

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ
МЕДИЦИНИ ТА БІОТЕХНОЛОГІЙ ІМЕНІ С. З. ГЖИЦЬКОГО**

СЛОБОДЯН СОЛОМІЯ ОЛКІВНА

УДК 619:615.45:612.176:636

**ФАРМАКОКОРЕКЦІЯ СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ
ОРГАНІЗМУ ТВАРИН ЗА СВИНЦЕВО-КАДМІЄВОГО НАВАНТАЖЕННЯ**

16.00.04 – ветеринарна фармакологія та токсикологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата ветеринарних наук

Львів – 2021

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Львівському національному університеті ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького

Науковий керівник – доктор ветеринарних наук, професор
Гутий Богдан Володимирович,
Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, професор кафедри фармакології та токсикології.

Офіційні опоненти: доктор ветеринарних наук,
старший науковий співробітник
Кушнір Ігор Михайлович,
Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок, завідувач лабораторії бактеріологічного контролю якості і безпечності ветеринарних препаратів;

доктор ветеринарних наук, професор
Жукова Ірина Олексіївна,
Харківська державна зооветеринарна академія, завідувач кафедри нормальної і патологічної фізіології тварин.

Захист дисертації відбудеться «07» травня 2021 року о 13³⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.826.03 у Львівському національному університеті ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького за адресою: 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 50, аудиторія № 8.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького за адресою: 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 50.

Автореферат розісланий «02» квітня 2021 р.

**Учений секретар
спеціалізованої вченої ради**

М. І. Леньо

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. В умовах сучасного техногенного забруднення навколишнього середовища екологічні проблеми, як і підвищення якості тваринницької продукції та її харчової безпеки є важливими й актуальними питаннями сьогодення. Забруднення довкілля важкими металами внаслідок техногенної діяльності населення призвело до цілої низки проблем сільськогосподарського виробництва. Важкі метали визнані пріоритетними забрудниками біосфери, щораз вищих значень набувають техногенні мікроелементози: збільшення концентрації солей важких металів зустрічається в багатьох регіонах України (Гонський Я. І. зі співавт., 2006; Антоняк Г. Л., 2010; Маменко О. М. зі співавт., 2015; Снітинський В. В., 2019; Лавришин Ю. Ю., Гутий Б. В., 2019).

Тривале надходження в організм тварин важких металів, навіть у малих концентраціях, спричиняє низку токсичних ефектів, впливаючи на різні органи і системи (Brzóška M. M., 2002; Назарук Н. В., 2012; Гордієнко В. В., 2018). При потрапленні в організм тварин ці метали, залежно від шляхів введення, більшою чи меншою мірою локалізуються в головному та кістковому мозку, печінці, нирках, легенях, серці, селезінці тощо (Yiin S. J., 2000; Shah K., 2011; Гутий Б. В., 2016).

Відомо, що Свинець і Кадмій відносяться до найпоширеніших токсикантів, здатних блокувати реактивні (сульфгідрильні, карбоксильні та фосфатні) групи біополімерів, у тому числі – білків, нуклеїнових кислот та ензимів (Дмитруха Н. М., 2009; Нефьодова О. О., Білишко Д. В., 2018). Надходження цих важких металів пов'язане з екологічним ризиком для організму тварин через їх кумулятивну токсичність щодо органів і систем, що, в подальшому, призводить до зниження інтенсивності росту й продуктивності тварин (Куцан О. Т., Оробченко О. Л., 2011; Дашковський О. О. зі співавт., 2013; Чалая О. С., 2013; Градович Н. І. зі співавт., 2015).

Доведено, що прояви токсичної дії Кадмію і Свинцю можуть залежати від наявності між ними взаємодії, яка призводить до зміни порогових значень, тому важливе значення має не лише токсичність кожного компонента системи, але й їх комбінована дія (Шарандак П. В., Левченко В. І., 2008).

У цілому механізм комбінованої дії Кадмію і Свинцю досі остаточно не розкритий, хоча основні, найбільш універсальні положення, які ґрунтуються на уявленнях про шляхи метаболізму важких металів, вивчені достатньо. Властиво тому необхідне поглиблене дослідження фармакотоксикологічних та біохімічних процесів, що лежать в основі метаболічних розладів і порушень життєвих функцій організму тварин, зумовлених сукупною дією Свинцю та Кадмію. Особливо важливо з'ясувати вплив цих токсикантів на систему антиоксидантного захисту організму тварин, яка запобігає надмірній активації вільнорадикальних і пероксидних реакцій в організмі тварин, та здійснити пошук лікарських засобів, здатних підвищувати опірність організму до захворювань шляхом нейтралізації комбінованої токсичної дії солей важких металів.

Отже, в науковому аспекті актуальним є дослідження механізмів сукупної токсичної дії Кадмію та Свинцю на організм тварин та з'ясування можливостей

попередження й корекції метаболічних порушень, спричинених цими токсикантами. Проведення досліджень у такому напрямку – на часі, оскільки вони мають значну перспективу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є складовою науково-дослідної роботи кафедри фармакології та токсикології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького «Розробка та впровадження нових екологічно безпечних ветеринарних препаратів та кормових добавок для тварин і птиці, що мають протимікробну, імуностимулювальну, антинеопластичну, протипаразитарну, антиоксидантну та дезінтоксикаційну дії» (номер державної реєстрації 0116U00426, 2016–2020 рр.).

Мета та задачі дослідження. Метою досліджень було розробити ефективний лікарський засіб для корекції системи антиоксидантного захисту організму тварин за свинцево-кадмієвого навантаження, з'ясувати особливості перебігу свинцевого і кадмієвого токсикозу у тварин, а також визначити фармакодинаміку селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» та механізм їх дії на організм тварин за сукупного свинцево-кадмієвого токсикозу.

Для реалізації мети були поставлені завдання дослідити:

- морфологічні показники крові щурів за тривалого кадмієвого і свинцевого навантаження;
- протейнінсинтезувальну функцію та функціональний стан печінки щурів за тривалого кадмієвого і свинцевого навантаження;
- антиоксидантний статус організму щурів за тривалого кадмієвого і свинцевого навантаження;
- прирости маси тіла та вагові коефіцієнти органів щурів за інтоксикації Кадмієм і Свинцем;
- токсикологічні параметри кормової добавки «Метісевіт плюс» на лабораторних тваринах (гостра та підгостра токсичність);
- вплив селеніту натрію і кормової добавки «Метісевіт плюс» на морфологічні та біохімічні показники крові щурів за інтоксикації Кадмієм і Свинцем;
- вплив селеніту натрію і кормової добавки «Метісевіт плюс» на інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів та стан антиоксидантного захисту організму щурів за тривалого кадмієвого і свинцевого навантаження;
- мікроелементний склад кормів у зонах інтенсивного техногенного навантаження;
- морфологічні та біохімічні показники крові дослідних бугайців, яких утримують у різних, за техногенними навантаженнями, зонах;
- вплив кормової добавки «Метісевіт плюс» на морфологічні і біохімічні показники крові бугайців за умов свинцево-кадмієвого навантаження;
- вплив кормової добавки «Метісевіт плюс» на антиоксидантний статус організму бугайців за умов свинцево-кадмієвого навантаження;
- розробити та затвердити нормативну документацію на кормову добавку «Метісевіт плюс».

Об'єкт дослідження – експериментальний кадмієвий, свинцевий та свинцево-кадмієвий токсикоз у тварин та його профілактика.

Предмет дослідження – морфологічні, біохімічні показники крові та клінічні показники за свинцево-кадмієвого токсикозу у тварин, кормова добавка «Метісевіт плюс».

Методи дослідження: гематологічні (морфологічні, біохімічні); фармакотоксикологічні (гостра та підгостра токсичність), клінічні (збір анамнезу, клінічний огляд тварин); статистичні (обробка результатів досліджень).

Наукова новизна одержаних результатів. Розроблено кормову добавку «Метісевіт плюс» на основі фенарону, вітамінів А та Е, метіоніну, Селену й Цинку. Уперше проведено фармакотоксикологічну оцінку цієї кормової добавки. Розкриті нові аспекти патогенезу свинцево-кадмієвого токсикозу у тварин, зокрема встановлений сукупний вплив Свинцю і Кадмію на систему антиоксидантного захисту організму щурів та бугайців. Уперше вивчений вплив селеніту натрію і кормової добавки «Метісевіт плюс» на протеїнсинтезувальну функцію та функціональний стан печінки щурів та бугайців за сукупного навантаження Кадмієм і Свинцем. Досліджена фармакодинаміка селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» на антиоксидантний статус організму бугайців за свинцево-кадмієвого навантаження. З'ясовано, що застосування кормової добавки «Метісевіт плюс» має переваги над застосуванням селеніту натрію в попередженні негативної дії солей Кадмію та Свинцю на організм щурів.

Підтверджено, що використання кормової добавки «Метісевіт плюс» бугайцям (за сукупного навантаження Кадмієм і Свинцем) є виправданим і доцільним. Встановлено, що згодовування бугайцям даної кормової добавки зменшує негативну дію Кадмію та Свинцю на їх організм, нормалізує морфологічні та біохімічні показники крові, антиоксидантний статус організму дослідних бугайців.

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена патентом України на корисну модель № 77053.

