

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

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

**СЛОБОДЯН СОЛОМІЯ ОЛІКІВНА**

УДК 619:615.45:612.176:636

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

16.00.04 «Ветеринарна фармакологія та токсикологія»

(Ветеринарні науки)

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ С. О. Слободян

Науковий керівник **Гутий Богдан Володимирович**, доктор ветеринарних наук, професор

Львів – 2021

## АНОТАЦІЯ

**Слободян С. О. Фармакокорекція системи антиоксидантного захисту організму тварин за свинцево-кадмієвого навантаження. – Кваліфікаційна наукова праця 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, м. Львів, 2021.

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

Розроблено кормову добавку «Метісевіт плюс» на основі фенарону, вітамінів А і Е, метіоніну, Селену та Цинку. Уперше проведено фармако-токсикологічну оцінку даної кормової добавки. Розкрито нові аспекти патогенезу свинцево-кадмієвого токсикозу у тварин, зокрема, встановлено сукупний вплив Свинцю та Кадмію на систему антиоксидантного захисту організму шурів та бугайців. Уперше вивчено вплив селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» на протеїнсинтезувальну функцію та функціональний стан печінки шурів та бугайців за сукупного навантаження Кадмієм і Свинцем. Досліджено фармакодинаміку 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 у попередженні негативної дії солей Кадмію та Свинцю на організм шурів.

При введенні в організм шурів солей Свинцю та Кадмію зменшуються прирости маси тіла, а також спостерігалась наступна тенденція збільшення маси органів: серця – на 7,3 %, нирок – на 17,6 %, печінки – на 9,4 %,

головного мозку – на 21,1 %, тоді як легені і селезінка були нижчими на 8,7 і 3,2 %.

Кров, як найбільш лабільна система в організмі тварин, реагує першою та дуже швидко на подразнення, що надходять із навколишнього середовища.

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 % ( $P < 0,01$ ).

Свинцево-кадмієве навантаження у щурів сприяє порушенню функціонального стану (підвищення активності АлАТ і АсАТ на 84,7 і 35,6 %) та протеїнсинтезувальної функції печінки (зниження рівня загального протеїну на 10,6 %, альбумінів – на 24,8 %, глобулінів – на 3,1 %) тварин дослідних груп.

Зростання активності амінотрансфераз у крові щурів дослідних груп, можливо зумовлене тим, що Свинець і Кадмій пошкоджують біологічні мембрани клітин, внаслідок чого із гепатоцитів у кров надходять амінотрансферази. Одержані результати досліджень вказують про посилення деструктивних процесів в організмі щурів за експериментального свинцево-кадмієвого токсикозу.

Встановлено, що при кадмієвому та свинцевому навантаженні в організмі щурів посилюються процеси ПОЛ, на що вказує збільшення рівня як проміжних, так кінцевих продуктів ПОЛ, а саме дієнових, кон'югатів та ТБК-активних продуктів. За сукупного застосування Кадмію і Свинцю щурам встановлено найвищий рівень дієнових кон'югатів та ТБК-активних продуктів у порівнянні з першою та другою дослідними групами. На 21 добу досліді рівень дієнових кон'югатів та ТБК-активних продуктів у крові щурів другої дослідної групи підвищився до  $1,026 \pm 0,021$  ум.од./мл і  $11,29 \pm 0,20$

мкмоль/л. Дані зміни рівня продуктів ПОЛ вказують про посилення інтенсивності процесів радикалоутворення.

На основі проведених досліджень встановлено, що задавання щурам дослідних груп солей Свинцю та Кадмію сприяло зниженню активності супероксиддисмутази та каталази у їх крові протягом усього досліду.

Значне пригнічення системи антиоксидантного захисту організму щурів спостерігали у третьої дослідної групи, яким здійснювали сукупне навантаження Кадмієм і Свинцем. Встановлено, що на 21 добу досліду активність каталази та супероксиддисмутази у крові щурів, яким здійснювали свинцево-кадмієвого навантаження, знизилася на 19,7 і 25,2 %, тоді як рівень відновленого глутатіону відповідно знизився на 24,4 %.

Отже, сукупне застосування солей Кадмію і Свинцю підсилювало дію один одного, на що вказує значне порушення рівноваги між активністю антиоксидантної системи інтенсивністю процесів пероксидного окиснення ліпідів.

У результаті проведених досліджень по визначенню гострої токсичності кормової добавки було встановлено, що застосування кормової добавки «Метісевіт плюс» в дозах 1000, 3000, 5000 та 10000 мг/кг не викликало загибелі чи захворювань тварин. 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. При визначенні коефіцієнтів маси внутрішніх органів щурів на 29-ту добу досліду за вивчення підгострої токсичності кормової добавки «Метісевіт плюс» встановлено підвищення коефіцієнту маси печінки та селезінки у другій дослідній групі на 14,9 і 12,9 % відносно контрольної групи тварин. При введенні кормової добавки «Метісевіт плюс» у терапевтичні і 10-кратній терапевтичній дозах вірогідних

змін морфологічних показників крові білих щурів, порівняно з контролем не виявлено. При дослідженні біохімічних показників крові білих щурів встановлено, що в дозі, яка в 10 разів перевищує терапевтичну, знижується рівень загального протеїну та креатиніну у їх крові. Також варто відзначити про підвищення активності амінотрансфераз у їх сироватці крові.

Селеніт натрію та кормова добавка «Метісевіт» за експериментального свинцево-кадмієвого токсикозу у щурів сприяли 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, встановлено поступове відновлення протеїнсинтезувальної функції (підвищення рівня загального протеїну на 5,7 і 11,8 %) та функціонального стану печінки (зниження активності аланін-амінотрансферази на 31,2 і 41,7% та аспартат-амінотрансферази – на 9,5 і 19,8 %). Згодовування з кормом кормової добавки «Метісевіт плюс» сприяло кращій нормалізуючій дії вказаних показників ніж застосування селеніту натрію.

Введення щурам селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» сприяли 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 ензимної та неензимної ланки антиоксидантної системи, що пов'язано дією складників кормової добавки, а саме фенарону, вітамінів, метіоніну, селену і цинку.

Високий вміст Свинцю і Кадмію встановлено в кормах СВК «Нива» Дубенського району та СП «Україна» Дубровицького району. 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, а саме у гичці кормового буряка на 79,1% у СП «Україна», на 45,7% – в СВК «Нива»; зеленій масі трав природних пасовищ – відповідно на 69,3 % та 76,4 %; зеленій масі викоміشانки – на 69,2 % та 70,7 % вище максимально допустимого рівня.

Запропоновано спосіб зниження негативного впливу Свинцю та Кадмію на організм бугайців уведенням до 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.

Введення піддослідним тваринам даної 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 % ( $P < 0,001$ )).

Кормова добавка «Метісевіт плюс» при згодовуванні бугайцям, за умов навантаження Кадмієм і Свинцем, сприяла активізації системи антиоксидантного захисту за рахунок підвищення рівня ензимної та неензимної її ланок, а саме: 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 дана кормова добавка сприяла зниженню процесів пероксидного окиснення ліпідів в їхньому організмі, а саме рівня його первинних та кінцевих продуктів: дієнових кон'югатів на 24 % ( $P < 0,001$ ) та ТБК-активних продуктів на 19,7 % ( $P < 0,001$ ).

Науково обґрунтовано ефективність використання складників кормової добавки «Метісевіт плюс» тваринам за умов техногенного навантаження.

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 згодувати щоденно протягом відгодівельного періоду кормову добавку «Метісевіт плюс» у дозі 0,5 г/кг комбікорму.

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена патентом України на корисну модель. Отримано ТУ України на кормову добавку «Метісевіт плюс».

**Ключові слова:** фармакологія, токсикологія, інтоксикацію, Кадмій, Свинець, система антиоксидантного захисту, кров, щури, бугайці, кормова 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 the conditions of cadmium loading.

«Metisevit plus» feed additive based on phenarone, vitamins A and E, methionine, selenium, and zinc has been developed. For the first time, a pharmacotoxicological 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. The effect of sodium selenite and «Metisevit plus» feed additive on protein-synthesizing function and functional state of the liver of rats and bulls under the combined load of Cadmium and Lead was studied for the first time. The pharmacodynamics of sodium selenite and «Metisevit plus» feed additive for bulls' antioxidant status under lead-cadmium loading were explored. «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.

With the introduction of lead and cadmium salts into the body of rats, weight gain decreases, and the following tendency to increase the weight of organs was observed: heart – by 7.3 %, kidneys – by 17.6 %, liver – by 9.4 %, brain – by 21.1 %, while the lungs and spleen were lower by 8.7 and 3.2 %.

As the most labile system in animals, blood responds first and quickly to stimuli from the environment.

Cadmium and Lead loading effect to a change in the morphological composition of the blood of rats, as indicated by a decline: in the number of erythrocytes by 41 % ( $P < 0.001$ ), leukocytes by 39.2 % ( $P < 0.001$ ), hemoglobin level by 15 % ( $P < 0.001$ ) with a simultaneous increase in the average erythrocyte volume by 61.5 % ( $P < 0.001$ ) and the average hemoglobin content in the erythrocyte by 30.6 % ( $P < 0.01$ ).

Lead-cadmium load in rats contributes to dysfunction (the elevated activity of ALT and AST by 84.7 and 35.6 %) and protein-synthesizing liver function (reduce in total protein by 10.6 %, albumin – by 24.8 %, globulins – 3.1 %) of animals of experimental groups.



The growth in the activity of aminotransferases in the blood of rats of the experimental groups may be since Lead and Cadmium damage the biological membranes of cells, as a result of which aminotransferases enter the blood from hepatocytes. The obtained research results indicate the intensification of destructive processes in rats' bodies in experimental lead-cadmium toxicosis.

