

## Biopolymers of the connective tissue of horse blood serum after poisoning by *Cynoglossum officinale*

D. Kibkalo<sup>1</sup>, O. Tymoshenko<sup>1</sup>, S. Borovkov<sup>1</sup>, A. Zakharev<sup>1</sup>, K. Skripova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Kharkiv State Zooveterinary Academy*

*Academic Str. 1, Malaya Danilovka, Dergachi district, Kharkov region, Ukraine, 62341*

<sup>2</sup> *Kashtanova Str. 38., Obukhov, Kiev region, Ukraine, 08700*

*E-mail: [diagnost\\_96@ukr.net](mailto:diagnost_96@ukr.net), [serg\\_b78@mail.ru](mailto:serg_b78@mail.ru)*

*Submitted: 31.10.2017. Accepted: 12.12.2017*

The results of a complex study of the effect of *Cynoglossum officinale* on the organism of horses were presented in the article. The research was conducted in the period from 2014 to 2017 at the Derkulsy stud farm in Lugansk region. It has been established that poisoning by *Cynoglossum officinale* causes a violation of the hepatotoxic biliary system and the development of cirrhosis in horses. A set of biochemical parameters of blood serum that may be markers of dystrophic processes in liver tissues was determined. The most informative indicators for diagnosis of cirrhosis of the liver in horses are indicators that characterize the state of the connective tissue, namely the content of glycosaminoglycans and their fractions. There was a tendency to increase the number of general GAGs in the horses which died, compared to the control group. In animals that survived, this indicator increased significantly ( $p \leq 0.05$ ) compared to the control, indicating the development of fibrous changes in the tissues of parenchymal organs. After analysis of the level of separate GAGs fractions, it was determined that level I of GAGs fraction in all groups was higher than the reference norm, indicating a metabolic abnormality of GAGs of the connective tissue, in particular chondroitin-6-sulfate, especially in animals that survived after poisoning ( $p \leq 0.05$ ). Level II of GAGs fraction for most of the horses which died after *Cynoglossum officinale* poisoning was also higher than the norm:  $3.12 \pm 0.49$  un., and in the horses that survived this figure was  $2.67 \pm 0.23$  un. Consequently, after *Cynoglossum officinale* poisoning the formation of cholesterol-4 and dermatan sulfates increased that is usually observed in the degenerative processes in the liver and is accompanied with the growth of the connective tissue. Level III of GAGs fraction, the major part of which is heparan and keratan sulfates, increased by 2.6 times ( $p \leq 0.05$ ) in case of death of animals after *Cynoglossum officinale* poisoning and by 2.4 times ( $p \leq 0.05$ ) in the horses that survived. It is possible that depolymerization of heparan sulfate occurs in the stromal elements of the liver and of other internal organs which is replaced by chondroitin-4-sulfates as a result of poisoning of the animals by *Cynoglossum officinale* while Ito cells are transforming into myofibroblasts. These data are confirmed by morphological studies of the liver, which are manifested by dystrophic changes, on the background of cell cytology, hepatodepressive syndrome and an increase in the volume of connective tissue which leads to the death of most of the horses and to the development of chronic pathological process in animals that survive.

**Key words:** connective tissue; blood serum; horses; biochemistry; poisoning; *Cynoglossum officinale*

---

## Біополімери сполучної тканини сироватки крові в коней за отруєння чорнокоренем лікарським (*Cynoglossum officinale*)

Д.В. Кібкало<sup>1</sup>, О.П. Тимошенко<sup>1</sup>, С.Б. Боровков<sup>1</sup>, А.В. Захар'єв<sup>1</sup>, К.В. Скрипова<sup>2</sup>

*Харківська державна зооветеринарна академія*

<sup>1</sup> *вул. Академічна 1 смт. Дергачівський район, Мала Данилівка, Харківська область, 62341, Україна*

<sup>2</sup> *вул. Каштанова буд. 38, м. Обухів, Київська область, 08700, Україна*