Практичне значення одержаних результатів. Запропонований спосіб зниження негативного впливу Свинцю та Кадмію на організм бугайців шляхом уведення до їх раціону кормової добавки «Метісевіт плюс». Теоретично обґрунтовано та практично доведено, що згодовування бугайцям кормової добавки «Метісевіт плюс» сприяє відновленню функціонального стану печінки, гемопоетичної та антиоксидантної функцій на тлі свинцево-кадмієвого навантаження.

Отримано ТУ України на кормову добавку «Метісевіт плюс».

Матеріали дисертаційної роботи використовуються під час вивчення навчальних дисциплін «Ветеринарна фармакологія», «Ветеринарна токсикологія», «Екологічна токсикологія» студентами факультетів ветеринарної медицини, які навчаються за другим (магістерським) рівнем вищої освіти, для слухачів післядипломної освіти.

Особистий внесок здобувача. Здобувачка самостійно провела пошук та аналіз літературних джерел за темою дисертаційної роботи, брала участь у формуванні схеми проведення дослідів, здійснювала підбір методів та методик,

експериментальних та лабораторних досліджень. Інтерпретація й узагальнення одержаних результатів, оформлення висновків дисертації, формулювання практичних рекомендацій проведені спільно з науковим керівником.

Апробація результатів досліджень. Основні положення й результати проведених досліджень доповідалися та отримали загальне наукове схвалення на щорічних наукових звітах і конференціях викладацького складу й аспірантів Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького (2011–2020 рр.); Міжнародній науково-практичній конференції “Інноваційність розвитку сучасного аграрного виробництва”, присвяченої 90-річчю з дня народження ректора Стояновського С.В. (м. Львів, 2012); Міжнародній науково-практичній конференції “Інноваційність розвитку сучасного аграрного виробництва”, присвяченої 230-річчю ветеринарної освіти і науки в Україні (м. Львів, 2014); конференції «Сучасні методи діагностики, лікування та профілактика у ветеринарній медицині» (м. Львів, 2018); VIII Міжнародній науково-практичній конференції “Ветеринарні препарати: розробка, контроль якості та застосування» (м. Львів, 2019).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 9 наукових праць, у тому числі 5 статей – у наукових фахових виданнях України, 1 стаття – у виданні, включеному до міжнародної наукометричної бази Web of Science, 1 стаття – у періодичному науковому виданні інших держав, яке входить до складу Європейського Союзу, 1 технічні умови, 1 патент.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається з анотації, вступу, 4 розділів, висновків, пропозицій виробництву, списку використаних джерел літератури й додатків та викладена на 190 сторінках комп’ютерного тексту. Дисертація проілюстрована 55 таблицями та 3 рисунками. Список використаних джерел літератури включає 318 найменувань, з яких 105 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Огляд літератури. Складається з 3 підрозділів, у яких наведені літературні дані, щодо накопичення Кадмію та Свинцю в навколишньому середовищі та впливу цих важких металів на організм тварин. Також наведено сучасні підходи щодо профілактики свинцево-кадмієвої інтоксикації.

Матеріали і методи досліджень. Експериментальні дослідження здійснювали протягом 2012-2020 рр. у лабораторії кафедри фармакології та токсикології ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького, лабораторії токсикології та фармакології ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок та у фермерському господарстві імені Т. Шевченка Здолбунівського району, СВК «Нива» Дубенського району та СП «Україна» Дубровицького району Рівненської області.

Усі маніпуляції з тваринами проводили відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних і наукових цілей (Страсбург, 1986 р.).

З метою вивчення питань, що впливали із завдань досліджень, у процесі виконання дисертаційної роботи проведені два етапи досліджень на щурах та бугайцях.

Перший етап досліджень включав дві серії досліджень на щурах. Перша серія досліджень передбачала довготривале згодовування хлориду кадмію та ацетату свинцю, з метою викликання хронічної інтоксикації цими токсикантами у щурів. Метою даної серії досліду було вивчити вплив Кадмію та Свинцю на біохімічні та морфологічні показники крові, антиоксидантний статус організму щурів.

Для цієї серії досліджень були використані щури-самці породи Вістар масою тіла 200–220 г, з яких було сформовано 4 групи тварин по 6 у кожній. Щурам контрольної групи внутрішньошлунково вводили питну воду через металевий зонд в об'ємі, еквівалентному об'єму водного розчину солей Cd^{2+} і Pb^{2+} . Щурам першої дослідної групи (D_1) вводили 0,029 % водний розчин кадмію хлориду в дозі 4,0 мг/кг. Щурам другої дослідної групи (D_2) вводили 16,6 % водний розчин ацетату свинцю в дозі 200 мг/кг. Щурам третьої дослідної групи (D_3) вводили 16,6 % водний розчин ацетату свинцю в дозі 100 мг/кг і 0,029 % водний розчин кадмію хлориду в дозі 2,0 мг/кг.

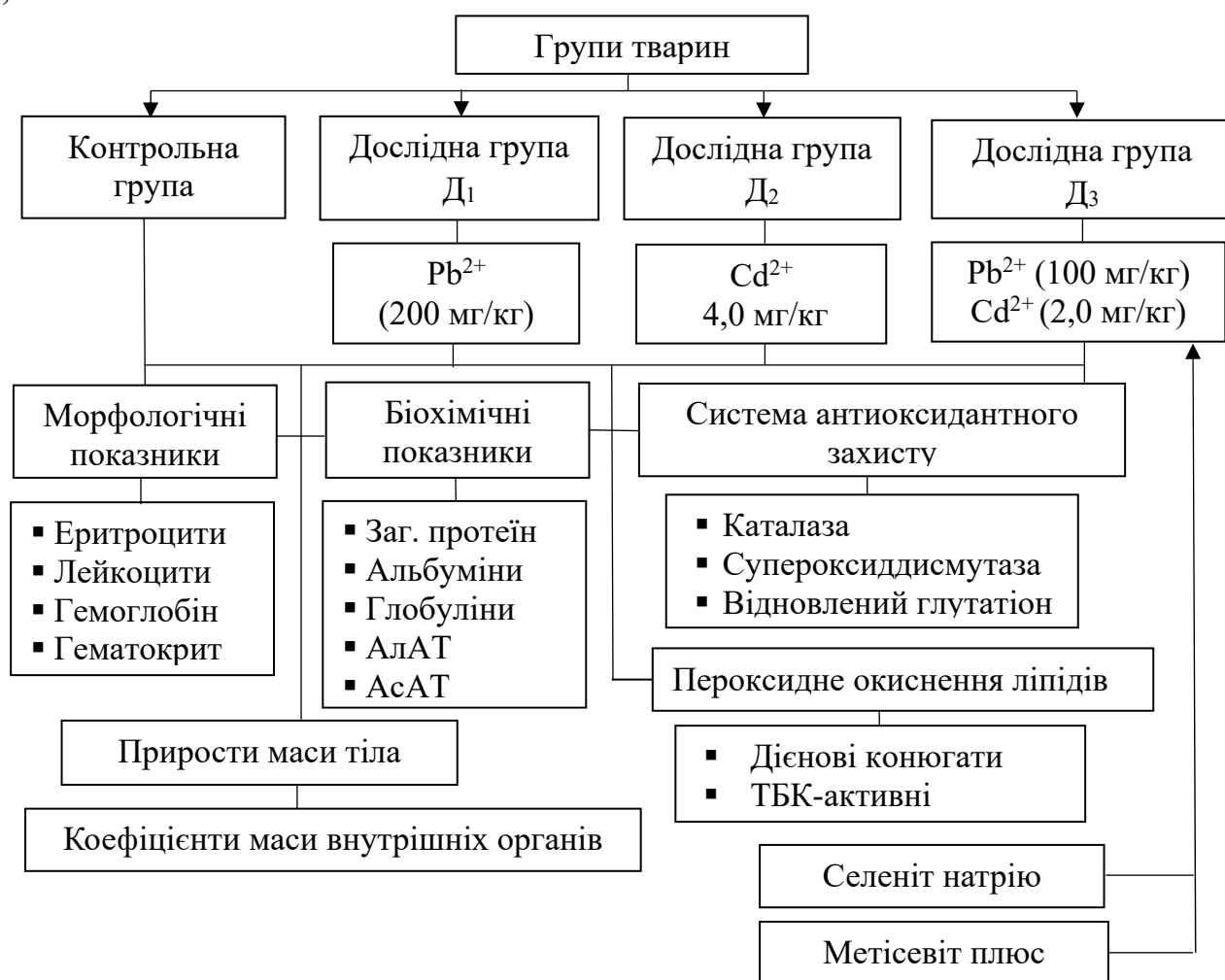


Рис. 1. Схема дослідів на щурах

Друга серія досліджень включала застосування селеніту натрію та новоствореної кормової добавки «Метісевіт плюс» щурам за умов свинцево-кадмієвої інтоксикації. Метою цієї серії досліду було вивчити вплив селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» на організм дослідних тварин за умов

свинцево-кадмієвого навантаження. Для даної серії досліджень були використані щури-самці породи Вістар масою тіла 200–220 г, з яких було сформовано 3 групи тварин по 6 у кожній. Щурам контрольної та дослідних груп вводили 16,6 % водний розчин ацетату свинцю в дозі 100 мг/кг і 0,029 % водний розчин кадмію хлориду в дозі 2,0 мг/кг. Щурам першої дослідної групи (Д₁) додатково застосовували селеніт натрію у дозі 0,2 мг/кг маси тіла. Щурам другої дослідної групи додатково застосовували кормову добавку “Метісевіт плюс” у дозі 0,5 мг/кг маси тіла. Кров для гематологічних досліджень забирали під ефірним наркозом із яремної вени на 1, 7, 14, 21 та 28 доби досліду.