It has been established that cadmium and lead loading in rats' bodies intensify LPO processes, which is indicated by the growth in intermediate and final products of LPO, namely diene conjugates and TBA-active products. When Cadmium and lead were co-administered to rats, the highest levels of diene conjugates and TBA-active products were found compared to the first and second experimental groups. On the 21st day, the level of diene conjugates and TBA-active products in the blood of rats of the second experimental group raised to  $1.026 \pm 0.021$  IU/ml and  $11.29 \pm 0.20$   $\mu$ mol/l. These changes in the level of LPO products show an increase in the intensity of radical formation processes.

Based on the conducted research, it was established that giving to rats salts of Lead and Cadmium promoted the growth in superoxide dismutase activity and catalase in their blood during all trial periods.

Significant inhibition of rats' antioxidant defense system was observed in the third experimental group, which carried out the combined load of Cadmium and Lead. It was found that on the 21st day of the test, the activity of catalase and superoxide dismutase in the blood of rats treated with lead-cadmium load depressed by 19.7 and 25.2 %. In comparison, the level of reduced glutathione decreased by 24.4 %, respectively.

Therefore, 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.

As a result of studies to determine the acute toxicity of feed additives, it was found that the use of feed additive «Metisevit Plus» in doses of 1000, 3000, 5000, and 10000 mg/kg did not cause death or disease in animals. According to

SOU 85.2-37-736: 2011, this feed additive belongs to the IV class of toxicity (low-toxic substances).

Exploring the toxic effect of the feed additive «Metisevit Plus» in a subacute investigation, 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. When determining the coefficients of the internal organs of rats on the 29th day of the experiment to study the subacute toxicity of feed additive «Metisevit Plus» found an increase in the coefficient of liver and spleen in the second experimental group by 14.9 and 12.9 % relative to the control group of animals. With the introduction of feed additive «Metisevit Plus» in therapeutic and 10-fold therapeutic doses, probable changes in the morphological parameters of the blood of white rats, compared with the control, were not detected. In the study of the blood of white rats' biochemical parameters, it was found that in ten times higher doses than the therapeutic level, the level of total protein and creatinine in their blood decreases. It is also worth noting the increased activity of aminotransferases in their serum.

Sodium selenite and «Metisevit Plus» feed additive in experimental lead-cadmium toxicosis in rats contributed to the normalization of hematological parameters, as indicated by an increase in the number of erythrocytes and leukocytes ( $P < 0.05-0.001$ ), as well as hemoglobin levels ( $P < 0.05$ ). Besides, a gradual restoration of protein-synthesizing function (increase in total protein by 5.7 and 11.8 %) and the liver's functional status (reduction in alanine aminotransferase activity by 31.2 and 41.7 % and aspartate aminotransferase – by 9, 5, and 19.8 %). Feeding with feed additive «Metisevit plus» contributed to a better normalizing effect of these indicators than the use of sodium selenite.

The administration of sodium selenite and «Metisevit plus» feed additives to rats contributed to the inhibition of lipid peroxidation processes and activation of the antioxidant defense system under Cadmium and Lead loading. It should be noted that the feeding of feed additive «Metisevit Plus» contributed to a more likely reduction of intermediate and final products of LPO and increase the

enzymatic and non-enzymatic link of the antioxidant system, due to the components of feed additives, namely phenarone, vitamins, methionine, selenium.

Lead and Cadmium's high content was found in the feeds of "Niva" Agricultural Complex of Dubna District and JV «Ukraina» of Dubrovytsia District. Most Cadmium was found in cereals and feed, where its concentration exceeds the maximum allowable level of 1.39 (wheat), 1.35 (wheat), 1.23 (barley) times in JV «Ukraine» and respectively 1.37; 1.20; 1.03 times in the «Niva» Agricultural Complex. Cadmium in fodder and sugar beets was higher than MAL by 39 and 32 %, respectively. As for the lead content, it was mostly in succulent feeds, namely in the fodder beet husk by 79.1 % in JV «Ukraine», by 45.7 % - in SVC «Niva»; the green mass of grasses of natural pastures – by 69.3 % and 76.4 %, respectively; the green mass of the mixed mixture – by 69.2 % and 70.7 % above the maximum permissible level.

We have proposed a way to reduce the negative effects of Lead and Cadmium on bulls' bodies by introducing into the diet of feed additive «Metisevit Plus». It is theoretically substantiated and practically proved that feeding bulls feed supplement «Metisevit plus» helps restore the functional state of the liver, hematopoietic and antioxidant functions against the background lead-cadmium load.

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).

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

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.

The scientific novelty of the obtained results is confirmed by the patent of Ukraine for a utility model. Received TU of Ukraine for feed additive «Metisevit Plus».

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

## СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### Статті у фахових журналах 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. Гжицького. 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 у наукометричній базі Web of Science**

6. Lopotych 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)

### **Технічні умови**

8. Гутий Б. В., Слободян С. О., Курилас Л. В. 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 провела експериментальну частину роботи, обробку даних, їх аналіз та підготовку 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.

## ЗМІСТ

	стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	18
ВСТУП	19
ОСНОВНА ЧАСТИНА	
1. РОЗДІЛ 1	
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	25
1.1 Накопичення Кадмію та його вплив на організм тварин	25
1.2 Накопичення Свинцю та його вплив на організм тварин	31
1.3 Сучасні підходи щодо профілактики свинцево-кадмієвої інтоксикації	43
Висновок до розділу 1	51
2. РОЗДІЛ 2	
ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	53
2.1 Експериментальні тварини та схеми дослідів	53
2.2 Методи досліджень	58
3 РОЗДІЛ 3	
РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	60
3.1 Зміни вагових коефіцієнтів органів та приростів маси тіла щурів за інтоксикації Кадмієм і Свинцем	60
3.2 Морфологічні показники крові щурів за тривалого кадмієвого і свинцевого навантаження	63
3.3 Протеїнсинтезувальна функція та функціональний стан печінки щурів за тривалого кадмієвого і свинцевого навантаження	65
3.4 Інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів щурів за тривалого кадмієвого і свинцевого навантаження	72

- 3.5 Стан антиоксидантної системи організму щурів за тривалого кадмієвого і свинцевого навантаження 75
- 3.6 Вивчення гострої токсичності кормової добавки «Метісевіт плюс» на лабораторних тваринах 79
- 3.7 Вивчення підгострої токсичності кормової добавки «Метісевіт плюс» на лабораторних тваринах 81
- 3.8 Вплив селеніту натрію і кормової добавки «Метісевіт плюс» на морфологічні показники крові щурів за інтоксикації Кадмієм і Свинцем 84
- 3.9 Вплив селеніту натрію і кормової добавки «Метісевіт плюс» на біохімічні показники крові щурів за інтоксикації Кадмієм і Свинцем 89
- 3.10 Вплив селеніту натрію і кормової добавки «Метісевіт плюс» на інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів щурів за тривалого кадмієвого і свинцевого навантаження 95
- 3.11 Вплив селеніту натрію і кормової добавки «Метісевіт плюс» на стан антиоксидантного захисту організму щурів за тривалого кадмієвого і свинцевого навантаження 98
- 3.12. Мікроелементний склад кормів у зонах інтенсивного техногенного навантаження 102
- 3.13. Дослідження морфологічних та біохімічних показників крові дослідних бугайців, яких утримують в різних зонах техногенного навантаження 107
- 3.14 Вплив кормової добавки «Метісевіт плюс» на морфологічні і біохімічні показники крові бугайців за умов свинцево-кадмієвого навантаження 109
- 3.15 Вплив кормової добавки «Метісевіт плюс» на антиоксидантний статус організму бугайців за умов свинцево-кадмієвого навантаження 117



3.16	Вплив кормової добавки «Метісевіт плюс» на рівень продуктів пероксидного окиснення ліпідів у крові бугайців за умов свинцево-кадмієвого навантаження	122
	Висновки до розділу 3	124
4	РОЗДІЛ 4	
	АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	126
	ВИСНОВКИ	148
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	151
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ	152
	ДОДАТКИ	190

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

**АЛАТ** – аланін-амінотрансфераза (К.Ф. 2.6.1.2.)

**АОС** – антиоксидантна система

**АсАТ** – аспарат-амінотрансфераза (К.Ф. 2.6.1.1)

**АФК** – активні форми кисню

**ВРО** – вільнорадикальне окиснення

**ГП** – глутатіонпероксидаза (К.Ф.1.11.1.9)

**ГР** – глутатіонредуктази (К.Ф.1.6.4.2)

**ДК** – дієнові кон'югати

**КТ** – каталаза (К.Ф. 1.11.1.6)

**ЛНУВМБ** – Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького

**МДГ** – малатдегідрогеназа (К.Ф. 1.1.1.37.)

**ПОЛ** – пероксидне окиснення ліпідів

**САЗ** – система антиоксидантного захисту

**СОУ** – ступінь небезпечності хімічних речовин

**ТУ У** – технічні умови України

**GSH** – глутатіон

**GSHG** – глутатіон окиснений

**NADPH** – нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат відновлений

**NAD** – нікотинамідаденіндинуклеотид

## ВСТУП

**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 (Brzóska M. M., 2002; Назарук Н. В., 2012; Гордієнко В. В., 2018). При потраплянні 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 дію» (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;
- протеїнсинтезувальну 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.



# РОЗДІЛ 1

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ЗА ТЕМОЮ І ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

### 1.1. Накопичення Кадмію та його вплив на організм тварин

Серед факторів, що впливають на живі організми, важкі метали посідають особливе місце, оскільки вони є найбільш широко поширеними токсикантами для багатьох форм життя [40-43, 78, 93, 265-267]. За класифікацією М.Ф. Реймерса (1980), важкі метали варто вважати хімічні елементи з густиною більше  $8 \text{ г/см}^3$ : Pb, Cu, Zn, Ni, Cd, Co, Sb, Sn, Bi, Hg. За Д.С. Орловим (1985, 2005) до важких металів відносяться хімічні елементи з атомною масою більше 50 (V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Mo, Cd, Sn, Hg, Pb, Bi та ін.) [107]. Для них є характерна висока біологічна активність, здатність затримуватися в організмі, поширеність і легкість перенесення в навколишньому середовищі [1, 39, 91, 260-263].