В статті представлені результати комплексного дослідження дії чорнокореня лікарського на організм коней. Дослідження були проведені в період 2014-2017 років на Деркульському кінному заводі Луганської області. Встановлено,

що отруєння чорнокоренем лікарським спричиняє у коней порушення роботи гепато-біліарної системи та розвиток цирозу. Встановлений комплекс біохімічних показників сироватки крові що можуть бути маркерами дистрофічних процесів у тканинах печінки. Найбільш інформативними показниками для діагностики цирозу печінки у коней є показники, що характеризують стан сполучної тканини а саме вміст глікозаміногліканів та їх фракцій. Спостерігалась тенденція до зростання кількості загальних ГАГ'с у коней, що загинули, порівняно з контрольною групою. У тварин, які вижили, цей показник достовірно зростав ( $p \leq 0,05$ ) порівняно з контролем, що свідчить про розвиток фіброзних змін у тканинах паренхіматозних органів. Аналізуючи рівень окремих фракцій ГАГ'с, встановили, що рівень I фракції ГАГ'с в усіх групах був вище референтної норми, що свідчить про порушення метаболізму ГАГ сполучної тканини, зокрема хондроїтин-6-сульфата, особливо у тварин, що вижили після отруєння ( $p \leq 0,05$ ). Рівень II фракції ГАГ'с у більшій частини коней, які загинули за отруєння чорнокоренем, також був вищим за нормативні показники:  $3,12 \pm 0,49$  ум/од, а в коней, що вижили, цей показник складав  $2,67 \pm 0,23$  ум/од. Отже, за отруєння чорнокоренем збільшувалось утворення хондроїтин-4- та дерматансульфатів, що зазвичай спостерігається за дистрофічних процесів у печінці і супроводжується розростанням сполучної тканини. Рівень III фракції ГАГ'с, більшою частиною яких є гепаран- та кератансульфати, зростав за отруєння коней чорнокоренем у 2,6 рази ( $p \leq 0,05$ ) у разі загибелі тварин і у 2,4 рази ( $p \leq 0,05$ ) у коней, які вижили. Скоріш за все, відбувається деполімеризація гепарансульфату у стромальних елементах печінки та інших внутрішніх органів і заміщення його хондроїтин-4-сульфатами внаслідок отруєння тварин чорнокоренем, коли відбувається перетворення клітин Іто в міофібробласти. Ці дані підтверджені морфологічними дослідженнями печінки, які проявляються дистрофічними змінами, на тлі цитолізу клітин, гепатодепресивного синдрому і збільшення обсягу сполучної тканини, що призводить до загибелі більшої частини коней і до розвитку хронічного патологічного процесу у тварин, які залишилися живими.

**Ключові слова:** сполучна тканина; сироватка крові; коні; біохімія; отруєння; чорнокорень лікарський

## Вступ

Отруєння чорнокоренем лікарським (*Synoglossum officinale*) постійно реєструють як в Україні, так і за її межами (Babenko et al., 1999, Lyakhovich et al., 2014; Khmel'nitskiy et al., 1998). Так, у США чорнокорінь занесений у список небезпечних рослин для великої рогатої худоби, у Британській Колумбії та Онтаріо він становить серйозну проблему як сорна рослина, а в Німеччині є небезпечним забруднювачем сіна (Cheeke et al., 1985; Conner et al., 2000; De Clerk-Floate, 1999). За результатами досліджень, було встановлено, що отруєння тварин і людей піролізидиновими алкалоїдами, які містяться в чорнокорені лікарському, викликає вено-оклюзійну хворобу з вираженим гепарально-енцефальним синдромом (Lyakhovich, et al., 2014, Radchenko et al., 2005, Sytnik, 2005), який проявляється болючістю та збільшенням печінки, асцитом, судинними розладами в нижній частині черева, загальною хворобливістю тварин (Kondrakhin et al., 2005, Sytnik, 2005, Khmel'nitskiy, et al., 1998).

