. Р 110–119. DOI: 10.31210/visnyk2022.01.14
- 21. Зінко Г. О., Слівінська Л. Г. Гастроентерит телят: діагностика та лікування (методичні рекомендації). Львів, 2017. 23 с.
- 22. Внутрішні хвороби тварин / В. І. Левченко, В. В. Влізло, І. П. Кондрахін та ін. ; за заг. ред. В. І. Левченка. Біла Церква, 2012. Ч. 1. $528~\rm c.$
- 23. Morris C, Wickramasingha D, Abdelfattah EM, Pereira RV, Okello E, Maier G. Prevalence of antimicrobial resistance in fecal *Escherichia coli* and *Enterococcus spp.* isolates from beef cow-calf operations in northern. California and associations with farm practices. *Front Microbiol.* 2023 Feb 23: 14:1086203. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1086203.
- 24. Куртяк Б. М., Романович М. С., Пундяк Т. О., Романович Л. В., Собко Г. В., Романович М. М. Умовно патогенна мікрофлора та її роль в етіології гострих розладів травлення з ознаками діареї новонароджених телят. *Наук. вісник Львів. нац. ун-ту вет. медицини та біотех-*

- нологій ім. С. 3. Ґжицького. 2018. Т. 20, № 83, С. 304–307. DOI: 10.15421/nvlvet8361
- 25. Калініченко С. В., Коротких О. О., Тіщенко І. Ю. Сучасні напрямки створення та удосконалення пробіотиків. *Укр. фармацевт.* журнал. 2016. № 1(42). С. 4–10.
- 26. Слівінська, Л., & Зінко, Г. Особливості еубіозу товстого відділу кишечнику телят за абомазоентериту. Conference "Modern Methods of Diagnostic, Treatment and Prevention in Veterinary Medicine" 2018. 113–114. URL: https://nvlvet.com.ua/index.php/conference/article/view/4441 (дата звернення дата звернення: 19.02.2024).
- 27. Слівінська Л. Г., Зінко Г. О., Влізло В. В., Личук М. Г., Щербатий А. Р., Лукащук Б. О., Федорович В. Л. Корекція показників природної резистентності у телят хворих на абомазоентерит. *Науковий вісник ветеринарної медицини*. 2021. № 2. С. 117–125. DOI: 10.33245/2310-4902-2021-168-2-117-125
- 28. Зінко Г. О., Слівінська Л. Г. Вплив препаратів Селену та Германію на окремі ланки патогенезу за гастроентериту телят. *Наук. вісник Львів. нац. ун-ту вет. медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького.* 2013. Т. 15. № 1(55). Ч. 1. С. 60–67.
- 29. Фукс П. Основні принципи лікування шлунково-кишкового захворювань молодняку сільськогосподарських тварин. Вет. медицина України. 1997. № 2. С. 10–13.
- 30. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник / В. В. Влізло, Р. С. Федорчук, І. Б. Ратич та ін. ; за ред. В. В. Влізла. Львів : СПОЛОМ, 2012. 764 с.
- 31. Данчук В. В. Пероксидне окиснення у сільськогосподарських тварин і птиці. Кам'янець-Подільський : Абетка, 2006. 192 с.
- 32. Зінко Г. О. Пероксидно-окисні процеси та стан системи антиоксидантного захисту у телят за гастроентериту. *Аграрний вісник Причорномор'я*. *Ветеринарні науки*. 2017. Вип. 83. С. 86–90.
- 33. Громашевська Л. Л. Метаболічна інтоксикація в патогенезі та діагностиці патологічних процесів. *Лаб. діагностика*. 2006. Т. 35. № 1. С. 3–13.
- 34. Слівінська Л. Г., Демидюк С. К., Лукащук Б. О., Зінко Г. О.. Порівняльна ефективність різних способів лікування телят за абомазо-ентериту. *Наук. вісник Львів. нац. ун-ту вет. медицини та біотенологій імені С. З. Ґжицького.* 2019. Т. 21. № 94. С. 20–24. DOI: 10.32718/nvlvet9404
- 35. Зінко Г. О., Слівінська Л. Г. Вплив препаратів селену та германію на окремі ланки патогенезу гастроентериту у телят. *Біологія тварин.* 2015. Т. 17. № 2. С. 57–64.