З екоотоксикологічної точки зору, іони важких металів не зникають з біологічного кругообігу, їх токсичність не зменшується, а навпаки, по мірі збільшення концентрації зростає. Вони мають високу кумулятивну спроможність, тому їх небезпека полягає в можливих віддалених наслідках, які можуть бути ініційовані або спровоковані опосередкованим впливом накопичення металів [155, 173, 188, 215-219].

Надходження важких металів у водні екосистеми відбувається як в результаті природних процесів, так і в результаті антропогенних викидів [198, 242]. Основними забруднювачами атмосферного повітря важкими металами залишаються підприємства чорної металургії [212], підприємства вугільної промисловості та теплові електростанції. Забруднення сільськогосподарських угідь важкими металами здебільшого відбувається за

рахунок атмосферних викидів підприємств, відходів тваринницьких ферм і внаслідок застосування мінеральних добрив та отрутохімікатів [101, 133].

Сполуки Кадмію – одного з важких металів, що широко використовуються в промисловості, належать до основних забруднювачів навколишнього середовища [20, 89, 236, 237, 257, 258]. Забруднення ґрунтового покриву даним важким металом є одним з найнебезпечніших екологічних явищ, так як він накопичується в рослинах вище норми, навіть при слабкому забрудненні ґрунту. Підвищення його кількості в ґрунтах обумовлено різними техногенними впливами. До їх числа відносяться підприємства, що виробляють фарби, антисептичні речовини, лужні акумулятори, а також здійснюють виплавку кольорових металів, переробку мідних, свинцевих і, особливо, цинкових руд [38, 235]. Надходження металу в навколишнє середовище пов'язане і з сільськогосподарським виробництвом, зокрема із застосуванням фосфорних добрив [174].

Забруднення повітря і поверхні ґрунту викликають сполуки Кадмію, що містяться у вихлопних газах автомашин і тракторів. Забруднення ґрунту кадмієм зберігається тривалий час після припинення нового надходження [36, 155, 247-249, 300].

Висока екотоксичність Кадмію обумовлена тим, що він може зберігатися в ґрунті протягом 1–3 років, в прибережних відкладеннях – 2 роки і у воді океанів – понад 7000 років [306]. У процесі асиміляції Кадмію з ґрунту в тканини надземних частин рослин (за допомогою кореневої системи) зазначалося його надходження тільки в ділянку листової пластини без подальшого розподілу в інших тканинах і органах, що характерно і для деяких біогенних елементів [96, 140, 144, 145, 241, 308].

При надходженні в організм тварин Кадмії спричиняє низку токсичних ефектів, впливаючи на різні органи і системи, у тому числі й на нирки та печінку [32, 92, 98, 99, 138, 203, 299]. Навіть незначні концентрації Кадмію здатні викликати незворотні функціональні порушення, деформації, а іноді і загибель тварин [23, 49, 141, 290-293, 307].

При хронічному надмірному надходженні Кадмію в організм тварин відбувається його зв'язування з білками, що приводить до порушення їх конформації, здатності до виконання нормальних функцій [211, 213, 214, 230, 231, 240].

Основний спектр робіт з вивчення довготривалого впливу малих доз Кадмію на метаболізм ссавців представлений дослідженням ефектів на рівні печінки, сечовидільної [220-223, 271, 301-303 ] і статевій систем [285, 309], в меншій мірі - кровотворних органів [224, 232-234]. Дослідження на клітинах *in vitro* обмежуються в основному клітинами нервової та імунної систем [246, 315]. Кадмій проявляє руйнуючі властивості в усіх без виключення клітинах, тканинах і органах кістково-м'язової, серцево-судинної, нервової, імунної, травної, видільної систем тварин [268-270, 281, 282, 316, 317]. Кадмій пригнічує або ж повністю інгібує активність більшості ензимів, які приймають участь в інтегральній регуляції метаболічних процесів, а саме: обмінних, сигнальних, адаптивних [50, 52, 181, 225, 312-314].

У Сі встановив, що тривалий вплив іонів Кадмію в концентрації 0,1; 0,5; 1,0 і 10 мкМ/л на клітини кісткового мозку *in vitro* має виражений цитотоксичний ефект. При цьому ступінь вираженості такого ефекту залежить від часу експозиції та концентрації Кадмію. Експозиція з кадмієм протягом 30 діб в концентрації 0,1 і 0,5 мкМ/л призводить до незначного зниження адгезії клітин та не призводить до пошкодження їх плазматичної мембрани і зміни їх середнього розміру. При цьому збільшується тільки кількість клітин, що знаходяться на стадії раннього апоптозу, яка є оборотною і не зачіпає фрагментацію ядерної ДНК. Експозиція ж з Кадмієм в концентрації 1,0 і 10,0 мкМ призводить до істотного збільшення кількості клітин, що знаходяться на необоротній стадії пізнього апоптозу, яка характеризується пошкодженням плазматичної мембрани клітин, зменшенням їх середнього розміру, фрагментацією ядерної ДНК і різким зниженням адгезійних властивостей до 30 доби спостереження [182, 286].

Згідно даних літератури відомо три механізми впливу Кадмію на структуру і функціональну активність ДНК (генів). Перший механізм дії Кадмію полягає у взаємодії молекул ДНК з вільнорадикальними продуктами (супероксидні аніони  $O_2^{\bullet-}$  і водневі радикали  $OH^{\bullet}$ ), які утворюються в реакціях Фентона за участю вільних  $Fe^{2+}$  і  $Cu^{2+}$ , витіснених Кадмієм. Другий механізм заключається в інгібуванні цих репараційних ензимів. Цей процес складається з прямої дії іонів Кадмію на структуру молекул ензимів у процесі їх синтезу і постсинтетичного формування, мутацій в генах, які їх кодують за рахунок оксидативного стресу в ДНК. Третій механізм заключається у прямому хімічному зв'язуванні іонів Кадмію з реакційноздатними групами нуклеотидів [77, 259, 264, 289, 296, 297, 318].

Кадмій є тіловою отрутою з вираженою мембранолітичною дією. Встановлене зменшення вмісту SH-груп у печінці тварин є наслідком зв'язування даного металу із цими групами білків [46, 113, 123, 228, 229]. За цих умов відбувається окиснення SH-груп та утворення металотіонеїнів, дія яких спрямована на зменшення токсичного впливу Кадмію. Також варто зазначити, що частина SH-груп витрачається на знешкодження вільних радикалів, що посилено утворюються під впливом даного важкого металу [47, 86, 92, 139, 238, 239, 274-276].

G.F. Nordberg зі співавт. встановили, що при надходженню Кадмію в організм він неселективно зв'язується з високомолекулярними білками та надходить в печінку, де відбувається утворення його комплексів з металотіонеїнами [172, 288].

Кадмій впливає на ранні ультраструктурні перебудови в щитовидній залозі, наднирниках та аденогіпофізі. З віком відбувається його значне накопичення у тканинах [4, 5, 108, 167, 226, 227]. Встановлено, що при пероральному введенні мишам або надходженні з кормом Кадмій активно всмоктується у травному каналі та потрапляє у кров [8, 35, 168, 190]. Поглинений з кормом та водою Кадмій всмоктується на 4-10 % у дванадцятипалій і клубовій кишках. Розподіляється він по всіх тканинах тіла,

однак основним депо є печінка та нирки, у яких перебуває половина всього поглиненого металу [27, 199]. Варто зазначити, що Кадмій пригнічує всмоктування Zn, що, імовірно, зумовлюється взаємодією іонів  $Cd^{2+}$  і  $Zn^{2+}$  на рівні відповідних транспортних систем [7, 94].

Проведені дослідження Гаргулою Т. І. вказують на те, що довготривале введення в організм тварин Кадмію значно погіршує перебіг змодельованої виразки дванадцятипалої кишки, де відповідно в її стінці спостерігалися значні судинні розлади, дистрофічні, некробіотичні та склеротичні процеси, які були більш вираженими за тривалого кадмієвого навантаження [33].

О. І. Дельцова зі співавторами встановили, що за розвитку кадмієвого токсикозу в підщелепній слинній залозі та печінці розвиваються дистрофічні зміни паренхіми і строми. У підщелепній слинній залозі відбуваються дистрофічні зміни секреторних клітин із загальними проявами сіаладеніту. У печінці діагностували токсичний гепатит з активацією макрофагальних клітин [76].

За умов кадмієвої інтоксикації спостерігається розвиток дисмікроелементозу, який супроводжується накопиченням даного важкого металу, підвищеним вмістом магнію на тлі зниження активаторів мінералізації: кальцію та цинку [2, 9, 104, 135].

Кирилів М.В. дослідив вплив Кадмію на генерацію активних форм кисню. Встановлено, що за розвитку кадмієвого токсикозу утворюється супероксид-аніон-радикал, гідроксильний радикал та вміст пероксиду водню. При дослідженні системи антиоксидантного захисту встановлено пригнічення активності супероксиддисмутази та зниження концентрації сечової кислоти. Встановлено, що токсичний вплив іонів Кадмію спричиняє розвиток оксидативного стресу [112].

О. Ф. Чечуй та А. Д. Мілевський підтвердили розвиток оксидативного стресу у щурів, який супроводжувався посиленням вільнорадикальних реакцій та посиленням процесів перекисного окиснення ліпідів, білків, утворенням токсичних продуктів. Вказані зміни супроводжувалися також

розвитком ендогенної інтоксикації та деструкції плазматичних та цитоплазматичних мембран. Це призводило до зміни ліпідних та білкових компонентів внаслідок активації внутрішньоклітинних гідролаз (зокрема, фосфоліпази А2) та зміни активності ензимів системи антиоксидантного захисту [206].