У випадку отруєння піролізидиновими алкалоїдами їх детоксикація відбувається, головним чином, за допомогою ферментів монооксидаз, що містяться в цитозолі, мітохондріях, пероксисомах та лізосомах клітин. У гепатоцитах під дією оксидаз метаболіти піролізидинових алкалоїдів перетворюються на піроли, ініціативні токсикогени, які діють на ДНК ядер клітин печінки, викликаючи ушкодження геному, проліферацію клітин, мутації. У патогенезі цієї хвороби, крім вказаних вище ланок, у багатьох тварин також спостерігаються жовчоміхурова, ентеральна, легенева і ниркова складові патології, які добре вивчені і описані у великої рогатої худоби (Vladimirov, 2000, Lyakhovich, et al., 2014, Khmel'nyts'kyu et al., 2003). У коней, які отруїлись чорнокоренем лікарським на пасовищах, реєструють гастроентерит та венозну печінкову гіперемію.

Довготривале вживання такого корму призводить до розвитку атрофічного цирозу печінки. Дослідженнями багатьох авторів встановлено, що цирозогенні отрути цілеспрямовано діють саме на ендотелій капілярів, зірчасті клітини та решітчасті волокна печінки. Подразнення клітин ендотелію стимулює виділення багатьох факторів, у тому числі фактору росту фібробластів –  $\beta$ -FGF. Під час цього відбувається активація макрофагів і виділення ендотеліну, трансформуючого фактору росту та інших, які приймають участь у розвитку фібрилогенезу і склерозу (Vladimirov, 2000, Zajchik et al., 1999, Rouder, 2003). Ці зміни активують зірчасті ліпоцити – клітини Іто, що перетворюються в міофібробласти і починають секретувати колаген I та III типів, замість IV, який в нормі притаманний базальним мембранам печінки.

Такі зміни метаболізму призводять до значного інтра- та перилобулярного розростання сполучної тканини на фоні незначного ушкодження саме клітин паренхіми печінки (Zajchik et al., 1999, Radchenko et al., 2005, Tymoshenko et al., 2010). Проте в інших випадках, на початку захворювання спостерігалось збільшення розмірів гепатоцитів, їх ядер та виникнення в цитоплазмі вакуолей. За тяжкої стадії хвороби відбувався некроз гепатоцитів, капілярна ектазія та склероз. Останній міг бути як дифузним, так і локалізованим. Проліферація епітелію жовчних протоків, за даними різних авторів, носила різноспрямований характер (Zajchik et al., 1999; Radchenko et al., 2005).

Таким чином, патологія печінки та інших органів при отруєнні піролізидинами у значній мірі залежить від дози та тривалості надходження токсинів в організм тварин. Проте до кінця не з'ясовано, що лежить у його основі. Вважається, що вено-оклюзійна хвороба має суттєві постійні морфологічні ознаки, але характеризується відносно слабкими і малоінформативними змінами біохімічних маркерів, що не дає можливості впевнено диференціювати її від інших, подібних за перебігом хвороб.

У зв'язку з вищевикладеним доцільно продовжити поглиблене вивчення даної патології для пояснення деяких, недостатньо вивчених ланок отруєнь тварин різних видів, зокрема коней, піролізидиновими алкалоїдами (Zentek et al., 1999).

Метою досліджень було встановлення змін показників метаболічного профілю сироватки крові спортивних коней, зокрема показників стану сполучної тканини, за спонтанного отруєння чорнокоренем.