Другий етап досліджень також включав дві серії досліджень. Метою першої було визначення фонового вмісту мікроелементів у ґрунтах та кормах СГФ «Україна» с. Удрицьк Дубровицького району Рівненської області, яке належить до третьої зони радіоактивного забруднення, ФГ імені Т. Шевченка с. Копитків Здолбунівського району та СВК «Нива» с. Іванне Дубенського району, що відносять до умовно екологічної зони. На основі одержаних результатів, щодо забруднення ґрунтів та кормів важкими металами, було проведено вивчення впливу Кадмію та Свинцю на фізіолого-біохімічні показники крові відгодівельних бугайців.



Рис. 2. Схема досліджень на бугайцях

Для цього були сформовані дві групи по 10 тварин у кожній: контрольна – ФГ імені Т. Шевченка (умовно екологічно чиста зона) та дослідна – в СП «Україна». Для досліду було підібрано бугайців чорно-рябої породи з урахуванням живої маси та віку. Перед початком експерименту всіх тварин було клінічно обстежено, зважено, визначено початкові біохімічні показники та фоновий рівень мікроелементів. Тварин годували індивідуально з урахуванням живої маси, віку за збалансованими раціонами згідно з відповідними нормами.

Метою другої серії досліджень було вивчити вплив кормової добавки “Метісевіт плюс” на організм бугайців за умов навантаження Кадмієм і Свинцем.

Для цього в СП «Україна» були сформовані дві групи тварин по 6 голів у кожній: контрольну та дослідну групу. Тваринам дослідної групи згодовували кормову добавку в дозі 0,5 г/кг комбікорму. Кров відбирали з яремної вени на початку досліду та на 10, 20, 30 і 40 доби після згодовування кормової добавки.

Визначення гострої токсичності препарату кормової добавки проводили згідно з монографією «Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів». Досліди з визначення гострої токсичності проводили на білих мишах та білих щурах 2–3-місячного віку. З цією метою були сформовані за принципом аналогів 4 групи тварин по 6 у кожній. Кормову добавку вводили зранку натще внутрішньошлунково одноразово, попередньо розчинивши в ізотонічному розчині натрію хлориду. Для встановлення токсичності кормову добавку застосовували у дозах 1000, 3000, 5000 та 10000 мг/кг маси тіла тварини. Кормову добавку «Метісевіт плюс» у дозі 10 000 мг/кг маси тіла тварини вводили повторно на подвійній кількості тварин. Спостереження за лабораторними тваринами після задавання кормової добавки здійснювали протягом 14 діб. При цьому враховували такі показники, як: зовнішній вигляд, поведінку тварин, відношення до корму, стан шерсті, видимих слизових оболонок, ритм, частоту дихання, час виникнення та характер інтоксикації, її важкість, перебіг, час загибелі тварин або їх одужання.

Підгостру токсичність кормової добавки «Метісевіт плюс» вивчали на 18 білих щурах, 3–4 місячного віку масою тіла 180–200 г. Для цього, за принципом аналогів, були сформовані три групи тварин по шість у кожній, а саме: контрольну та дві дослідні групи тварин. Тваринам контрольної групи вводили ізотонічний розчин натрію хлориду. Тваринам першої дослідної групи вводили кормову добавку в терапевтичній дозі – 2,5 см³/кг маси тіла, другій дослідній групі – десятикратну терапевтичну – 25 см³/кг маси тіла. Кормову добавку «Метісевіт плюс» застосовували внутрішньошлунково щоденно упродовж 28 діб. Для цього 1 г кормової добавки розчиняли в 50 см³ води.

Упродовж усього періоду досліду вели спостереження за клінічним станом та поведінкою тварин, при цьому враховували характер і ступінь активності, координацію рухів, наявність тремору, судом, парезів, паралічів, виділень з очей, носа, зміну кольору шкірних покривів, зміну маси тіла.

З метою вивчення впливу препарату на організм тварин на 29 добу експерименту, за умов легкого ефірного наркозу, тварин декапітували та проводили відбір крові для гематологічних і біохімічних досліджень, визначали вагові коефіцієнти маси внутрішніх органів. Отримані дані обробляли статистично із визначенням середніх величин та порівнювали з показниками контрольної групи.

У крові визначали такі показники: кількість еритроцитів – фотоелектроколометрично за методикою Є. С. Гаврилець і співавт. (1966); кількість лейкоцитів – за допомогою сітки Горяєва у лічильній камері; концентрацію гемоглобіну – за методом Л. М. Піменової і співавт. (1975).

У сироватці крові досліджували: активність аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ) (К.Ф. 2.6.1.2.) і (К.Ф. 2.6.1.1.) – за методом Райтмана й Френкеля, в модифікації К. Г. Капетанакі (1962); активність каталази (КТ; К.Ф. 1.11.1.6) – за методом М. А. Королюк (1988); активність

супероксиддисмутази (СОД; К.Ф 1.15.1.1) – за методом Є. Є. Дубиніної і співавт. (1983); рівень ТБК-активних продуктів – за методом Є. Н. Коробейникова (1989), рівень дієнових кон'югатів – за методом І. Д. Стальної (1977); рівень загального протеїну визначали з біуретовим реактивом за методом Н. Л. Делекторської (1971).

Розрахунок вагових коефіцієнтів органів проводили згідно зі стандартною методикою. Концентрацію Fe, Mn, Cu та Zn визначали в ґрунті та кормах методом кількісного атомно-абсорбційного спектрохімічного аналізу на атомно-абсорбційному спектрофотометрі типу ААС-30 (Price W. Y., 1972).

Дані гематологічних, біохімічних досліджень обробляли статистично з вираховуванням середніх арифметичних величин (M), середньої квадратичної помилки (m) і ступеня вірогідності різниці (P) між показниками. Статистичну обробку результатів досліджень проводили за методикою, описаною І. А. Ойвіним (1960), з використанням статистичного програмного пакету Statystic 5,0 для Windows. Ступінь вірогідності, порівняно з даними контрольної групи, становив – $P < 0,05$ – *, $P < 0,01$ – **, $P < 0,001$ – ***.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ АНАЛІЗ

Зміни вагових коефіцієнтів органів та приростів маси тіла щурів за інтоксикації Кадмієм і Свинцем. У щурів дослідних груп, яким здійснювали навантаження важкими металами, спостерігали зниження маси тіла у другій та третій дослідних групах на 28 добу досліду, коли порівняно з контрольною групою щурів, вона знизилася відповідно на 2,5 і 4,1 %. Середньодобовий приріст маси тіла щурів був найвищим у першій дослідній групі, дещо нижчим – у другій та найнижчим – у третій дослідній групі. Загальний приріст маси тіла щурів за 28 діб становив у першій дослідній групі 159 г, у другій – 132 г, у третій – 117 г.

При введенні в організм щурів солей Свинцю та Кадмію спостерігалась така тенденція збільшення маси органів: серця – на 7,3 %, нирок – на 17,6 %, печінки – на 9,4 %, головного мозку – на 21,1 %, тоді як вагові коефіцієнти легенів і селезінки зменшувались на 8,7 і 3,2 % відповідно.

Таким чином, отримані дані приростів маси тіла та вагових коефіцієнтів органів у щурів за інтоксикації Кадмієм і Свинцем пов'язані з кумулятивною та сорбційною здатністю іонів цих металів, що сприяють розвитку ендогенної інтоксикації організму щурів дослідних груп.

Морфологічні показники крові щурів за тривалого кадмієвого і свинцевого навантаження. У крові щурів першої та третьої дослідних груп встановлене вірогідне зменшення числа еритроцитів на 35,8 і 41,0 %. У другій дослідній групі щурів, яким вводили водний розчин ацетату свинцю, число еритроцитів знизилося на 12,6 % щодо показників контрольної групи. При дослідженні рівня гемоглобіну в крові щурів дослідних груп встановлено його збільшення у першій та другій дослідних групах на 17,4 і 6,2 % відповідно. У третій дослідній групі, де застосовували солі Кадмію і Свинцю, ми відмічали зниження рівня гемоглобіну до $95,4 \pm 0,67$ г/л. Така зміна рівня гемоглобіну і числа еритроцитів у крові дослідних груп супроводжувалася збільшенням середнього об'єму еритроцита та середнього вмісту гемоглобіну в ньому. Гематокрит у першій дослідній групі щурів був

незначно вищим від контрольної групи, тоді як у другій та третій дослідних груп – нижчим за контрольні показники.

Варто зазначити, що кількість лейкоцитів була найнижчою у крові щурів третьої дослідної групи, яким здійснювали сукупне задавання солей важких металів. У цій групі тварин кількість лейкоцитів вірогідно знизилася на 39,2 % щодо показників контролю.