Встановлено, що за 14-ти добового надходження Кадмію у дозі 1,0 мг/кг в організм щурів активуються окисні процеси у клітинах, що проявляється у вірогідному зростанні кінцевих продуктів ПОЛ, а саме ТБК-активних продуктів [304, 305]. При дослідженні антиоксидантного статусу організму тварин встановлено зниження активності ензимної ланки антиоксидантної системи, а саме супероксиддисмутази, глутатіонтрансферази та глутатіонпероксидази. Зниження активності першого ензиму у гепатоцитах тварин обумовлено кадмій-індукованими структурними модифікаціями мітохондріальної Cu та Zn-СОД [11, 12, 149-151, 200].

Гутий Б.В. підтвердив про розвиток оксидативного стресу за умов гострого та хронічного кадмієвого токсикозу у щурів, а також у молодняку великої рогатої худоби. Автором встановлено, що тридцятидобовий кадмієвий токсикоз у щурів сприяє зменшенню приростів маси тіла та супроводжується зміною вагових коефіцієнтів внутрішніх органів, що тісно корелює з кумулятивною та сорбційною здатністю тканин до іонів Кадмію. Також встановлено, що хронічний кадмієвий токсикоз у щурів супроводжувався вірогідним зниженням активності ензимів системи антиоксидантного захисту (глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, каталази, супероксиддисмутази) та підвищенням концентрації продуктів пероксидного окиснення ліпідів (дієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів) у печінці та у крові щурів [56-58, 67, 250-256].

За розвитку кадмієвого токсикозу характерним є вірогідне підвищення утворення проміжних та кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів у нефракціонованих, так і мієлоїдних клітинах кісткового мозку. Встановлені вище вказані зміни супроводжувались характерним пригніченням активності

антиоксидантної системи досліджуваних клітин, яким вводили кадмію хлорид. Особливо значні порушення активності даних ензимів спостерігались у мієлоїдних клітинах кісткового мозку [3, 19].

Пришляк А. М. зі співавт. встановили, що отруєння щурів хлоридом кадмію призводить до вираженої структурної перебудови лівого та правого шлуночків. За цих умов у досліджуваних камерах серця щурів зростала ентропія, відносна ентропія, а також знижувалася надмірність, що вказує про дезорганізацію, нестабільність та зниження резервів адаптації пошкоджених структур. Як зазначають автори морфологічні зміни домінували у лівому шлуночку щурів за умов кадмієвого токсикозу [176].

На основі проведення дослідження Гнатюком М. С. зі співавторами встановлено, що інтоксикація організму хлоридом кадмію свиней-самців в'єтнамської породи призводила до нерівномірної та диспропорційної гіпертрофії камер серця, що у подальшому призводило до змін шлуночкового та серцевого індексів, індексу Фултона, індексу передсердь, тобто відносних масомстричних показників. Під впливом хлориду кадмію ремоделювання камер серця характеризувалося зростанням їх маси та розширенням [34].

Проведені дослідження Нечитайла Л. Я. та Хопти Н. С. вказують на те, що в організмі експериментальних щурів, уражених хлоридом кадмію, відмічають порушення мікро- та макроелементів, які мають важливе значення для регуляції метаболічних процесів у живих організмах [157, 158].

## **1.2. Накопичення Свинцю та його вплив на організм тварин**

Серед різноманітних хімічних забруднювачів навколишнього середовища особлива увага приділяється важким металам. Це пояснюється їх токсичністю і небезпекою як для здоров'я людини так і тварин, а також широкою поширеністю в об'єктах навколишнього середовища [10, 44, 81].

Одним з важких металів, які широко поширені в біосфері, є Свинець [22]. Незважаючи на зниження в останні роки темпів промислового виробництва, рівень емісії Свинцю в біосферу залишається високим, представляючи небезпеку для здоров'я людини та тварин [90, 100]. Органічні сполуки свинцю біодоступності, токсичні, впливають на синтез білка, енергетичний баланс клітини та її генетичний апарат [95, 196]. Даний елемент не піддається деструкції і біотрансформації, а лише перерозподіляється між окремими компонентами екосистеми [103, 110, 195, 287].

Свинець серед важких металів є найменш рухливим, гранично допустима концентрація у ґрунті становить 32 мг/кг. Його асоціюють в основному із глинистим матеріалом, оксидами марганцю, гідроксидами заліза та алюмінію, органічною речовиною. За високих рН розчинність даного металу сильно знижена. У цих умовах Свинець осаджується в ґрунтах у вигляді гідроксиду, фосфату та карбонату [45]. Характерна локалізація свинцю в приповерхневому прошарку пов'язана здебільшого із накопиченням органічної речовини. В умовах промивного типу водного режиму спостерігається деяка рухомість свинцю. Проте він вимивається слабше, ніж Кадмій [29, 48, 143].

Свинець легко поширюється в атмосфері у вигляді пилу та аерозолів. Сьогодні основними джерелами забруднення даним важким металом навколишнього середовища є вихлопні гази автомобілів (70%) та викиди промисловості. Через органи дихання важкий метал найбільш часто надходить у вигляді аерозолів і парів. Частина свинцю потрапляє в організм тварин з кормом та водою, всмоктується в травному каналі у кров і з'єднується з молекулами гемоглобіну [210].

Свинець є одним із найтоксичніших важких металів, який здатний блокувати реактивні (сульфгідрильні, карбоксильні та фосфатні) групи біополімерів, у тому числі білків, нуклеїнових кислот та ензимів. Його



включили у список пріоритетних забруднювачів ряд міжнародних організацій, у тому числі й ВООЗ [111].

Свинцева інтоксикація веде до підвищення ембріональної смертності, виникнення різних аномалій розвитку скелета та інших органів і систем організму тварин [177].

У науковій літературі повідомляється, що Свинець пошкоджує мембрани клітин, змінює їх проникність, знижує стійкість до осмотичного шоку, порушує біоенергетичні процеси в клітинах. Зокрема, сполуки свинцю здатні пригнічувати неспецифічну резистентність і стійкість організму тварин до інфекцій та стимулювати автоімунні реакції [273].

При потраплянні великої кількості солей свинцю в організм тварин, він має виражену мембранотоксичну дію, наслідком якої є активація згортання крові з утворенням тромбів та порушення мікроциркуляції внутрішніх органів [28, 37].

Характер розподілу свинцю та ступінь його накопичення в організмі тварин залежить від спорідненості до різних структур та біохімічних компонентів тканин і органів, міцності утворених комплексів, швидкості їх елімінації [127, 128].

Свинець в організмі тварин знаходиться в двох фракціях - стабільній, яка зосереджена в кістковій тканині, та обмінної фракції. З 95 % обмінної фракції свинцю 5-10 % зосереджено в еритроцитах. У свою чергу, стабільна фракція свинцю підрозділяється на лабільну та інертну. Інертна фракція представлена відкладенням нерозчинних солей свинцю в кістковій тканині, лабільна являє собою проміжну ланку інертної і обмінної фракцій [13].

У результаті високої біологічної активності Свинцю, його кумулятивних властивостей спочатку розвивається так званий передпатологічний стан, який в подальшому супроводжується порушенням загальних адаптаційних процесів організму та вираженою патологією. При 30-ти добовому навантаженні Свинцем, в аденогіпофізі відмічають різкі набряклі зміни стромально-судинного та паренхіматозного компонентів. У гемокапілярах

спостерігають набряк ендотеліоцитів, різке набухання їх в просвіті судин, вакуолізація цитоплазми, деструкція органел, часткове злущування клітин [21].

У крові тварин Свинець розподіляється нерівномірно, а саме 96-98 % його фіксується в еритроцитах та 2-4% зв'язується з плазменими білками. При потраплянні в організм тварин найбільше усього свинцю накопичується в кістках, потім у крові, печінці та нирках, при цьому його концентрація в скелеті в десятки, а то й у сотні разів перевищує таку концентрацію як в інших органах [165, 166].

Встановлено, що 45-добове внутрішньошлункове застосування птиці ацетату свинцю у дозах 2,5, 5 та 12,5 мг Pb(II)/кг маси тіла призводило до зменшення концентрації гемоглобіну та незначного збільшення кількості еритроцитів у їх крові. Дані зміни вказують про пригнічення синтезу гемоглобіну та порушення кисень-транспортної функції еритроцитів [179, 180].

Вплив свинцю у кількості 1/10 DL<sub>50</sub> викликає спустошення кісткового мозку, що супроводжується дефіцитом самих ранніх попередників еритроцитів та розвитком у периферичній крові анемії, яка розвивається інтенсивніше і довше зберігається у молодих щурів [166]. Виникнення анемії обумовлене трьома причинами: скороченням тривалості життя еритроцитів, пригніченням синтезу глобіну, особливо –  $\alpha$ -ланцюга і гему. Свинець викликає еритропенію різного степеня. За довготривалої дії свинцю у малих дозах подовжується час згортання крові та зниження протромбінового часу у II фазі згортання крові, а також скорочення коалінового часу. Крім цього, токсикант спричиняє зниження антитромбіну III. За дії низьких доз даного важкого металу виявляють зміну в IX фазі процесу згортання крові, а саме, різке зниження активності фібіринази. Всі ці зміни у подальшому можуть призвести до внутрішньосудинного згортання крові [73].

За свинцевої інтоксикації істотні порушення відбуваються в червоній крові, вони розвиваються у певній послідовності: спочатку з'являються

ретикулоцитоз і базофільна зернистість еритроцитів, пізніше - анемія з максимальним зниженням рівня гемоглобіну. Це є результатом пригнічення токсикантом процесу включення заліза в кільце протопорфірина, в результаті чого зростає вміст вільного протопорфірину в еритроцитах, а заліза в плазмі [79]. Не виключено також, що свинець впливає на кістково-мозкове кровотворення, вражає еритроцити в стадії мітотичного поділу. Шаріповим К. О. і співавт. встановлено, що на 7 день отруєння свинцем спостерігалось достовірне пригнічення еритропоезу до 18,3% ( $3,41 \pm 0,12 \cdot 10^{12}/\text{л}$  проти  $4,12 \pm 0,11 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ),  $P < 0,001$ , гемоліз до 21 % - ( $62,6 \pm 2,4$  г/л проти  $79,2 \pm 2,6$  г/л),  $P < 0,001$ , а також виражений ретикулоцитоз – 48 % і базофільна зернистість еритроцитів - 21,75 од. на 10000 еритроцитів (проти  $1,25 \pm 0,01$  на 10000 еритр.). Така картина інтоксикації пояснюється найбільшим впливом свинцю на сульфгідрильні групи ензимів, які беруть участь в біосинтезі порфіринів (гема): дегідратази АЛК, декарбоксилази, а також прискоренням вільнорадикальних реакцій в мембранах еритроцитів [209].