## Матеріали і методи досліджень

Досліджено 13 коней що утримуються на Деркульському кінному заводі (ДКЗ), в якому спостерігалось отруєння деяких тварин чорнокоренем. З них шість коней загинули протягом 1–3 діб, три тварини вижили після отруєння; чотири – становили контрольну групу без клінічних ознак отруєння. У всіх коней одержували зразки крові з яремної вени за допомогою вакуумної системи забору крові Vacuette®; у сироватці крові визначали вміст загального білка (ЗБ), активність ферментів аспартатамінотрансферази (АсАТ) та аланінамінотрансферази (АлАТ), а також концентрацію показників стану сполучної тканини: глікопротеїнів (ГП), загальних хондроїтинсульфатів (ХСТ) і фракцій глікозаміногліканів сироватки крові (ГАГ'с) згідно з загальноприйнятими методиками (Tymoshenko et al., 2010). Також був проведений патологоанатомічний розтин тварин, які загинули, та відбір проб печінки для гістологічного дослідження з подальшим фарбуванням гематоксилін-еозином (Goral'skiy, et al., 2005).

## Результати та їх обговорення

У тварин контрольної групи, з господарства ДКЗ, в якому було зареєстровано отруєння чорнокоренем, спостерігалась тенденція до низького рівня загального білка в сироватці крові: 59,0–65,5 г/л (Табл. 1). У тварин, які загинули за отруєння чорнокоренем, вміст загального білка коливався у значних межах (ліміти 59–120 г/л), що є показником різної за спрямованістю відповіді організму тварин на дію токсину. У коней, які залишились живими після отруєння, вміст загального білка був у межах референтної норми.

Активність АсАТ у контрольній групі коней з ДКЗ не виходила за межі норми. Слід зауважити, що значення активності АсАТ різняться за різними джерелами літератури в залежності від породи коней і напряму їх використання та ін. (За J. Капеко 226–366 од/л, за Д. Мейєр та Д. Харві 152–294 од/л) (Tymoshenko et al., 2010). За отруєння чорнокоренем активність ферменту в коней, які вижили, за середніми значеннями достовірно не відрізняється від показника з групи контролю. Проте у тварин, які загинули внаслідок отруєння, найбільш широкий діапазон активності ферменту становив 26,0–377,0 од/л, що є показником як гіпоферментемії в деяких коней, так і посиленого цитолізу в інших особин. Така ж закономірність встановлена і в коней, які вижили, але в більш вузькому діапазоні: 118,0–194,0 од/л.

Активність АлАТ у коней всіх груп була вища за межі референтної норми, незалежно від даних, які містяться в різних джерелах інформації. За отруєння чорнокоренем активність АлАТ коливалась у найбільш широкому діапазоні, ніж в інших групах: 15,0–80,0 од/л у тварин, що загинули, та 30,0–67,0 од/л у тварин, які вижили після отруєння. Ці результати свідчать як про зниження інтенсивності переамінування в частини коней, так і про посилене руйнування гепатоцитів в інших тварин.

**Таблиця 1.** Біохімічні показники сироватки крові коней за отруєння чорнокоренем (M±m, Lim, p≤0,05)

Групи коней	Загальний білок, г/л	АсАТ, од/л	АлАТ, од/л
Нормативні показники	60,0–80,0	50,0–200,0	8,0 – 20,0
Контрольна група (n=4)	62,6±1,34	125,8±3,90	30,5±1,71
	59,0–65,5	117,0–136,0	26,0–34,0
Коні, які загинули (n=6)	72,8±9,49	174,0±47,40	38,2±11,12
	59,0–120,0	26,0–377,0	15,0–80,0
Коні, які вижили після отруєння (n=3)	68,2±2,54	144,7±24,69	48,3±10,68
	63,4–72,0	118,0–194,0	30,0–67,0

Щоб встановити характер змін стану сполучної тканини в коней за отруєння чорнокоренем, було досліджено вміст ГП та ГАГ у сироватці крові коней (Табл. 2).

У коней контрольної групи вміст ГП не перевищував верхню межу референтної норми. Не було достовірних відхилень рівня ГП від значень контрольної групи за отруєння чорнокоренем у коней, які загинули, а в деяких, які вижили, вміст ГП був навіть достовірно вищим (p≤0,05) вище за тих, які загинули. Можливо, це є показником подальшого розвитку руйнівного процесу в печінці коней, які залишилися в живих.