Отже, отримані результати досліджень дають можливість стверджувати, що навантаження Кадмієм і Свинцем призводить до зміни морфологічного складу крові щурів, на що вказує зниження кількості еритроцитів, лейкоцитів, рівня гемоглобіну з одночасним зростанням середнього об'єму еритроцита та середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті.

Протеїнсинтезувальна функція та функціональний стан печінки щурів за тривалого кадмієвого і свинцевого навантаження. Встановлено, що активність АлАТ і АсАТ у сироватці крові першої дослідної групи на 14 добу досліді підвищилася на 48,7 і 23,7 % відповідно. За свинцевого навантаження щурам другої дослідної групи встановлено найвищу активність вказаних ензимів на 21 і 28 доби досліді, коли, порівняно з контрольною групою щурів, активність АлАТ зросла на 72,9 і 50,7 %, тоді як активність АсАТ – на 25,3 і 22,2 %, відповідно. У крові щурів за свинцево-кадмієвого навантаження активність АлАТ і АсАТ вірогідно підвищувалася вже починаючи зі 7 доби досліді. На 21 добу досліді встановлене підвищення активності АлАТ на 106,5 %, АсАТ – на 38,9 %, відповідно.

Важливим показником протеїнсинтезувальної функції печінки є визначення загального протеїну у сироватці крові. Встановлено, що в першій дослідній групі щурів рівень загального протеїну вірогідно знижувався на 14 і 21 доби досліді на 4,3 і 8,9 % відповідно. Зниження рівня загального протеїну відбувалося за рахунок зниження альбумінової фракції. Так, рівень альбумінів на 7 добу досліді в крові першої дослідної групи знизився на 13,7 %, на 14 добу – на 18,6 % щодо контрольних величин. При дослідженні рівня глобулінів встановлене зростання його рівня на 7 і 14 доби досліді.

За свинцевого навантаження рівень загального протеїну в крові щурів другої дослідної групи на 14 добу досліді знизився на 5,1 %. У вказаний період дослідження встановлене зниження рівня альбумінів на 20,4 % та збільшення рівня глобулінів на 3,1 %. На 21 добу досліді рівень загального протеїну в крові щурів другої дослідної групи знизився на 9,5 %, тоді як рівень альбумінів – на 23,5 % відносно контрольних величин.

У третій дослідній групі щурів, яким здійснювали свинцево-кадмієве навантаження, встановлений найнижчий, порівняно з першою та другою дослідними групами, рівень загального протеїну. Так, рівень загального протеїну в крові тварин третьої дослідної групи знизився на 10,6 %, рівень альбумінів – на 24,8 % та рівень глобулінів – на 2,1 % щодо показників, взятих у щурів контрольної групи.

Отже, кадмієво-свинцеве навантаження сприяє порушенню функціонального стану та протеїнсинтезувальної функції печінки тварин дослідних груп.

Інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів щурів за тривалого кадмієвого і свинцевого навантаження. Встановлено, що при кадмієвому

навантаженні в організмі щурів першої дослідної групи посилюються процеси ПОЛ, на що вказує збільшення рівня його проміжних та кінцевих продуктів, зокрема: дієнових кон'югатів – у 2,2 раза, ТБК-активних продуктів – на 73,5 % щодо контрольної групи. При вивченні впливу Свинцю на організм щурів другої дослідної групи встановлене підвищення рівня дієнових кон'югатів у 2,1 раза, ТБК-активних продуктів – на 62,4 %.

За сукупного застосування Кадмію і Свинцю щурам встановлений найвищий рівень дієнових кон'югатів та ТБК-активних продуктів порівняно з першою та другою дослідними групами. На 14 і 21 доби досліду рівень продуктів ПОЛ у крові щурів за свинцево-кадмієвого навантаження був найвищим і, відповідно, коливався у межах щодо дієнових кон'югатів – $0,986 \pm 0,011$ і $1,026 \pm 0,021$ ум.од./мл, ТБК-активних продуктів – $10,23 \pm 0,24$ і $11,29 \pm 0,20$ мкмоль/л.

Таким чином, уведення в організм солей Кадмію та Свинцю призводить до нагромадження як проміжних, так і кінцевих продуктів ПОЛ. Відомості про зміну рівня продуктів ПОЛ вказують на посилення інтенсивності процесів радикалоутворення.

Стан антиоксидантної системи організму щурів за тривалого кадмієвого і свинцевого навантаження. На основі проведених досліджень встановлено, що задавання щурам дослідної групи кадмію хлориду сприяло зниженню активності супероксиддисмутази та каталази протягом усього досліду. Так, активність СОД та КТ на 7 добу досліду в крові щурів першої дослідної групи знизилася на 11,6 і 13,6 %, а на 14 добу – на 23,2 і 22,5 %. Відновлений глутатіон у вказані періоди знизився відповідно на 28,2 і 37,4 % щодо показників контрольної групи.

При дослідженні активності КТ та СОД у сироватці крові щурів другої дослідної групи на 7 добу досліду встановлено їх зниження відповідно на 14,3 і 9,7 % щодо контролю. Найнижчою активність вказаних ензимів була на 14 добу досліду, коли, порівняно з контролем, вона знизилася на 21,3 і 21,9 %. При дослідженні рівня відновленого глутатіону в крові другої дослідної групи встановлені аналогічні до першого випадку зміни показника. Дослідженням рівня відновленого глутатіону встановлено, що на 7 і 14 добу досліду він знизився на 25,9 і 36,2 % щодо контрольної групи щурів.

Значне пригнічення системи антиоксидантного захисту організму щурів спостерігали у третій дослідній групі, де проводили сукупне навантаження Кадмієм і Свинцем. Встановлено, що на 7 і 14 добу досліду активність супероксиддисмутази знизилася на 13,5 і 30,3 %, каталази – на 15,5 і 23,2 % відносно до контрольної групи щурів. Рівень відновленого глутатіону у вказаний період досліду знизився відповідно на 29,3 і 38,3 %.

Отже, сукупне введення солей Кадмію і Свинцю підсилювало дію кожного з них, на що вказує значне порушення рівноваги між активністю системи антиоксидантного захисту та інтенсивністю процесів перекисного окиснення ліпідів.

Вивчення гострої токсичності кормової добавки «Метісевіт плюс» на лабораторних тваринах. У результаті проведених досліджень було встановлено, що застосування кормової добавки «Метісевіт плюс» в дозах 1000, 3000, 5000 та 10000 мг/кг не викликало загибелі чи захворювань тварин. Упродовж 14-добового

періоду спостереження лабораторні миші та щурі залишалися живими, крім того, не було виявлено змін у їх клінічному стані.

Отже, згідно із СОУ 85.2-37-736:2011, ця кормова добавка відноситься до IV класу токсичності (малотоксичні речовини).

Вивчення підгострої токсичності кормової добавки «Метісевіт плюс» на лабораторних тваринах. При визначенні коефіцієнтів маси внутрішніх органів щурів на 29-ту добу досліду за дослідження підгострої токсичності кормової добавки «Метісевіт плюс» встановлено підвищення коефіцієнту маси печінки та селезінки у другій дослідній групі на 14,9 і 12,9 % щодо контрольної групи тварин. Коефіцієнт маси серця був найвищим у щурів першої дослідної групи, де він становив $4,05 \pm 0,12$, тоді як у контрольній групі – $3,86 \pm 0,14$. Кормова добавка «Метісевіт плюс» при введенні в 10-кратній терапевтичній дозі впродовж 28 днів призводить до збільшення коефіцієнту маси легенів на 14 %.

На 29-ту добу досліду, при введенні кормової добавки «Метісевіт плюс» у терапевтичній та 10-кратній терапевтичній дозах, вірогідних змін морфологічних показників крові білих щурів, порівняно з контролем, не виявлено. Варто зазначити, що при введенні кормової добавки «Метісевіт плюс» у терапевтичній дозі у крові щурів першої дослідної групи дещо зростає рівень гемоглобіну та збільшується кількість еритроцитів. У 10-кратній терапевтичній дозі кормова добавка сприяла збільшенню рівня гемоглобіну на тлі зниження кількості еритроцитів порівняно з показниками контрольної групи. Встановлено, що середній вміст гемоглобіну в еритроциті, середня концентрація гемоглобіну в еритроциті та середній об'єм еритроцитів був вищим у тварин другої дослідної групи. При дослідженні кількості лейкоцитів встановлене їх збільшення у крові другої дослідної групи на 35,5 % щодо контролю.

При дослідженні біохімічних показників крові білих щурів за вивчення підгострої токсичності кормової добавки «Метісевіт плюс» встановлено, що в дозі, яка в 10 разів перевищує терапевтичну, знижується рівень загального протеїну та креатиніну в їх крові. Також слід відзначити підвищення активності амінотрансфераз у сироватці крові другої дослідної групи, де, порівняно з контрольною, активність АЛАТ зросла на 14,2 %, а активність АсАТ – на 17,4 %.

Отже, вивченням токсичної дії кормової добавки «Метісевіт плюс» у підгострому досліді, за величинами морфологічних та біохімічних показників крові встановлено, що в дозі, яка в 10 разів перевищує терапевтичну, включаються компенсаторні функції печінки.