Окремі автори вказують про порушення киснево-транспортної функції еритроцитів тварин під впливом іонів свинцю. В основі даного ефекту лежить вплив іонів Свинцю на активність ензимів енергетичного обміну та концентрацію 2.3-ДФГ в еритроцитах [170].

Експериментальне навантаження організму гусей солями свинцю спричиняє зниженню рівня загального протеїну у крові за рахунок зниження вмісту альбумінів. Також у їх крові, встановлено, зменшується вміст кальцію та заліза. При згодовуванні гусям з кормом 5 ГДК свинцю встановлено зниження загальної концентрації глобулінів за рахунок зменшення як абсолютної, так і відносної кількості  $\gamma$ -глобулінів [25].

Інтоксикація щурів Свинцем як у наноформі, так і у макродисперсній, призводить до порушень білкового складу їх крові та підвищення вмісту цинкпротопорфірину, що може спричиняти метаболічні зміни в організмі тварин [75, 128, 187].

С. І. Данилів та М. А. Мазепа встановили, що за умов свинцевого навантаження у крові риб відбувається зміна загальної кількості лейкоцитів, особливо відсоткового вмісту нейтрофілів та лімфоцитів. У крові уражених свинцем риб відбувався перерозподіл лейкоцитарної формули, так при концентрації в кількості 0,2 мг/л у периферичній крові спостерігалася більша кількість лімфоцитів на 20,5% та еозинофілів на 2,4 %, а при концентрації іонів металу 0,5 мг/л — промієлоцитів на 3,6% та лімфобластів на 6 % порівняно з контролем [72].

Встановлені значні тканинні різниці в активності антиоксидантних ензимів у дослідних риб та їх залежність від концентрації іонів Свинцю. Встановлено що за концентрації Свинцю у дозі 0,1 і 0.5 мг/л активність супероксиддисмутази в нирках і печінці дослідних риб підвищувалася ( $P < 0,001$ ), про те в зябрах вона навпаки знижувалася ( $P < 0,001$ ) відносно контрольної групи. При дослідженні каталазної активності у дослідних риб встановлено її зниження в печінці і нирках, тоді як у зябрах спостерігали підвищення. Активність глутатіонпероксидази у всіх органах дослідних риб підвищувалася [129, 130].

В умовах моделювання свинцевої інтоксикації у статевонезрілих щурів Мальцевою В. Є. виявлена кумуляція свинцю, як в тілах хребців, так і в міжхребцевих дисках. Також встановлено зниження вмісту кальцію та цинку в тілах хребців. У тілах хребців виявлено остеопенічні порушення та зміни в зоні росту, при цьому зменшувався обсяг губчастої кістки, кількість контактів трабекул з кортексом, висота зони росту і кількість хондроцитів в проліферативних колонках. У міжхребцевих дисках виявлені дегенеративні зміни, що виражалися в зниженні щільності клітин і зміні структурної організації пластинок фіброзного кільця. При гістологічному аналізі в міжхребцевому диску щурів дослідної групи мали місце структурні зміни, як в фіброзному кільці, так і в драглистому ядрі. У фіброзному кільці було відзначено розтріскування пластин вздовж колагенових волокон, при цьому

більші тріщини розташовувалися між паралельно розташованими пластинами [136].

Потрапляння свинцю навіть у низьких дозах до організму вагітної порушує фізіологічний перебіг вагітності та призводить до порушення ембріонального розвитку потомства [17, 18]. При експериментальній оцінці ембріотоксичності свинцю як фактору малої інтенсивності встановлено погіршення ембріонального розвитку експериментальних тварин. Дані зміни проявляються у збільшенні ембріональної смертності та погіршенні морфометричних показників загального розвитку плодів. Також у тварин за свинцевої інтоксикації виявляли пригнічення плацентогенезу [163].

Вживання даного важкого металу до вагітності і протягом вагітності у щурів спричиняє зниження кількості зародків (до 33 %). За цих умов частково це є обумовлено пригніченням овуляції та загибеллю зародків протягом всієї вагітності. Середня кількість плодів, що вижили, у групі після впливу ацетату свинцю склала  $7,36 \pm 0,31$  ( $P < 0,05$ ) [82].

Вплив свинцю на гонади щурів-самців показали, що при тривалому введенні щурам-самцям свинцю в дозі 0,006 мг/кг до кінця 6 місяця введення визначалося скорочення часу рухливості сперматозоїдів [124].

У науковій літературі є експериментальні дані, які вказують про здатність токсичного елемента проходити через плацентарний бар'єр. Проникність плацентарного бар'єру не є постійною величиною протягом вагітності. За одноразового задавання самкам білих щурів азотнокислого свинцю в дозуванні по свинцю 50 мг/кг на різних стадіях вагітності найбільшу кількість свинцю проходить плацентарний бар'єр в період початку плацентації (4 день вагітності). Накопичення цього металу в ембріонах дослідної групи перевищило накопичення в контрольній в 4 рази [116].

Відомо, що вільні амінокислоти крові в багатьох випадках є маркерами повноцінного живлення та порушення функціонального стану організму тварин, оскільки вони відіграють важливу роль в процесі синтезу протеїну, фізіологічно активних сполук, пуринових та піримідинових основ,

нуклеїнових кислот. При дослідженні вмісту окремих амінокислот у крові щурів за свинцевого навантаження (макродисперсною та наноформою свинцю), встановлено вірогідне зниження вмісту лізину в 1,53 та 1,73 рази, валіну на 33,96 та 19,06 %, треоніну на 31,01 та 18,52 %, лейцину на 25,89 та 25,97 % відповідною. При аналізі рівня замісних амінокислот у крові отруєних щурів виявлено підвищення вмісту глутаміну в 1,8 та 2,5 рази, цистину в 11,5 та 5,8 рази, проліну на 16,72 та 45,86 %, орнітину в 1,4 та 2,5 рази та тирозину – 19,97 та 24,6 %. Також у крові отруєних щурів встановлено зниження рівня глутамінової кислоти в 1,6 та 1,7 рази, аланіну на 21,24 та 30,91 % порівняно з їх рівнем у щурів інтактної групи [141, 142].

Відомо, що саме печінка зазнає максимального навантаження за дії Свинцю. Саме це і зумовлює актуальність поглибленої оцінки морфофункціонального стану тканин печінки та біохімічних змін ензимів крові лабораторних тварин за свинцевого навантаження. На основі проведених досліджень С. Т. Омельчук та В. Д. Алексійчук встановили, що при довготривалій свинцевій інтоксикації відбувається порушення функціонального стану печінки, що характеризується зростанням у їх крові активності амінотрансфераз: аланін- та аспартат-амінотрансферази. Також встановлено, що у постекспозиційний період відбувається зниження показників активності даних ензимів. При морфологічному дослідженні внутрішніх органів у експериментальних щурів за свинцевої інтоксикації встановлено дистрофічні зміни у паренхімі печінки, реактивні зміни строми та судинних реакцій, інтенсивність яких була більш виражена за 60-кратного введення оксиканту (12 тижнів) і менш виражена за 60-кратного введення Свинцю з урахуванням постекспозиційного періоду (18 тижнів) [162].

За свинцевого навантаження у сироватці крові щурів встановлено зменшення рівня сечовини на 19 % ( $P < 0,05$ ) та збільшення рівня сечової кислоти на 23 % відносно показників інтактних тварин [159].

При ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини встановлені дифузні зміни печінки, що здебільшого характеризуються

гепатомегалією, зміною паренхіми печінки у вигляді чергування ділянок підвищеної та незміненої ехогенності та наявності ефекту ослаблення ультразвуку в базальних відділах паренхіми. У більшості хворих спостерігалися зміни судинного малюнку печінки, які проявлялися більш чіткою візуалізацією стінок мілких гілок ворітної вени та печінкових вен – симптом «судин, що виділяються» [106].

Довгаль Г. В. на основі проведених досліджень на щурах встановила, що при свинцевому навантаженні, яке тривало до вагітності, та впливі його протягом вагітності, в пізньому пренатальному періоді розвитку щурів порушується ріст селезінки, а також різко пригнічуються процеси формування гемопоетичних клітин, затримується міграція лімфоцитів та порушується формування судин. У селезінковій паренхімі були наявні ділянки з майже повністю пригніченою функцією гемопоезу. Суттєвий вплив Свинцю на стан судин було встановлено як при дослідженні венозної, так і артеріальної ланки судинної системи органу [83, 84].

Експериментально доведено, що наслідки впливу високих і середніх доз свинцю на органи репродукції проявляються у вигляді дегенераційної атрезії примордіальних і зростаючих фолікулів, утворення великих, функціонально-активних жовтих тіл або рідкісних у стадії регресії, утворення кистоподібних структур [30].

Свинець при потраплянні в організм тварин, навіть у малих дозах, спричиняє серйозні порушення в діяльності нирок, серця, сприяє підвищенню кров'яного тиску та викликає анемію [204, 205]. Особливу увагу нині приділяють вивченню впливу на організм тварин низьких концентрацій свинцю, які в умовах техногенних забруднень ототожнюють з гранично допустимими для об'єктів навколишнього середовища – атмосферного повітря, ґрунту, води природних джерел [132, 193].