ХСТ є одними з найбільш інформативних показників у сироватці крові коней для оцінки стану сполучної тканини. Одержані результати свідчать про тенденцію до більш високого рівня даного показника у тварин, що загинули за отруєння чорнокоренем.

**Таблиця 2.** Біохімічні показники стану сполучної тканини в сироватці крові коней за отруєння чорнокоренем ( $M \pm m$ ,  $Lim$ ,  $p \leq 0,05$ )

Групи коней	ГП, ум.од	ХСТ, г/л	ГАГ'с, ум.од
Нормативні показники	0,55–0,61	0,090–0,110	4,8–5,7
Контрольна група (n=4)	0,47±0,04	0,090±0,013	6,93±0,30
	0,41–0,60	0,070–0,130	6,2–7,5
Коні, які загинули (n=6)	0,49±0,012	0,172±0,057	9,44±0,94
	0,44–0,51	0,080–0,395	7,0–12,3
Коні, які вижили після отруєння (n=3)	0,63±0,03*	0,091±0,019	9,64±0,44*
	0,56–0,75	0,060–0,127	8,8–10,3

Примітка: \* –  $p \leq 0,05$ 

Спостерігалась тенденція до зростання кількості загальних ГАГ'с у коней, що загинули, порівняно з контрольною групою. А у тварин, які вижили, цей показник достовірно зростав ( $p \leq 0,05$ ) порівняно з контролем, що свідчить про розвиток фіброзних змін у тканинах паренхіматозних органів.

Аналізуючи рівень окремих фракцій ГАГ'с, встановили, що рівень I фракції ГАГ'с в усіх групах був вище референтної норми, що свідчить про порушення метаболізму ГАГ сполучної тканини, зокрема хондроїтин-6-сульфата, особливо у тварин, що вижили після отруєння ( $p \leq 0,05$ ). Рівень II фракції ГАГ'с у більшій частині коней, які загинули за отруєння чорнокоренем, також був вищим за нормативні показники:  $3,12 \pm 0,49$  ум/од, а в коней, що вижили, цей показник складав  $2,67 \pm 0,23$  ум/од. Отже, за отруєння чорнокоренем збільшувалось утворення хондроїтин-4- та дерматансульфатів, що зазвичай спостерігається за дистрофічних процесів у печінці і супроводжується розростанням сполучної тканини (Табл.3). Рівень III фракції ГАГ'с, більшою частиною яких є гепаран- та кератансульфати, зростав за отруєння коней чорнокоренем у 2,6 рази ( $p \leq 0,05$ ) у разі загибелі тварин і у 2,4 рази ( $p \leq 0,05$ ) у коней, які вижили. Скоріш за все, відбувається деполімеризація гепарансульфату у стромальних елементах печінки та інших внутрішніх органів і заміщення його хондроїтин-4-сульфатами внаслідок отруєння тварин чорнокоренем, коли відбувається перетворення клітин Іто в міофіброласти.

**Таблиця 3.** Фракційний склад ГАГ сироватки крові коней за отруєння чорнокоренем ( $M \pm m$ ,  $Lim$ ,  $p \leq 0,05$ )

Групи коней	Фракції ГАГ		
	I	II	III
Нормативні показники	2,5–3,1	1,2–1,6	0,9–1,2
Контрольна група (n=4)	4,73±0,30*	1,80±0,23	0,40±0,07
	4,2–5,6	1,4–2,4	0,3–0,6
Коні, які загинули (n=6)	5,28±0,32*	3,12±0,49*	1,04±0,12*
	4,1–5,9	2,4–4,6	0,5–1,8
Коні які вижили після отруєння (n=3)	6,00±0,50*	2,67±0,23*	0,97±0,11*
	5,5–6,5	2,3–3,1	0,7–1,5