- 36. Зінко Г. О., Слівінська Л. Г. Ефективність застосування мікроелементів Селену та Германію за гастроентериту телят. *Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць.* 2012. Вип. 10 (99). С. 41–45.
- 37. Shcherbatyy, A.R., Slivinska, L.G., Gutyj, B.V., Fedorovych, V.L., Lukashchuk, B.O. Influence of Marmix premix on the state of lipid peroxidation and indices of non-specific resistance of the organism of pregnant mares with microelementosis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2019. Vol. 10. № 1. P. 87–91. DOI: 10.15421/021914.
- 38. Зінко Г.О. Вплив препаратів Селену та Германію на систему антиоксидантного захисту у телят, хворих на гастроентерит. *Наук. вісник Львів. нац. ун-ту вет. медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького.* 2014. Т. 16. № 2(59). Ч. 1. С. 74—81.
- 39. Жуковський І. К., Слівінська Л. Г., Левченко В. І. Вплив комплексного лікування телят на обмін металопротеїнів та активність ферментів системи антиоксидантного захисту за гіпопластичної анемії. *Наук. вісник Львів. нац. ун-ту вет. медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького.* 2016, Т 18, № 3(71). Р. 158–162. doi:10.15421/nylyet7135
- 40. Данчук В. В. Пероксидне окиснення у сільськогосподарських тварин і птиці. Кам'янець-Подільський: Абетка, 2006. 192 с.
- 41. Попова Е. Сокирко Т. Вільнорадикальні процеси: біологічна та патогенетична роль. *Вет. медицина України*. 1997. № 2. С. 16–18.
- 42. Зінко Г.О. Вплив препаратів Селену та Германію на систему антиоксидантного захисту у телят, хворих на гастроентерит. *Наук. вісник Львів. нац. ун-ту вет. медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького.* 2014. Т. 16. № 2(59). Ч. 1. С. 74—81.
- 43. Slivinska, L. G., Shcherbatyy, A. R., Lukashchuk, B. O., Gutyj, B. V. The state of antioxidant protection system in cows under the influence of heavy metals. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2020. Vol. 11, no. 2, P. 237–242. DOI: 10.15421/022035
- 44. Brigelius-Flohé R., Maiorino M. Glutathione peroxidases. Biochimica et *Biophysica Acta (BBA) General Subjects*. Vol. 830, Iss 5, 2013. P. 3289–3303. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.11.020.
- 45. Яблонський В., Желавський М. Рівень циркулюючих імунних комплексів при гнійно-катаральному маститі у корів. *Вет. медицина* України. 2005. № 12. С. 33–34.
- 46. Shcherbatyy, A. R., Slivinska, L. G., Gutyj, B. V., Fedorovych, V. L., Lukashchuk, B. O. Influence of Marmix premix on the state of lipid peroxidation and indices of non-specific resistance of the organism of pregnant mares with microelementosis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2019. Vol. 10, no. 1. P. 87–91. DOI: 10.15421/021914.