Аналізуючи роботи як зарубіжних, так і вітчизняних вчених можна підвести підсумок, що під час свинцевого навантаження лабораторних тварин відбуваються негативні зміни в функціях самого серця та

морфологічних функціях серцево-судинної системи. Дія токсиканту на серцево-судинну систему тварин відзначається інтенсивнішим розвитком атеросклеротичного ураження судин, що у подальшому впливає на силу судинного опору, в результаті його підвищення, виникає гіпертонія. Пошкодження ендотелію, а також підвищення проникності судинної стінки веде до посиленого відкладення холестерину у ній, внаслідок зниження рівня гормону альдостерону в крові, який допомагає регулювати показники артеріального тиску [84].

В ході експерименту свинцевого навантаження на щурах виявлені односпрямовані зміни показників діастолічного та дикротичного індексу у щурів різних вікових груп. Варто зазначити, що у старих тварин раніше реєструвались статистично значимі зміни даних індексів відносно контролю, і їх величини на кожному з етапів досліду були вірогідно вищими. Також аналіз результатів досліджень динаміки реографічних показників у щурів дозволив дійти висновку про те, що Свинець у низьких дозах переважно впливає на показники судинного тонуусу, дещо менше – на швидкісні показники кровотоку (максимальну швидкість прискореного наповнення та середню швидкість повільного наповнення) [51].

Свинець особливо є небезпечний через здатність його накопичуватися в кістках і ставати джерелом підтримки підвищеного його рівня в крові інтоксикованих тварин тривалий час навіть після припинення зовнішньої експозиції [121, 122, 272], що дозволяє вважати вміст свинцю в кістки єдиною надійною детермінантою забруднення організму [298]. І якщо кров, як динамічна система, відображає безпосередній вплив свинцю на організм [244], тому, з огляду на здатність даного токсиканту до накопичення, його вміст в депоноаних тканинах характеризує сталість і тривалість його надходження в організм [13, 164].

За розвитку свинцевого токсикозу у лабораторних тварин спостерігається активація процесів пероксидного окиснення ліпідів на фоні пригнічення активності системи антиоксидантного захисту, що



супроводжується ознаками десинхронозу. У статевонезрілих щурів за свинцевої інтоксикації порушення структури хроноритмів показників про- та антиоксидантної систем були більш вираженішими, ніж у статевозрілих тварин, що є наслідком більш ефективної діяльності в останніх їхніх адаптаційно-компенсаторних систем [189]. Свинець сприяє утворенню тілець Гейнца та зменшує активність церуплазміну у крові тварин і гальмує пентозофосфатний цикл.

Карловою О.О. встановлено, що за свинцевого навантаження модель оцінки відносних ризиків зміни параметрів стану пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи та системи оксиду азоту є гетерогенною –  $I^2 = 33,5 \%$ ,  $p = 0,0007$ . Надмірна активація процесів пероксидного окиснення ліпідів в умовах декомпенсації антиоксидантного захисту спричинює формування ендотеліальної дисфункції, яка в свою чергу супроводжується порушенням синтезу у системі оксиду азоту [105].

Встановлено, що в аорті щурів після свинцевої інтоксикації спостерігалось істотне зростання показників продукції активних форм кисню, а саме: супероксид-аніону у 6.6 разів та пероксиду водню у 5 разів, порівняно із показниками контрольної групи. У постекспозиційному періоді рівень генерації досліджуваних активних форм кисню знижувався, проте їх показники ще перевищували контрольні рівні [6].

На підставі проведених експериментальних досліджень Губар І. В. та Поночовної А. С. встановили, що вплив ацетату свинцю спричиняє у щурів молодого віку збільшення швидкісних показників: максимальної швидкості прискореного наповнення та середньої швидкості повільного наповнення, особливо за тривалого введення токсиканту. У старих же тварин спостерігається двофазна динаміка: збільшення швидкості кровотоку по закінченні першого етапу введення металу з подальшим її зниженням в кінці досліді [51].

Дослідження імунологічного статусу тварин, що зазнають експозиції важкими металами, особливо Свинцем, встановили певні порушення

імунологічного статусу у вигляді пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів, зниження активності комплементу, змін клітинної і гуморальної ланок імунної системи [80]. Імунотоксична дія даного важкого металу підтверджена також результати морфологічних досліджень органів імунної системи щурів за інтоксикації свинцем в дозі 0,01 DL<sub>50</sub>. При цьому у тварин спостерігали гіпотрофію тимусу, селезінки, а також відмічали велику кількість лімфоцитів у них [80].

На фоні вживання питної води субтоксичні дози наночастинок свинцю спричиняють підвищенню кількості паличкоядерних нейтрофілів, моноцитів, еозинофілів і лімфоцитів, а також зменшенню кількості сегментоядерних нейтрофілів в крові піддослідних тварин [117].

За хронічного токсикозу курей-несучок, спричиненого введенням ацетату свинцю в кількостях 2,5; 5 та 12,5 мг Pb(II) на кг маси тіла встановлено зростання вмісту середньомолекулярних циркулюючих імунних комплексів у птиці всіх дослідних груп. Це вказує на наявність тісного зв'язку між проявом токсичної імуносупресії йонів токсиканту зі зміною концентрації циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові, що в цілому вказує про суттєве зниження детоксикаційного потенціалу імунного статусу інтоксикованих курей. За кадмієвої інтоксикації також встановлено зростання вмісту МСМ у сироватці крові птиці дослідних груп, що вказує на розвиток ендогенної інтоксикації та зміну гомеостазу організму курей в сторону посилення катаболічних процесів [179].

Додавання Свинцю у максимально допустимих концентраціях до вмісту рубця великої рогатої худоби у дослідах *in vitro*, сприяє пригніченню росту мікроорганізмів та їх метаболічної активності, що призводить до зменшення кількості аміаку і коротколанцюгових жирних кислот та зниження амілолітичної, целюлозолітичної та протеолітичної активності у інкубаційному середовищі [191, 192].

Свинець занесений до переліку пріоритетних забруднюючих речовин низкою міжнародних організацій, у тому числі ВООЗ і ЮНЕП тому

дослідження впливу сполук Свинцю на організм тварин є актуальною темою досліджень.

### **1.3. Сучасні підходи щодо профілактики свинцево-кадмієвої інтоксикації**

Профілактика розвитку екологічно обумовлених інтоксикацій важкими металами є основною метою профілактичної гуманної та ветеринарної медицини і включає проведення низки заходів. Зокрема, первинна профілактика інтоксикації важкими металами, яка полягає в першу чергу у дотриманні санітарно-гігієнічних норм (граничнодопустимої концентрації) і граничнодопустимих рівнів) та проведенні відповідних заходів модернізації технологічного обладнання, удосконалення процесів виробництва [178, 277].

За техногенного забруднення довкілля важкими металами, такими як Кадмій і Свинець, спостерігається хронічне потрапляння даних токсикантів з кормами та водою в організм тварин. На всмоктування цих елементів у травному каналі тварин впливають вік, лактація та склад раціону [207, 208]. Саме тому важливого значення набуває індивідуальна профілактика, яка включає застосування препаратів та кормових добавок з метою попередження всмоктування важких металів у кров і швидкому виведенню їх з організму.

Ефективним способом зниження вмісту важких металів в продукції тваринництва, зокрема Кадмію і Свинцю є використання в раціонах тварин преміксів в комплексі з біологічно активними препаратами, що зв'язують ці життєво небезпечні елементи в травному каналі і не допускають до обміну речовин. Проте, якщо вміст мікроелементів в раціонах можна регулювати за рахунок додаткового внесення одного або їх суміші, то підвищити біологічну доступність елемента для організму можна шляхом відповідного рівня мінерального та органічного компоненту в кормах фізіологічно наближеного

співвідношення мікроелементів в преміксах і більш ефективного включення до них хелатних сполук [18].

Хелатні сполуки практично не токсичні, досить розчинні у воді, володіють високою стійкістю в широкому діапазоні рН, абсорбуються ґрунтом і руйнуються мікроорганізмами, мають добре співвідношення з іншими речовинами [18].

У багатьох дослідженнях показано, що застосування кормових добавок у вигляді хелатних сполук мікроелементів забезпечує кращу асиміляцію металу, аніж при введенні його до раціону в неорганічній або органічній формах, що сприяє досягненню більш високої продуктивності у тварин та зниженню витрат на одиницю продукції. Це дозволяє розглядати внутрішньокмплексні хелатні сполуки біогенних металів, як засіб, що значно покращує якість мінеральних добавок і, в свою чергу, дозволяє здійснювати цілеспрямований вплив на обмін речовин в організмі тварин. Використання окремих мікроелементів для зменшення впливу Кадмію та Свинцю на живий організм базується на їх антагоністичних відносинах [53-55].

Мікроелементи хелатного комплексу володіють біологічно активною формою, завдяки чому досягається їх висока засвоюваність (95-100%). За рахунок поступового розриву хелатних зв'язків препарати виявляють пролонговану дію. При відщепленні мікроелементів білкові ліганди значно ефективніше використовуються організмом. Все це дає можливість зменшувати дози мікроелементів у десятки разів і позитивно вирішувати економічні та екологічні проблеми. Металоорганічні препарати проявляють ефективнішу дію при профілактиці та лікуванні аліментарних захворювань порівняно з іншими засобами. Металохелати можна використовувати з метою підвищення резистентності, продуктивності та відтворення тварин [178].

Сьогодні відомі мікроелементи, яким притаманні біоантагоністичні властивості відносно до Свинцю та Кадмію, серед них Цинк, Селен, Кальцій

тощо [152-154, 156]. Дослідження вказують, що цинк та селен, вступаючи у конкурентну взаємодію зі свинцем та кадмієм, мінімізує його шкідливий вплив, веде до зниження показників ембріолетальності, збільшення кількості живих плодів, веде до покращення біохімічних та гематологічних показників [15, 26, 115].

Варто зазначити, що цитрати срібла на тлі свинцевого впливу в період гепатогенезу мають модифікуючу дію. За цих умов відмічають зменшення кількості синусоїдів, що вказує про послаблення оксидативного стресу. Також встановлено зменшення кількості гепопоетичних клітин та збільшення кількості гепатоцитів, що вказує про відновлення процесу дозрівання та диференціювання печінки. Введення цитрату золота на тлі свинцевого впливу супроводжувалося збільшенням кількості судин порівняно з контролем, що є проявом оксидативного стресу, збільшенням кількості гемопоетичних клітин та зменшенням кількості гепатоцитів, що вказує про затримку розвитку та диференціювання печінки [14].