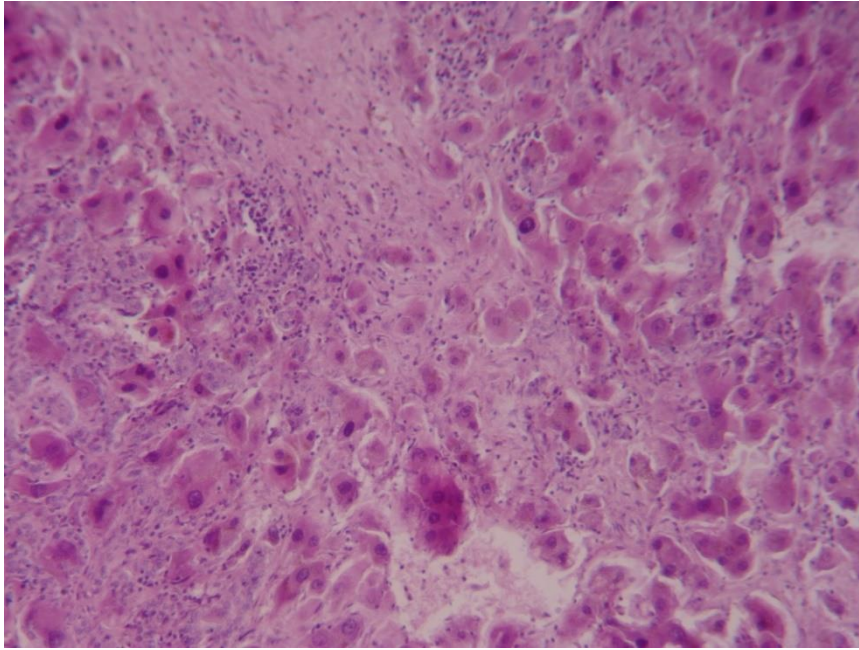
Примітка: \* –  $p \leq 0,05$ 

Отже, за загибелі коней спостерігались порушення обміну ГАГ у більшому ступеню і в більшій кількості випадків, ніж у клінічно здорових тварин і тих, що вижили після отруєння. Ці результати співпадають з даними морфологічних досліджень щодо розвитку склеротичних змін у внутрішніх органах загиблих тварин.

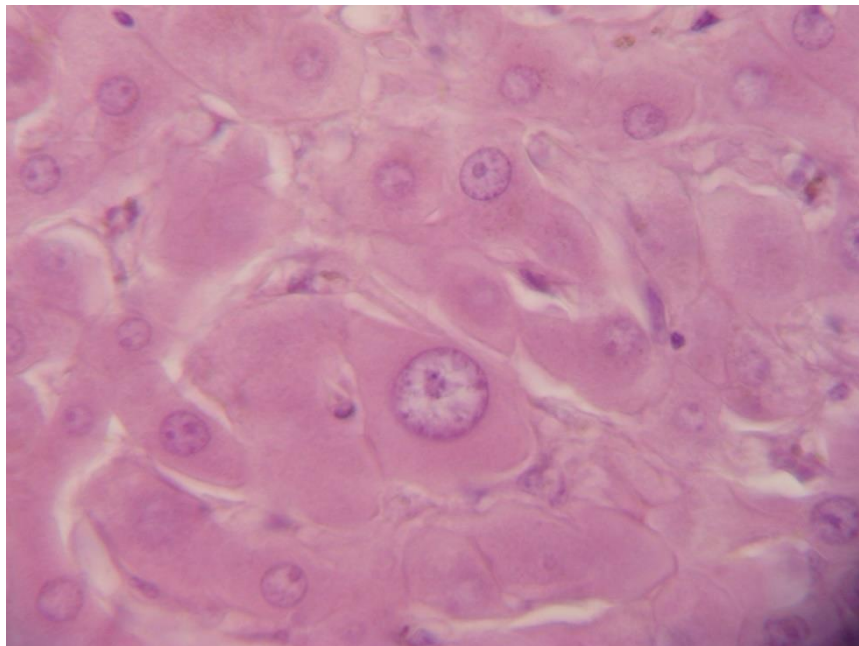
За патоморфологічного аналізу трупів коней, які загинули за хронічного отруєння піролізидиновими алкалоїдами чорнокореня лікарського, встановлені достатньо специфічні зміни печінки, що властиві гепаральному склерозу, а саме: печінка у всіх трупів була збільшена в об'ємі, тьмяно-коричнева, з вираженою сіруватістю, значно ущільнена, на розрізі мала підкреслено виражений малюнок внутрішньої будови, з потовщеними стінками внутрішньопечінкових вен та дрібною гористістю поверхні зрізу.