Вплив селеніту натрію і кормової добавки «Метісевіт плюс» на морфологічні показники крові щурів за інтоксикації Кадмієм і Свинцем. При застосуванні інтоксикованим щурам селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» встановлене підвищення у їх крові кількості еритроцитів на 51,9 і 67,8 % та рівня гемоглобіну на 15,7 і 32,2 % відповідно. Також у цих тварин встановлено зниження середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті 21,5 і 13,1 % щодо інтоксикованих щурів.

У щурів дослідних груп, яким, разом із важкими металами, згодовували препарати-антиоксиданти: селеніт натрію та метісевіт плюс, кількість лейкоцитів у

їх крові вірогідно зростала вже починаючи з 14 доби досліду. Встановлено, що на 21 добу досліду кількість лейкоцитів у крові тварин першої дослідної групи зросла на 35,3 %, тоді як у другій дослідній групі – на 48,2 %.

Таким чином, селеніт натрію та кормова добавка «Метісевіт плюс», за розвитку хронічного свинцево-кадмієвого токсикозу, сприяє нормалізації морфологічних показників крові. Однак варто зазначити кращу нормалізаційну дію кормової добавки «Метісевіт плюс» на морфологічні показники крові щурів порівняно із застосуванням селеніту натрію.

Вплив селеніту натрію і кормової добавки «Метісевіт плюс» на біохімічні показники крові щурів за інтоксикації Кадмієм та Свинцем. Після застосування щурам селеніту натрію, активність АлАТ і АсАТ у сироватці крові першої дослідної групи дещо знижувалася порівняно з контрольною групою. Однак активність цих ензимів не доходила до фізіологічних величин. На 28 добу досліду активність ензимів знизилася на 31,2 і 18,8 % відповідно.

Після застосування кормової добавки «Метісевіт плюс» встановлено, що активність амінотрансфераз у сироватці крові другої дослідної групи протягом усього досліду коливалася у межах фізіологічних величин.

При застосуванні селеніту натрію щурам першої дослідної групи за інтоксикації важкими металами встановлено, що рівень загального протеїну в їх крові на 14 добу досліду зріс на 5,2 %, а на 21 добу – на 5,7 %.

При згодовуванні кормової добавки «Метісевіт плюс» щурам другої дослідної групи встановлене вірогідне зростання рівня загального протеїну на 14 і 21 доби досліду на 8,9 і 11,8 % відповідно порівняно з показниками контрольної групи щурів.

Згодовування селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» щурам дослідних груп за інтоксикації важкими металами забезпечило підвищення рівня альбумінів на 7 добу досліду на 8,5 і 9,0 % відповідно. На 14 добу досліду рівень альбумінів відповідно зріс на 10,2 і 21,6 %. На 28 добу досліду рівень альбумінів у крові тварин першої дослідної групи зріс на 10,9 %, другої – на 29,3 % щодо контролю.

При дослідженні рівня глобулінів у крові щурів, яким здійснювали навантаження важкими металами та задавали селеніт натрію і кормову добавку «Метісевіт плюс», встановлене незначне підвищення рівня даного показника.

Варто зауважити, що при задаванні кормової добавки «Метісевіт плюс» протеїнсинтезувальна функція печінки щурів другої дослідної групи відновлювалася швидше, ніж при задаванні селеніту натрію першій дослідній групі.

Вплив селеніту натрію і кормової добавки «Метісевіт плюс» на інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів щурів за тривалого кадмієвого і свинцевого навантаження. При введенні селеніту натрію в організм щурів встановлене зниження проміжних продуктів ПОЛ у крові щурів першої дослідної групи на 7 добу досліду на 26,3 %, на 14 добу – на 30,3 %, на 21 добу – на 30,6 % відносно до показників контрольної групи щурів.

Згодовування кормової добавки «Метісевіт плюс» щурам другої дослідної групи протягом 28 діб сприяло вірогідному зниженню рівня дієнових кон'югатів

упродовж усього досліду, де, відповідно, на 14 і 21 доби досліду рівень показника, що досліджувався, знизився на 41,3 і 49,2 % щодо контролю.

Згодовування щурам селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» сприяло зниженню рівня ТБК-активних продуктів протягом усього досліду. В крові щурів першої дослідної групи рівень ТБК-активних продуктів на 7 добу досліду знизився на 15,7 %, тоді як другої – на 20,1 % порівняно з контрольною групою щурів. На 14 добу досліду рівень кінцевих продуктів ПОЛ у крові дослідних груп відповідно знизився на 26,0 і 31,2 %.

Отже, задавання селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» сприяли пригніченню процесів пероксидного окиснення ліпідів за кадмієвого і свинцевого навантаження. Варто зазначити, що згодовування даної кормової добавки сприяло вірогіднішому зниженню проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ, що пов'язано з дією складників кормової добавки, а саме фенарону, вітамінів, метіоніну, Селену і Цинку.

Вплив селеніту натрію і кормової добавки «Метісевіт плюс» на стан антиоксидантного захисту організму щурів за тривалого кадмієвого і свинцевого навантаження. При задаванні селеніту натрію щурам першої дослідної групи за сукупного свинцевого та кадмієвого навантаження встановлене збільшення рівня відновленого глутатіону на 7 і 14 доби досліду на 23,1 і 30,3 % щодо показників контрольної групи, тоді як при згодовуванні кормової добавки «Метісевіт плюс» щурам другої дослідної групи встановлене зростання цього показника на 36,2 і 44,0 % відповідно.

Застосування селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» сприяло підвищенню активності супероксиддисмутази протягом усього досліду. Так, на 7 добу досліду активність ензиму у крові першої та другої дослідної групи підвищилася на 8,2 і 11,9 % щодо контрольної групи тварин. На 14 і 21 добу досліду активність ензиму продовжувала зростати: у першій дослідній групі зросла на 22,2 і 14,7 %, у другій – на 30,6 і 28,4 % щодо контролю.

Результати проведеного дослідження вказують на те, що згодовування щурам дослідних груп селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс», сприяло підвищенню каталазної активності. На 14 і 21 добу досліду активність каталази зросла у першій дослідній групі на 20,2 і 16,9 %, а в другій дослідній групі – на 27,0 і 24,5 % щодо контрольної групи щурів.

Таким чином, аналізуючи одержані дані дослідження щодо антиоксидантної системи у щурів за експериментального навантаження Свинцем та Кадмієм, ми дійшли висновку, що кормова добавка «Метісевіт плюс» проявляє антиоксидантні властивості. Компоненти, що входять до складу кормової добавки, пригнічують процеси пероксидного окиснення ліпідів з одночасною активацією як ензимної, так і неензимної ланок антиоксидантної системи.

Мікроелементний склад кормів у зонах інтенсивного техногенного навантаження. Дослідженнями було встановлено фоновий рівень окремих мікроелементів, Свинцю і Кадмію в різних кормах, які вирощувались для годівлі тварин у фермерському господарстві імені Т. Шевченка Здолбунівського району, СВК «Нива» Дубенського району та СП «Україна» Дубровицького району

Рівненської області. Високий вміст Свинцю і Кадмію встановлено в кормах СВК «Нива» та СП «Україна». Одночасно виявлено значну відмінність у накопиченні цих металів між різними видами кормів.

Найбільше Кадмію виявили у зернових та концормах, де його концентрація перевищує максимально допустимий рівень у 1,39 (пшениця); 1,35 (жито); 1,23 (ячмінь) рази в СП «Україна» та, відповідно, 1,37; 1,20; 1,03 рази – в СВК «Нива». Вище МДР було Кадмію в буряку кормовому та цукровому, відповідно на 39 та 32 %.

Щодо вмісту Свинцю, то найбільше його було в соковитих кормах, – зокрема в гичці кормового буряку на 79,1 % (СП «Україна»), на 45,7 % (СВК «Нива»); зеленій масі трав природних пасовищ – відповідно на 69,3 % та 76,4 %; зеленій масі викомішанки – на 69,2 % та 70,7 % вище від максимально допустимого рівня.

У результаті проведених досліджень кормів встановлений високий вміст важких металів (Кадмію та Свинцю), що, відповідно, становить певну небезпеку для здоров'я тварин, якості їх продукції і, в кінцевому результаті, – здоров'я людини. Зважаючи на це доцільно додатково вносити антагоністи цих важких металів у раціони в спеціальних мінеральних добавках.

Дослідження морфологічних та біохімічних показників крові дослідних бугайців, яких утримують у різних зонах техногенного навантаження. У тварин СВК «Нива» встановлено, що кількість еритроцитів та концентрація гемоглобіну в крові були, відповідно, на 10,0 і 7,61 % вищими від показників тварин, які утримуються в СП «Україна». Одночасно спостерігалось підвищення вмісту лейкоцитів у крові бугайців СП «Україна» (на 7,69 %) порівняно з показниками тварин СВК «Нива».

Встановлене зниження рівня загального протеїну в сироватці крові тварин СП «Україна» (на 5,86 %) відповідно до показників тварин, яких утримують в екологічно чистій зоні, зокрема, вміст альбумінів був нижчим на 5,68 % за показник у тварин СВК «Нива». Значні зміни встановлені щодо активності окремих ензимів сироватки крові бугайців господарств із різним техногенним навантаженням. Зокрема, у СП «Україна» активність трансаміназ на 9,1 % (АсАТ) і 11,87 % (АлАТ) вища, ніж в СВК «Нива».