Згідно даних Б. А. Кацнельсона та співавт. [109] біологічна профілактика інтоксикацій важкими металами ґрунтується на застосуванні нешкідливих засобів, що підвищують імунний та антиоксидантний статус організму, з урахуванням особливостей токсикокінетики та токсикодинаміки Кадмію та Свинцю з метою досягнення максимального позитивного ефекту. Саме тому біологічна профілактика в умовах впливу Кадмію та Свинцю повинна включати комплекс заходів, які повинні бути спрямовані на зменшення навантаження організму цими токсикантами та підвищення його загально біологічної резистентності в цілому [109].

Серед класичних засобів профілактики інтоксикацій важкими металами важливе місце займають препарати, які сприяють виведенню металів з організму та запобігають їхньому накопиченню. До цієї групи відносяться комплекси, ентеросорбенти мінерального та рослинного походження [114, 175].

З метою лікування вівцематок за інтоксикації Кадмієм і Свинцем застосовують препарат антиоксидантної дії для відновлення функцій гепатоцитів Е-селен [53] та препарат на основі цеолітів – Мінерол [208]. Адже цеоліти є мінералами-сорбентами, які застосовуються майже у всіх сільськогосподарських галузях. Вони є мінералами кристалічної структури, які складаються з природних силікатів каркасної будови, в яких є порожнини і канали молекулярного розміру, що містять катіони і воду, здатними поглинати неорганічні і органічні речовини (розмір часток 0,5–3 мм), які мають величезну внутрішню поверхню з унікальними абсорбційними властивостями. Аналіз вмісту сироваткових білків показав, що введення Мінеролу та Е-селену позитивно впливає на обмінні процеси в організмі вівцематок. Також встановлено, що використання даних препаратів сприяло покращенню функціонального стану нирок [207].

Ряд публікацій вказують про позитивну дію природних цеолітів як адсорбентів при виведенні токсикантів, в тому числі важких металів з організму тварин та птиці. Вони значно знижують надходження в кров із травного каналу іонів Кадмію та Свинцю [295]. Зокрема встановлено [102], що природні цеоліти ефективні адсорбенти залишкових кількостей важких металів в тому числі Кадмію і Свинцю, які дедалі частіше забруднюють об'єкти довкілля.

У ветеринарній практиці за інтоксикації важкими металами використовують препарат метіфен, який у своєму складі містить цеоліт, а також фенозан-кислоту, як антиоксидант прямої дії та метіонін [146-148]. Використовуючи амінокислоти в годівлі тварин, насамперед, потрібно враховувати потребу в метіоніні, щоб забезпечити оптимальний вміст лімітуючих незамінних амінокислот. Метіонін сприяє росту тіла та є джерелом метильних груп для синтезу холіну [66, 97]. Кількість амінокислот, які тварини повинні одержати, є неоднаковою і залежить від статі, напряму продуктивності, виду та віку тварини.

За свинцево-кадмієвої інтоксикації широко використовують препарати на основі Селену, оскільки він є антагоністом вказаних токсикантів та володіє антиоксидантними властивостями. Антиоксидантна дія селену зумовлена його включенням до активного центру селен-залежної глутатіонпероксидази. Селеновмісні амінокислоти Se-цистеїн та Se-метіонін проявляють аналогічну дію, зв'язуючи вільні радикали, чи приймати участь в нерадикальному розщепленні ліпідних пероксидів. Селен також регулює метаболізм вітамінів А, С, Е і К [197]. Для попередження токсичного впливу Кадмію і Свинцю на організм тварин у практиці ветеринарної медицини широко використовують такі препарати як Сел-плекс, Е-селен, Мевесел. Дані препарати у своєму складі містять Селен [202].

Дослідження показників ліпідного обміну в органах тварин за додавання Сел-плексу у віковому аспекті є важливою ланкою у встановленні характеру змін інтенсивності реакцій метаболізму, викликаних препаратом, а визначення цих показників в організмі тварин дає можливість впливати на фізіологічний стан і нормалізувати його за умов навантаження важкими металами [202].

Антиоксидантний препарат «Мевесел» було розроблено на кафедрі фармакології та токсикології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького. У своєму складі препарат містить вітамін Е, селен та метіонін. Ці складники посилюють дію один одного і сприяють посиленню антиоксидантного статусу організму молодняку великої рогатої худоби та нормалізують баланс у комплексі «Система антиоксидантного захисту ↔ Перекисне окиснення ліпідів» за кадмієвої інтоксикації [66].

Відомо, що важкі метали в тому числі Кадмій і Свинець є тіоловими отрутами, саме тому доцільно використовувати препарати, які містять у своєму складі активні сульфгідрильні групи. До групи тіоловмісних препаратів належить унітіол, який містить у своєму складі дві активні

сульфгідрильні групи, а також сукцимер, що містить дві активні сульфгідрильні та дві карбоксильні групи [194].

З метою зв'язування важких металів в організмі тварин ряд авторів рекомендують внутрішньовенне введення гіпосульфїту натрію в поєднанні з глюкозою, що обґрунтовується здатністю першого посилювати антитоксичну функцію печінки та позитивно впливати на обмінні процеси, або застосування препаратів сірчанокислої магнезії з глюкозою (внутрішньом'язово) та з меласою — в складі раціону за посиленої вітамінізації організму [137].

Гостре ураження Свинцем і Кадмієм спричиняє суттєві зрушення з боку як антиоксидантної, так і імунної системи [59-61, 63-65, 68-71], що зумовило пошук адекватного методу корекції. Використання ліпосом суттєво покращило стан захисних систем організму і, таким чином, попередило значні пошкодження, які здатні викликати ці важкі метали з властивою їм тропністю до тіолових груп. Ліпосоми – штучні сферичні частки, які складаються з бішарів фосфоліпідів, що оточують центральну водну порожнину та самоорганізуються при фазовому переході завдяки амфїфільній структурі ліпиду [55].

Взаємодія ліпосом з клітинами організму відбувається за таким механізмом: адсорбція на клітинній поверхні; ендцитоз ліпосом клітинами – проникнення в лізосоми; зливаються із мембраною клітин; обмін ліпідами із клітинами. Ліпосоми дозволяють препарату проникнути в ті ділянки організму, куди без ліпосом вони потрапити не можуть, а також захищають клітини організму від токсичної дії лікарських препаратів та захищають лікарські речовини від деградації. Ліпосоми продовжують дію введеного в організм лікарського засобу та підвищують їх фармакологічну ефективність змінюючи фармакокінетику лікарських препаратів [55].

Гепатозахисний ефект проявляють сполуки, які містять у своїй структурі сульфгідрильні групи. До них відносять унітіол, цистеїн, цистамін [55, 74].



Для попередження негативної дії Кадмію на організм молодняка великої рогатої худоби використовують ліпосомальний препарат «Мевесел-ін'єкційний». Застосування Мевеселу-ін'єкційного тваринам за умов гострого кадмієвого токсикозу, встановлено нормалізацію інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів, на що вказувало зниження проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ у сироватці крові дослідних тварин. Мевесел-ін'єкційний зменшував швидкість утворення вільних радикалів та активних форм кисню в організмі бугайців за гострого кадмієвого токсикозу [55].

Хопта Н. С. та Витвицький З. Я. для попередження токсичної дії Кадмію на організм тварин використовували вітчизняний препарат «Артишок екстракт-Здоров'я». Встановлено, що застосування даного препарату сприяло відновленню балансу макро- та мікроелементів у стегновій кістці, одночасно підвищувалася мінеральна щільність кісткової тканини. Це дає підстави стверджувати про активізацію процесів репарації кісткової тканини, ушкодженої Кадмієм, під дією біологічно активних речовин екстракту артишоку [201].

Співробітниками кафедри фармакології та токсикології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького було розроблено новий препарат «Метісевіт», який у своєму складі містить селен, метіфен та вітаміни А і Е. При випробовуванні даного препарату на молодняка великої рогатої худоби за умов навантаження кадмієм встановлено, що даний препарат сприяв підвищенню вмісту антиоксидантів неензимної ланки системи антиоксидантного захисту, а саме вітаміну А і вітаміну Е протягом усього дослідження [54].

Білецькою Є. М. та співавт. було вивчено біопротекторну дію цинку в макро- і наноаквахелатній формі на ембріогенез щурів за умови свинцевої інтоксикації. На основі проведених досліджень було встановлено, що протекторна дія цинку в наноаквахелатній формі за свинцевої інтоксикації більш виражена порівняно з хлоридом цинку за показниками ембріолетальності та кількості плодів у посліді. Тоді як морфометричні

показники плодів навпаки були дещо вищі при введенні хлориду цинку ніж цинку в наноаквахелатній формі [18].

Нині у комплексній терапії отруень Кадмієм і Свинцем, як засоби біологічної профілактики широко застосовуються ентеросорбенти. Серед них сорбенти мінерального походження, які включають широкий набір природних мінералів (каоліни, бентоніти, силікс). Пропонуються до використання сполуки рослинного походження, серед яких вагоме місце займають пектини – органічні речовини, які здатні утворювати хелатні комплекси при взаємодії з важкими металами. Варто зазначити, що пектини також відіграють важливу роль в моделюванні нових лікарських форм та комплексних сполук з вітамінами та антиоксидантами, захищаючи їх від руйнування при зберіганні [194].

З метою профілактики свинцевого та кадмієвого токсикозів нині успішно застосовуються антиоксиданти, оскільки встановлено, що Свинець і Кадмій мають прооксидантні властивості й хронічна експозиція цими металами призводить до постійного зростання рівня вільних радикалів та активних форм кисню та виснаженню системи антиоксидантного захисту, що у подальшому веде до різкого зменшення вітамінів-антиоксидантів. Саме тому, для профілактики токсикозів використовують також і вітамінні препарати [126].