За патогістологічного дослідження зрізів печінки від трупів коней встановлені вогнищеві портовонозні некрози. У вцілілих часточках печінки встановлені локальні дескомплексації, у гепатоцитах, що вціліли, були присутні зміни, властиві дрібноклітинній жировій дегенерації та зернистому диспротеїнозу: окремі гепатоцити мали світлу цитоплазму з дрібними вакуолями та зміщеним на периферію ядром, окремі – тьмяну цитоплазму з оптично щільними скупченнями, ймовірно білкових агрегатів у ній. Ядра більшості гепатоцитів не мали притаманної їм щільності каріоплазми, були напівпрозорі, але містили скупчення базofil'ної субстанції під каріолею. Дрібні внутрішньопечінкові жовчні протоки не виявлялись, а великі, які вціліли, були дещо розширеними, вкритими епітелієм з ознаками гіперплазії. Навколо останніх були наявні осередки розростання сполучної тканини. У ділянках триад та в межах часточок з вираженою дискомплексацією також відмічали утворення значного об'єму сполучної тканини і

вогнищеві клітинні скупчення, що склалися переважно з фібробластів та лімфоцитів. На периферії окремих часточок реєструвались осередки «гніздової» проліферації гепатоцитів, які також були оточені сполучною тканиною.



**Рис. 1.** Руйнація печінкових пластинок, розростання сполучної тканини в межах печінкової часточки. Зб.  $\times 400$ , гематоксилін-еозин



**Рис. 2.** Маргінація і конденсація хроматину в ядрах гепатоцитів, зернистий диспротеїноз. Зб.  $\times 900$ , гематоксилін – еозин

## Висновки

Таким чином, за отруєння чорнокоренем коней стан печінки та інших внутрішніх органів порушується внаслідок дистрофічних змін, на тлі цитолізу клітин, гепатодепресивного синдрому і збільшення обсягу сполучної тканини, що призводить до загибелі більшої частини коней і до розвитку хронічного патологічного процесу у тварин, які залишилися живими. Комплекс біохімічних досліджень, який включає визначення вмісту загального білка, активності АсАТ і АлАТ та компонентів сполученої тканини (глікопротеїнів, хондроїтинсульфатів, фракцій сироваткових глікозаміногліканів) дозволяє об'єктивно оцінити ступінь руйнівних змін, що підтверджується результатами морфологічних і гістологічних досліджень.