Таким чином, значні зміни крові відмічали у тварин, яких вирощували в СП «Україна». Саме тому в подальшому ми використовували кормову добавку «Метісевіт плюс» для корекції морфологічних та біохімічних показників крові тварин СП «Україна».

Вплив кормової добавки «Метісевіт плюс» на морфологічні та біохімічні показники крові бугайців за умов свинцево-кадмієвого навантаження. Встановлено, що кількість еритроцитів та вміст гемоглобіну зростають у крові дослідної групи бугайців, яким, в умовах навантаження Кадмієм і Свинцем, згодовували кормову добавку «Метісевіт плюс». Так, на 40 добу досліду кількість еритроцитів та рівень гемоглобіну вірогідно зростали у крові дослідної групи на 19,6 і 18,2 % порівняно з показниками тварин контрольної групи, яким не згодовували цієї кормової добавки. Визначенням кількості лейкоцитів встановлено, що цей показник у крові дослідної групи тварин на 40 добу знизився на 13,1 %.

При додаванні до раціону кормової добавки «Метісевіт плюс» спостерігається тенденція до зростання рівня загального протеїну в бугайців дослідної групи. Зокрема, на кінець досліду рівень загального протеїну зріс на 10,3 % щодо контрольної групи.

При дослідженні рівня альбумінів у крові бугайців дослідної групи, яким згодовували кормову добавку, встановлене його вірогідне підвищення вже починаючи з 10 доби досліду. На 30 і 40 доби рівень альбумінів у крові бугайців дослідної групи зріс на 15,4 і 17,0 % відповідно.

При дослідженні рівня глобулінів встановлено, що на 40 добу досліду у крові тварин контрольної і дослідної груп він коливався у межах величин $25,2 \pm 0,81$ і $25,5 \pm 0,95$ г/л відповідно.

Відомо, що маркерами порушення цілісності клітинних мембран (маркерами цитолізу гепатоцитів) є органо- й органелоспецифічні ензими, що з'являються в крові у значній кількості. Серед них інформативними є амінотрансферази. Встановлено, що активність АлАТ і АсАТ у сироватці крові бугайців дослідної групи на 20 добу досліду знизилася на 14,2 і 13,1 % щодо показників контрольної групи. На 40 добу досліду встановлено, що активність амінотрансфераз у сироватці крові бугайців дослідної групи коливалася у межах фізіологічних величин.

Таким чином, кормова добавка «Метісевіт плюс» сприяла посиленню функціонального стану та протеїнсинтезувальної функції печінки бугайців за умов техногенного навантаження.

Вплив кормової добавки «Метісевіт плюс» на антиоксидантний статус організму бугайців за умов свинцево-кадмієвого навантаження. Згідно із проведеними дослідженнями встановлено, що за кадмієвого і свинцевого навантаження знижується активність глутатіонової ланки системи антиоксидантного захисту організму бугайців (рис. 3). Згодовування кормової добавки «Метісевіт плюс» бугайцям дослідної групи сприяло підвищенню рівня неензимної та ензимної активності глутатіонової системи. Вірогідне підвищення рівня відновленого глутатіону відмічали на 30 і 40 доби досліду, де, порівняно з контрольною групою тварин, він зріс на 7,2 і 7,1 % відповідно. При дослідженні активності глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази встановлено, що у вказані періоди досліджень вони становили $35,7 \pm 1,61$ і $35,3 \pm 1,55$ нмоль NADPH/хв на 1мг білка ($P \leq 0,01$) та $1,67 \pm 0,041$ і $1,64 \pm 0,039$ нмоль NADPH/хв на 1мг білка ($P \leq 0,001$), відповідно.

Застосування тваринам дослідної групи кормової добавки «Метісевіт плюс» сприяло швидшому підвищенню активності каталази, починаючи вже з 20 доби досліду. На 30 і 40 добу досліду активність досліджуваного ензиму коливалася в межах фізіологічних величин.

Водночас, у певному взаємозв'язку з інтенсивністю окисно-відновних процесів у тканинах тварин перебуває супероксиддисмутазна активність. Згодовування бугайцям дослідної групи кормової добавки «Метісевіт плюс» сприяло підвищенню активності супероксиддисмутази у їх сироватці крові: на 30 добу досліду активність досліджуваного ензиму зросла на 37,0 %.

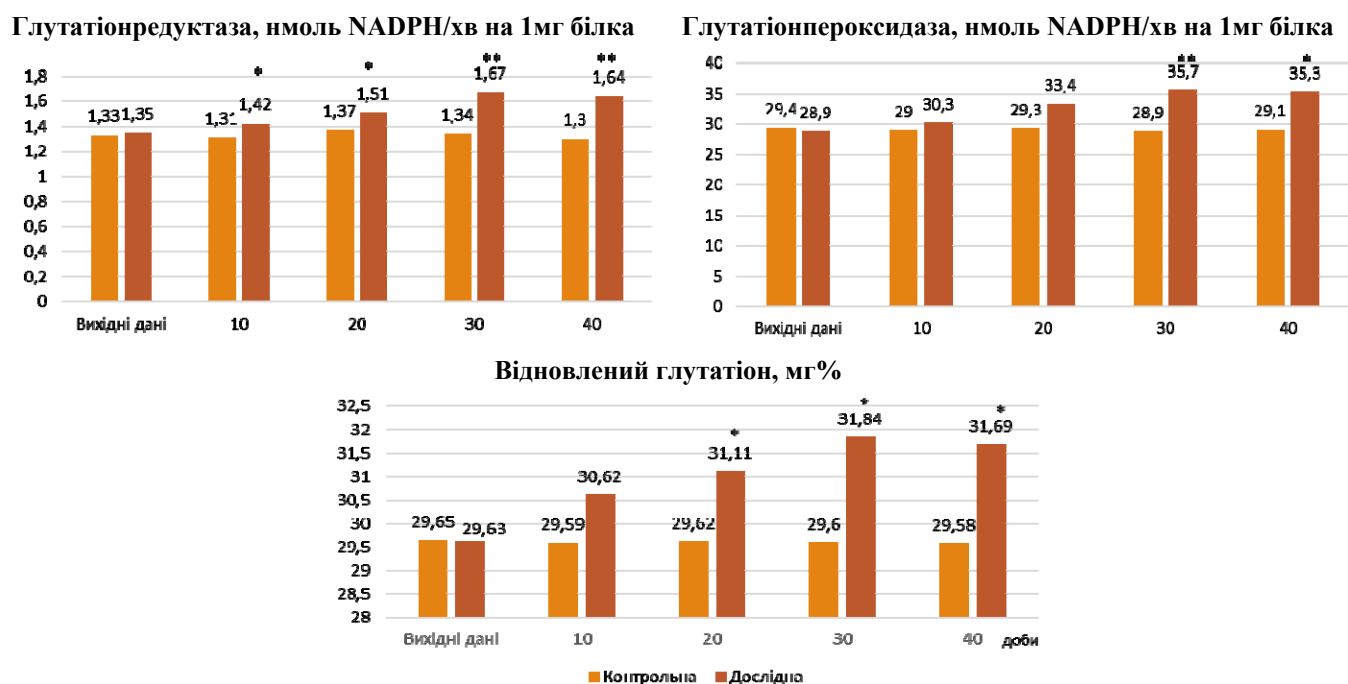


Рис. 3. Вплив кормової добавки «Метісевіт плюс» на глутатіонову ланку системи антиоксидантного захисту організму бугайців за умов свинцево-кадмієвого навантаження

Таким чином, кормова добавка «Метісевіт плюс», при згодовуванні бугайцям за умов навантаження Кадмієм і Свинцем, сприяла активізації системи антиоксидантного захисту за рахунок підвищення рівня її ензимної та неензимної ланок, зокрема: відновленого глутатіону, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, каталази та супероксиддисмутази.

Вплив кормової добавки «Метісевіт плюс» на рівень продуктів пероксидного окиснення ліпідів у крові бугайців за умов свинцево-кадмієвого навантаження. При згодовуванні бугайцям дослідної групи кормової добавки «Метісевіт плюс», встановлене вірогідне зниження дієнових кон'югатів у їх крові вже починаючи з 10 доби дослідження. На 20 і 30 доби дослідження рівень дієнових кон'югатів у крові тварин дослідної групи знизився відповідно на 14,5 і 24,0 %.

Згодовування бугайцям кормової добавки «Метісевіт плюс» сприяло також зниженню кінцевих продуктів ПОЛ у крові тварин дослідної групи. Встановлено, що на 10 добу дослідження рівень ТБК-активних продуктів у крові бугайців дослідної групи знизився на 6,6 %, на 20 добу дослідження – на 13,0 %, а на 40 добу дослідження – на 19,7 % щодо контрольної.

Отже, застосування кормової добавки бугайцям за умов навантаження Кадмієм і Свинцем сприяло зниженню процесів ПОЛ в їхньому організмі, зокрема рівня його первинних та кінцевих продуктів: дієнових кон'югатів і ТБК-активних продуктів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі, відповідно до поставлених мети та завдань, вперше проведено фармакотоксикологічну оцінку кормової добавки «Метісевіт плюс». На основі експериментально отриманих даних доведена ефективність кормової добавки

та науково обґрунтоване її застосування для корекції антиоксидантного статусу організму тварин за умов свинцево-кадмієвого навантаження.