- 47. Чумаченко В. В. Резистентність та імунна патологія у тварин і методи її визначення. *Сучасна вет. медицина.* 2006. № 1 . С. 28–30.
- 48. Брода Н. А., Віщур О. І., Рацький М. І., Лешовська Н. М., Крушельницька З. І. Природна резистентність організму корів та їх телят за дії препарату «Оліговіт». *Біологія тварин*. 2011. Т. 13. № 1–2. С. 397–401.
- 49. Імунологія : підручник. А. Ю. Вершигора, €. У. Пастер, Д. В. Колибо ; за заг. ред. €. У. Пастер. К. : Вища школа, 2005. 599 с.
- 50. Віщур О. І. Біохімічні особливості формування і регуляції імунної відповіді у телят і поросят у ранньому віці : дис. ... д-ра вет. наук : 03.00.04. Львів, 2008. 403 с.
- 51. Биць Г.О. Профілактика гастроентеритів телят з використанням препаратів германію та селену. *Наук. вісник Львів. нац. ун-ту вет. медицини та біотехнологій імені С. З. Іжицького.* 2010. Т. 11. № 3(42), Ч. 1. С. 3–7.
- 52. Яремко О. В. Імунофізологічний статус організму та інтенсивність розвитку телят молочного періоду вирощуваня за дії піридоксину гідрохлориду : дис. ... канд. с-г наук. 03.00.13. Львів, 2020. 196 с.
- 53.7. Чумаченко В. Резистентність тварин і фактори, що впливають на її стан. Ветеринарна медицина України. 1997. № 3. С. 23–25.
 - 54. Маслянко Р. Основи імунобіології. Львів: Вертикаль, 1999. 472 с.
- 55. Віщур О. І., Влізло В. В. Ефективність дії ліпогену на систему антиоксидантного захисту та клітинний імунітет у телят. *Вісник аграр.* науки. 2006. № 11. С. 44–48.
- 56. Слівінська Л. Г., Зінко Г. О., Влізло В. В., Личук М. Г. ,Щербатий А. Р., Лукащук Б. О., Федорович В. Л. Корекція показників природної резистентності у телят хворих на абомазоентерит. *Науковий вісник ветеринарної медицини*. 2021. № 2. С. 117–125. DOI: 10.33245/2310-4902-2021-168-2-117-125.
- 57. Rosales C., Uribe-Querol, E. Phagocytosis: A Fundamental Process in Immunity. *BioMed research international*. 2017. Vol. 2017 9042851. DOI: 10.1155/2017/9042851.
- 58. Batista C. F., Blagitz M. G., Bertagnon H. G., Gomes R. C., Santos K. R., Della Libera A. M. Evolution of phagocytic function in monocytes and neutrophils blood cells of healthy calves. *J Dairy Sci.* 2015. Vol. 98. no. 12. P. 8882–8888. DOI:10.3168/jds.2015-9573.
- 59. Зінко Г. О. Імунний статус телят, хворих на гастроентерит. Наук. вісник Львів. нац. ун-ту вет. медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького. 2017. Т. 19. № 82. С. 61–65.
- 60. Імунологія : підручник. А. Ю. Вершигора, Є. У. Пастер, Д. В. Колибо ; за заг. ред. Є. У. Пастер. К. : Вища школа, 2005. 599 с.

- 61. Слівінська Л. Г., Зінко Г. О. Вплив препаратів мікроелементів Селену та Германію на показники Т- і В-клітинного імунітету телят. Наук.-техн. бюлетень ДНДКІ вет. препаратів та кормових добавок. 2012. № 1–2. С. 444–448.
- 62. Зінко Г. О., Слівінська Л. Г. Корекція Т- і В-клітинного імунітету телят за гастроентериту препаратами Селену та Германію. *Сучасні аспекти лікування і профілактики хвороб тварин* : Всеукраїнська науклиракт. Інтернет-конференція (24—25 листопада 2016 р.). Полтава, 2016. С. 27—29.
- 63. Khariv M., Gutyj B., Ohorodnyk N., O. Vishchur, I. Khariv, I. Solovodzinska, D. Mudrak, C. Grymak, P. Bodnar. Activity of the T- and B-system of the cell immunity of animals under conditions of oxidation stress and effects of the liposomal drug. *Ukrainian Journal of Ecology.* 2017. Vol. 7. no. 4. P. 536–541. DOI: 10.15421/2017 157
- 64. Зінко Г. О. Слівінська Л. Г. Корекція Т- і В-клітинного імунітету телят за гастроентериту препаратами Селену та Германію. *Сучасні аспекти лікування і профілактики хвороб тварин*: Всеукраїнська науклиракт. Інтернет-конференція (24—25 листопада 2016 р.). Полтава, 2016. С. 27—29.
- 65. Тодоров М, Кушнір В. Реабіталіційні заходи у разі гострих розладів травлення у телят під час неонатального періодум. *Аграрний вісник Причорномор'я*. 2021. № 99. С. 67–70. DOI: 10.37000/abbsl.2021.99.11

Information about the authors: Slivinska Lyubov Grygorivna,

Doctor of Veterinary Sciences, Professor,
Head of the Department of Animal Internal Diseases and Clinical
Diagnostics,
Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and
Biotechnologies of Ukraine
50, Pekarska str., Lviv, 79010, Ukraine

Zinko Halvna Olehivna.

Candidate of Veterinary Sciences,
Associate Professor at the Department of Animal Internal Diseases and
Clinical Diagnostics,
Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine
and Biotechnologies of Ukraine
50, Pekarska str., Lviv, 79010, Ukraine

Shcherbatyi Andrii Romanovych,

Candidate of Veterinary Sciences,
Associate Professor at the Department of Animal Internal Diseases and
Clinical Diagnostics,
Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine
and Biotechnologies of Ukraine
50, Pekarska str., Lviv, 79010, Ukraine