---

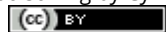
## References

- Babenko, O. V., Gorshkov, G. N. (1999). Otravleniya krupnogo rogatogo skota chernokornem lekarstvennym. *Veterinariya*, 6, 11-12 (in Ukrainian).
- Cheeke, P. R., Schmitz, J. A., Lassen, E. D., & Pearson, E. G. (1985). Effects of dietary supplementation with ethoxyguin, magnesium oxide, methionine oxide, methionine hydroxy analog and B vitamins on tansy ragwort (*Senecio jacobea*) toxicosis in beet cattle. *American Journal of Veterinary Research*, 46(10), 2179-2183.
- Conner, R. L., Declerk-Floate, R. A., Leggett, F. L., Bissett, J. D., & Kozub, G. C. (2000). Impact of disease and a defoliating insect of houndstongue (*Cynoglossum officinale*) growth: Implications for weed biological control. *Annals of Applied Biology*, 136(3), 297-305. DOI: 10.1111/j.1744-7348.2000.tb00038.x
- De Clerk-Floate, R. (1999). Impact of *Erysiphe cynoglossi* on the growth and reproduction of the rangeland weed *Cynoglossum officinale*. *Biological Control*, 15, 107-112.
- Goral'skiy, L. P., Kholmich, V. T., & Kononskiy, O. I. (2005). *Osnovy histologichnoyi tekhniki i morfofunktsional'ni metody doslidzhennya u normi ta pry patolohiyi*. Zhytomyr: Polissya. (in Ukrainian).
- Khmelnitskiy, G., Sitnik, E., & Galatyuk, A. (1998). Alkaloidotoksikoz loshadey. *Veterinarnaya meditsina Ukrainy*, 9, 40-41. (in Ukrainian).
- Khmelnitskiy, H. O., Sytnik, O. K., & Borysevych, B. V. (2003). Eksperymental'ne otruyennya laboratornykh tvaryn chornokornem likars'kym *Cynoglossum officinale*. *Ahrarna nauka i osvita*, 4(3-4), 77-79. (in Ukrainian).
- Kondrakhin, I. P., Levchenko, V. I., Talanov, G. A. & Kondrakhin, I. P. (Red.). (2005). *Spravochnik veterinarnogo terapevta i toksikologa: Spravochnik*. Moskva: Kolos. (in Russian).
- Lyakhovich, L. M., Ul'yanitskaya, A. Yu., Zakhar'ev, A. V., & Irnidenko, E. V. (2014). Nekotorye ekologicheskie sostavlyayushchie otravleniya krupnogo rogatogo skota pirrolizidinovymi alkaloidami, proizvodimymi chernokornem lekarstvennym (*Cynoglossum officinale*). *Problemy zoonzheneriyi ta veterynarnoyi medytsyny*, 29(2), 128-132. (in Ukrainian).
- Radchenko, V. G., Shabrov, A. V., & Zinov'eva, E. N. (2005). *Osnovy klinicheskoy gepatologii. Zabolevaniya pecheni i billiarnoy sistemy*. Sankt-Peterburg: Dialekt, Moskva: Binom. (in Russian).
- Rouder, D. D. (2003). *Veterinarnaya toksikologiya*. Moskva: Akvarium-Buk. (in Russian).
- Sytnik, O. K. (2005). *Patohenez, diahnostyka ta profilaktyka otruyennya tvaryn chornokornem likars'kym*. (Avtoref. dys. kand. veterynarnykh nauk). Instytut eksperymental'noyi i klinichnoyi veterynarnoyi medytsyny, Kharkiv. (in Ukrainian).
- Tymoshenko, O. P., & Kartashov, M. I. (2010). *Veterynarna klinichna biokhimiya: Navchal'nyy posibnyk*. Kharkiv: Espada. (in Ukrainian).
- Vladimirov, Yu. A. (2000). Svobodnye radikaly v zhivykh sistemakh. *Sorovskiy obrazovatel'nyy zhurnal*, 6(12), 13-19 (in Russian).
- Zajchik, A. Sh., & Churilov, L. P. (1999). *Osnovy obshhej patologii. Chast' 1. Osnovy obshhej patofiziologii: Uchebnoe posobie dlja studentov medicinskih VUZov*. Sankt-Peterburg: JeLBI (in Russian).
- Zentek, J., Aboling, S., & Kamphues, J. (1999). Accident report: animal nutrition in veterinary medicine actual cases: houndstongue (*Cynoglossum officinale*) in pasture - a health hazard for horses. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*, 106(11), 475-477.

---

### Citation:

Kibkalo, D., Tymoshenko, O., Borovkov, S., Zakharev, A., Skripova, K. (2017). Biopolymers of the connective tissue of horse blood serum after poisoning by *Cynoglossum officinale*. *Ukrainian Journal of Ecology*, 7(4), 486-491.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0. License