1. При введенні в організм щурів солей Свинцю та Кадмію знижуються прирости маси тіла, а також спостерігається тенденція до збільшення маси внутрішніх органів: серця – на 7,3 %, нирок – на 17,6 %, печінки – на 9,4 %, головного мозку – на 21,1 % і навпаки, маса легенів і селезінки знижувалася на 8,7 і 3,2 % відповідно.

2. Навантаження Кадмієм і Свинцем призводить до зміни морфологічного складу крові щурів, на що вказує зниження кількості еритроцитів на 41 % ($P < 0,001$), лейкоцитів – на 39,2 % ($P < 0,001$), рівня гемоглобіну – на 15 % ($P < 0,001$) з одночасним зростанням середнього об'єму еритроцита на 61,5 % ($P < 0,001$) та середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті – на 30,6 % ($P < 0,01$).

3. Свинцево-кадмієве навантаження у щурів порушує функціональний стан (підвищення активності АЛАТ і АсАТ на 84,7 і 35,6 %) та протеїнсинтезувальну функцію печінки (зниження рівня загального протеїну на 10,6 %, альбумінів – на 24,8 %, глобулінів – на 3,1 %) тварин дослідних груп.

4. За експериментального свинцево-кадмієвого токсикозу в крові щурів спостерігали вірогідне зниження активності системи антиоксидантного захисту (каталази – на 23,2 %, супероксиддисмутази – на 30,3 %, відновленого глутатіону – на 38,3 %) та підвищення концентрації продуктів пероксидного окиснення ліпідів (дієнових кон'югатів – у 2,2 рази, ТБК-активних продуктів – на 76,1 %).

5. При вивченні гострої токсичності кормової добавки згідно із СОУ 85.2-37-736:2011, дана кормова добавка відноситься до IV класу токсичності (малотоксичні речовини). За вивчення токсичної дії кормової добавки «Метісевіт плюс» в підгострому досліді, за величинами морфологічних та біохімічних показників крові встановлено, що в дозі, яка в 10 разів перевищує терапевтичну, включаються компенсаторні функції печінки.

6. Селеніт натрію та кормова добавка «Метісевіт» за експериментального свинцево-кадмієвого токсикозу в щурів сприяють нормалізації гематологічних показників, на що вказує підвищення кількості еритроцитів та лейкоцитів ($P < 0,05$ – $0,001$), а також рівня гемоглобіну ($P < 0,05$). Крім того, встановлене поступове відновлення протеїнсинтезувальної функції (підвищення рівня загального протеїну на 5,7 і 11,8 %) та функціонального стану печінки (зниження активності аланінамінотрансферази на 31,2 і 41,7 % та аспартатамінотрансферази – на 9,5 і 19,8 %). Згодовування з кормом добавки «Метісевіт плюс» сприяє кращій нормалізації вказаних показників, ніж застосування селеніту натрію.

7. Введення щурам селеніту натрію і кормової добавки «Метісевіт плюс» сприяє пригніченню процесів пероксидного окиснення ліпідів та активізації системи антиоксидантного захисту за кадмієвого і свинцевого навантаження. Слід зазначити, що згодовування кормової добавки «Метісевіт плюс» сприяло вірогіднішому зниженню проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ та підвищенню як ензимної, так і неензимної ланок антиоксидантної системи, що пов'язано з дією складників кормової добавки, а саме: фенарону, вітамінів, метіоніну, Селену і Цинку.

8. У кормах СВК «Нива» Дубенського району та СП «Україна» Дубровицького району виявили високий вміст Свинцю і Кадмію. Найбільше Кадмію виявили у

зернових та концормах, де його концентрація перевищує максимально допустимий рівень у 1,39 (пшениця); 1,35 (жито); 1,23 (ячмінь) рази в СП «Україна» та, відповідно, 1,37; 1,20; 1,03 рази в СВК «Нива». Вище МДР було Кадмію в буряку кормовому та цукровому відповідно на 39 та 32 %. Щодо вмісту Свинцю, то його найбільше було в соковитих кормах, зокрема в гичці кормового буряку на 79,1 % (СП «Україна»), на 45,7 % (СВК «Нива»); зеленій масі трав природних пасовищ – відповідно на 69,3 % та 76,4 %; зеленій масі викомішанки – на 69,2 % та 70,7 % вище максимально допустимого рівня.

9. За результатами експериментальних досліджень встановлено, що досліджувана кормова добавка «Метісевіт плюс» є ефективною за свинцево-кадмієвого навантаження у бугайців. Уведення піддослідним тваринам цієї кормової добавки сприяє відновленню в них пригніченої гемопоетичної (число еритроцитів і вміст гемоглобіну в крові зростає на 25,3 і 19,4 % ($P < 0,001$), кількість лейкоцитів знижується на 12,4 % ($P < 0,01$)), гепатопротекторної (у сироватці крові збільшується концентрація загального протеїну на 10,3 % ($P < 0,01$), альбумінів на 15,4 % ($P < 0,01$), пригнічується активність АЛАТ і АсАТ на, відповідно, 21,3 ($P < 0,001$) і 17,4 % ($P < 0,001$)) функцій.

10. Кормова добавка «Метісевіт плюс» при згодовуванні бугайцям, за умов навантаження Кадмієм і Свинцем, сприяє активуванню системи антиоксидантного захисту за рахунок підвищення рівня її ензимної та неензимної ланок, зокрема: відновленого глутатіону – на 7,6 % ($P < 0,05$), глутатіонпероксидази – на 23,5 % ($P < 0,01$), глутатіонредуктази – на 24,6 % ($P < 0,001$), каталази – на 23,0 % ($P < 0,001$) та супероксиддисмутази – на 36,9 % ($P < 0,001$). Також ця кормова добавка сприяла зниженню процесів пероксидного окиснення ліпідів в їхньому організмі, зокрема – рівня його первинних та кінцевих продуктів: дієнових кон'югатів – на 24 % ($P < 0,001$) та ТБК-активних продуктів – на 19,7 % ($P < 0,001$).

ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. Для усунення негативного впливу техногенного навантаження та підтримання на належному рівні обмінних процесів в організмі тварин, підвищення їх продуктивності в господарствах з надлишковим вмістом в ґрунті та кормах Кадмію та Свинцю додатково згодовувати щоденно протягом відгодівельного періоду кормову добавку «Метісевіт плюс» у дозі 0,5 г/кг комбікорму.

2. Теоретичні дані роботи можуть бути використані при вивченні курсів «Ветеринарна токсикологія», «Екологічна токсикологія», «Ветеринарна фармакологія», «Клінічна фармакологія» студентами факультетів ветеринарної медицини, які навчаються за першим (бакалаврським) та другим (магістерським) рівнями вищої освіти, для слухачів післядипломної освіти.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у фахових виданнях України

1. Слободян С. О., Гутий Б. В. Протеїнсинтезувальна функція та функціональний стан печінки щурів за тривалого кадмієвого та свинцевого навантаження. *Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні*

науки. Львів, 2019. Т 21, № 96. С. 141–146 (Здобувачка брала участь у проведенні досліджень, аналізі отриманих результатів та написанні статті).

2. **Slobodian S. O.**, Gutyj B. V., Leskiv, K. Y. The level of lipid peroxidation products in the rats blood under prolonged cadmium and lead loading. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 2019. Vol. 2, № 3. P. 15–18. (Здобувачка провела дослідження та підготувала статтю до публікації).

3. **Слободян С. О.**, Гутий Б. В., Мурська С. Д. Вплив селеніту натрію і кормової добавки “Метісевіт плюс” на морфологічні показники крові щурів за інтоксикації Кадмієм і Свинцем. *Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*. Львів, 2020. Т. 22, № 97. С. 52–57. (Здобувачка брала участь у проведенні досліджень морфологічних показників крові щурів за свинцево-кадмієвої інтоксикації, аналізі отриманих результатів та написанні статті).

4. **Слободян С. О.**, Гутий Б. В. Стан антиоксидантної системи організму щурів в умовах тривалого кадмієвого і свинцевого навантаження. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*. Полтава, 2020. № 1. С. 196–201. (Здобувачка брала участь у проведенні досліджень та написанні статті).

5. **Слободян С. О.**, Гутий Б. В. Інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів у крові щурів за тривалого кадмієвого і свинцевого навантаження. *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*. Львів, 2020. Т. 21, № 1. С. 183–188. (Здобувачка провела дослідження та підготувала статтю до публікації).

Статті у журналах, які індексуються в наукометричній базі Web of Science

6. Lopotykh N., Panas N., Datsko T., **Slobodian S.** Influence of heavy metals on hematologic parameters, body weight gain and organ weight in rats. *Ukrainian Journal of Ecology*, 2020. Vol. 10 (1). P. 175–179. (Здобувачка брала участь у проведенні досліджень, аналізі отриманих результатів та написанні статті).

Статті у періодичних наукових виданнях інших держав, які входять до складу Європейського Союзу

7. **Slobodian S. O.**, Gutyj B. V., Leskiv Kh. Ya., Khariv I. I., Paziuk I. S. The sodium selenite and feed additive “metisevit plus” effect on the morphological parameters of the blood of rats in cadmium and lead intoxication. *Colloquium-journal*, 2020, № 30 (82). P. 20–24. (Здобувачка провела дослідження та підготувала статтю до публікації).

Наявність завершеної наукової розробки – технічні умови

8. Гутий Б. В., **Слободян С. О.**, Курилас Л. В. (2019). Технічні умови України ТУ У 21.2–00492990-018:2019. Кормова добавка «Метісевіт плюс». Затверджені ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок від 10.12.2019. (Дисертантка брала участь у проведенні дослідів, оформленні технічних умов).

Патент України на корисну модель

9. Патент України на корисну модель № 77053 Спосіб підвищення продуктивності і якості продукції бугайців на відгодівлі в умовах забруднення довкілля радіонуклідами. Слободян С. О. № u2012 08780. Заявл. 16.07.2012; Опубл. 25.01.2013; Бюл. № 2.

АНОТАЦІЯ

Слободян С. О. Фармакокорекція системи антиоксидантного захисту організму тварин за свинцево-кадмієвого навантаження. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.04 – ветеринарна фармакологія та токсикологія. – Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, Львів, 2021.

Дисертаційна робота присвячена вивченню впливу кормової добавки «Метісевіт плюс» на антиоксидантний статус організму тварин за умов свинцево-кадмієвого навантаження.

Розроблено кормову добавку «Метісевіт плюс» на основі фенарону, вітамінів А і Е, метіоніну, Селену та Цинку. Уперше проведено фармакотоксикологічну оцінку цієї кормової добавки. Розкриті нові аспекти патогенезу свинцево-кадмієвого токсикозу у тварин, зокрема встановлений сукупний вплив Свинцю та Кадмію на систему антиоксидантного захисту організму щурів та бугайців. Уперше вивчений вплив селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» на протейнсинтезувальну функцію та функціональний стан печінки щурів та бугайців за сукупного навантаження Кадмієм і Свинцем. Досліджена фармакодинаміка селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» на антиоксидантний статус організму бугайців за свинцево-кадмієвого навантаження. Застосування кормової добавки «Метісевіт плюс» має переваги над застосуванням селеніту натрію в попередженні негативної дії солей Кадмію та Свинцю на організм щурів.

Для усунення негативного впливу техногенного навантаження та підтримання обмінних процесів в організмі тварин на належному рівні, підвищення їх продуктивності в господарствах із надлишковим умістом в ґрунті та кормах Кадмію та Свинцю доцільно додатково згодовувати щоденно протягом відгодівельного періоду кормову добавку «Метісевіт плюс» у дозі 0,5 г/кг комбікорму.

Ключові слова: фармакологія, токсикологія, інтоксикація, Кадмій, Свинець, система антиоксидантного захисту, кров, щури, бугайці, кормова добавка.

АННОТАЦИЯ

Слободян С. О. Фармакокоррекция системы антиоксидантной защиты организма животных при свинцево-кадмиевой нагрузке. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук по специальности 16.00.04 – ветеринарная фармакология и токсикология. – Львовский национальный университет ветеринарной медицины и биотехнологий имени С. З. Гжицкого, Львов, 2021.

Диссертационная работа посвящена изучению влияния кормовой добавки «Метисевит плюс» на антиоксидантный статус организма животных в условиях кадмиевой нагрузки.

Разработана кормовая добавка «Метисевит плюс» на основе фенарона, витаминов А и Е, метионина, Селена и Цинка. Впервые проведена фармакотоксикологическая оценка данной кормовой добавки. Раскрыты новые

аспекты патогенеза свинцово-кадмиевого токсикоза у животных, в частности установлено совокупное влияние Свинца и Кадмия на систему антиоксидантной защиты организма крыс и бычков. Впервые изучено влияние селенита натрия и кормовой добавки «Метисевит плюс» на протеинсинтезирующую функцию и функциональное состояние печени крыс и бычков по совокупной нагрузке Кадмия и Свинца. Исследована фармакодинамика селенита натрия и кормовой добавки «Метисевит плюс» на антиоксидантный статус организма бычков при свинцово-кадмиевой нагрузке. Применение кормовой добавки «Метисевит плюс» имеет преимущества перед применением селенита натрия в предупреждении негативного воздействия солей Кадмия и Свинца на организм крыс.

Для устранения негативного влияния техногенной нагрузки и поддержания обменных процессов в организме животных на должном уровне, повышения их производительности в хозяйствах с избыточным содержанием в почве и кормах Кадмия и Свинца целесообразно дополнительно скармливать ежедневно в течение откормочного периода кормовую добавку «Метисевит плюс» в дозе 0,5 г/кг комбикорма.

Ключевые слова: фармакология, токсикология, интоксикация, Кадмий, Свинец, система антиоксидантной защиты, кровь, крысы, бычки, кормовая добавка.

ANNOTATION

Slobodian S. O. Pharmacocorrection of the antioxidant defense system of animals under lead-cadmium loading. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on obtaining a scientific degree of veterinary sciences' candidate on a specialty 16.00.04 «Veterinary pharmacology and toxicology». – Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, 2021.

The dissertation is devoted to studying the influence of the feed additive «Metisevit plus» on the animal organism's antioxidant status under cadmium-lead loading conditions.

«Metisevit plus» feed additive based on phenarone, vitamins A and E, methionine, selenium, and zinc has been developed. For the first time, a pharmaco-toxicological evaluation of this feed additive was performed. New aspects of the pathogenesis of lead-cadmium toxicosis in animals have been revealed; in particular, the combined effect of Lead and Cadmium on the antioxidant defense system of rats and bulls has been established.

Experimental lead-cadmium toxicosis in the blood of rats showed a probable decline in the activity of the antioxidant defense system (catalase by 23.2 %, superoxide dismutase by 30.3 %, reduced glutathione by 38.3 %), and growth in the concentration of lipid peroxidation products (diene conjugates 2.2 times, TBC-active products by 76.1 %).

The combined use of Cadmium and Lead salts enhanced each other's effect, as indicated by a significant imbalance between the antioxidant system's activity and the intensity of lipid peroxidation processes.

In the study of acute toxicity of feed additives and accordance with SOU 85.2-37-736:2011, this feed additive belongs to class IV toxicity (low toxicity). When studying the

toxic effect of the feed additive «Metisevit Plus» in a subacute experiment, the values of the blood's morphological and biochemical parameters showed that, in a dose that is ten times higher than therapeutic, it includes compensatory liver function.

The effect of sodium selenite and «Metisevit Plus» feed additive on the protein-synthesizing function and functional state of the liver of rats and bulls under Cadmium and Lead's combined load was investigated the first time. The pharmacodynamics of sodium selenite and feed additive «Metisevit plus» on the body of bulls' antioxidant status under lead-cadmium load was studied. «Metisevit plus» feed additives have advantages over the use of sodium selenite in preventing the negative effects of cadmium and lead salts on the body of rats.

The efficiency of using the feed additive «Metisevit plus» components for animals under conditions of the man-caused load has been scientifically substantiated.

According to the experimental studies results, we found that the studied feed additive «Metisevit Plus» is effective under lead-cadmium load in bulls. The introduction of experimental animals of this feed additive helps: to restore their suppressed hematopoietic (the number of erythrocytes and hemoglobin in the blood increases by 25.3 and 19.4 %) ($P < 0.001$); the number of leukocytes decreases by 12.4 % ($P < 0.01$); hepatoprotective in the serum grows the concentration of total protein by 10.3 % ($P < 0,01$); albumin by 15,4 % ($P < 0,01$); inhibits the activity of ALT and AST, respectively 21.3 ($P < 0.001$) and 17.4 % ($P < 0.001$).

Feed additive «Metisevit plus» when fed to bulls, under a load of Cadmium and Lead, contributed to the activation of the antioxidant defense system by increasing the level of enzymatic and non-enzymatic parts, namely: reduced glutathione by 7.6 % ($P < 0,05$); glutathione peroxidase by 23.5 % ($P < 0.01$); glutathione reductase by 24.6 % ($P < 0.001$); catalase by 23.0 % ($P < 0.001$) and superoxide dismutase by 36.9 % ($P < 0.001$). This feed additive also reduced the processes of lipid peroxidation in their body, namely the level of its primary and final products: diene conjugates by 24 % ($P < 0.001$) and TBA-active products by 19.7 % ($P < 0.001$).

To eliminate the negative impact of human-made load and maintain the proper level of metabolic processes in animals, increase their productivity in farms with excess content in soil and feed Cadmium and Lead additionally fed daily during the fattening period, feed additive «Metisevit Plus» at a dose of 0.5 g/kg of feed.

Keywords: pharmacology, toxicology, intoxication, Cadmium, Lead, antioxidant defense system, blood, rats, bulls, feed additive.

Підписано до друку 31.03.2021 р.
Формат 60×84/16. Папір офсетний.
Умови, друк. арк. 0,9.
Тираж 100 прим. Зам. № 34/2021

ТзОВ «Растр - 7»
79005, м. Львів, вул. Князя Романа, 9/1
тел./факс: (032)235-52-05, e-mail:rastr.sim@gmail.com
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:
ЛВ №22 від 19.11.2002 р.