Відомо, що Селен у комбінації з вітаміном Е має антиоксидантні властивості, що проявляється у нівелюванні пошкодження печінкових клітин за токсичного впливу Кадмію та Свинцю.

Отже, проведений огляд літератури вказує на доцільність всебічного вивчення комбінації антиоксидантів, мікроелементів та вітамінів і лікування тварин за токсичного впливу Свинцю та Кадмію, які були сформульовані як мета і завдання дослідження у вступі цієї роботи.

## Висновки до розділу 1

Свинець та Кадмій, належать до класу високотоксичних речовин та становлять значну загрозу екологічній безпеці екосистем. При потраплянні в організм тварин дані важкі метали спричиняють розвиток токсикозу з гострим і хронічним перебігом. Відомо, що основним механізмом інтоксикації Свинцю та Кадмію в організмі тварин є розвиток оксидативного стресу, на що вказує порушення балансу антиоксидантної системи та пероксидного окиснення ліпідів у крові, як інтегрального показника стану організму.

Характер розподілу та ступінь нагромадження важких металів в організмі тварин залежать від біохімічних компонентів тканин та органів, спорідненості до різних структур, міцності утворених комплексів і швидкості їх виведення з організму. У зв'язку з високою проникністю кишкової стінки для Свинцю та Кадмію введення їх спричиняє систематичне підвищення його вмісту в організмі тварин [24]. Перебуваючи у плазмі крові тварин в складі різних транспортних білків, Свинець і Кадмій поступово накопичуються в тканинах, більшою мірою в нирках, печінці та кістках. Вступаючи в конкурентні взаємозв'язки з есенціальними двовалентними металами, блокуючи активні центри ензимів та зв'язуючись з тіоловими групами білків, токсиканти чинять токсичний вплив на метаболічні процеси [27]. У зв'язку з цим актуальним є вивчення поєданого впливу Свинцю та Кадмію на вміст біоелементів у тканинах і органах тварин.

Токсичність Кадмію та Свинцю полягає у тому, що вони призводять до порушення обміну речовин, фізіологічних функцій, зниженню загальної резистентності, продуктивності та відтворної здатності тварин.

У літературі є лише поодинокі наукові праці, що стосуються механізмів сукупної токсичної дії солей Кадмію та Свинцю, і тільки на лабораторних тваринах та птиці. Результати досліджень, отримані на вищезгаданих тваринах, не повністю розкривають патогенез комбінованої дії солей Свинцю

і Кадмію у субтоксичних дозах, тому відсутні дані щодо впливу на організм молодняка великої рогатої худоби. Усе це є на часі та визначає актуальність проведених нами експериментальних досліджень.

Також актуальним є пошук лікарських засобів, здатних підвищувати опірність організму до захворювань шляхом знешкодження комбінованої токсичної дії солей важких металів.

На основі проведеного літературного огляду підтверджено актуальність обраного напрямку досліджень, необхідність подальшого детального вивчення сукупної дії Кадмію і Свинцю у молодняка великої рогатої худоби.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1 Експериментальні тварини та схеми дослідів

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 ім. Шевченка Здолбунівського району, СВК «Нива» Дубенського району та СП «Україна» Дубровицького району Рівненської області.

Усі маніпуляції проводили відповідно 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 проведено два етапи досліджень на щурах та бугайцях.

Перший етап досліджень включав дві серії досліджень на щурах. Перша серія досліджень включала довготривале згодовування хлориду кадмію та ацетату свинцю, з метою викликання хронічної інтоксикації у щурів даними токсикантами. Метою даної серії дослідів було вивчити вплив Кадмію та Свинцю на біохімічні та морфологічні показники крові, антиоксидантний статус організму щурів. Для даної серії досліджень було використано щурів-самців породи Вістар, масою тіла 200 – 220 г, з яких було сформовано 4-и групи тварин по 6 у кожній:

1 - контрольна група – вводили питну воду через металевий зонд в об'ємі, який еквівалентний об'єму водного розчину солей  $Cd^{2+}$  і  $Pb^{2+}$ ;

2 - дослідна група 1 – тваринам вводили 0,029 % водний розчин кадмію хлориду в дозі 4,0 мг/кг

3 - дослідна група 2 – тваринам вводили 16,6 % водний розчин ацетату свинцю в дозі 200 мг/кг

4 - дослідна група 3 –тваринам 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.

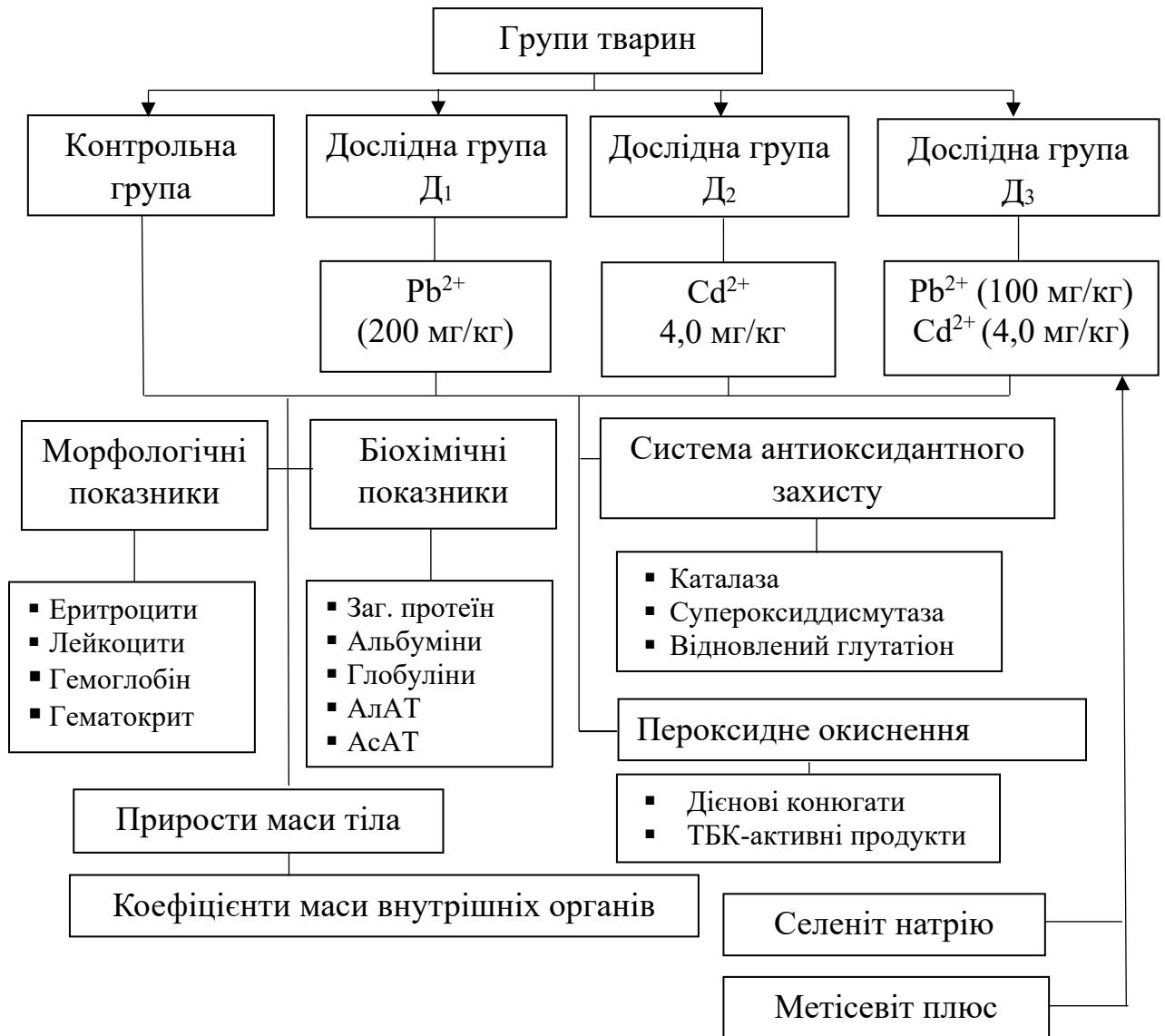


Рис. 2.1. Схема дослідів на щурах

Друга серія досліджень включала застосування селеніту натрію та новоствореної кормової добавки «Метісевіт плюс» щурам за умов свинцево-кадмієвої інтоксикації. Метою даної серії дослідів було вивчити вплив селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» на організм дослідних тварин за умов свинцево-кадмієвого навантаження. Для цієї серії досліджень було використано щурі-самці породи Вістар, масою тіла 200–220 г, з яких

було сформовано 3-и 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 (Д<sub>1</sub>) 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 з яремної вени на 1, 7, 14, 21 та 28 доби дослідю.

Другий етап досліджень також включав дві серії досліджень. Метою першої серії досліджень 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 ім. Шевченка с. Копитків Здолбунівського району та СВК «Нива» с. Іванне Дубенського району, яке відноситься 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.

Для цього було сформовано дві групи по 10 тварин в кожній: контрольна – ФГ ім. Шевченка (умовно екологічно чиста зона) та дослідна – в СП «Україна». Для дослідю 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 відповідних норм.



Рис. 2.2. Схема досліджень на бугайцях

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» було сформовано дві групи тварин по 6 тварин у кожній: контрольну та дослідну групу. Тваринам дослідної групи згодовували кормову добавку у дозі 0,5 г/кг комбікорму. Кров від тварин відбирали з яремної вени на початку досліді 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» [120]. Досліди з визначення гострої токсичності на білих мишах та білих щурах 2–3-місячного віку. З цією метою було сформовано за



принципом аналогів 4 групи тварин по 6 тварин в кожній. Кормову добавку вводили зранку натще внутрішньошлунково одноразово, попередньо розчинивши у 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 10000 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 було сформовано три групи тварин по шість щурів 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 у терапевтичній дозі – 2,5 мл/кг маси тіла), другій дослідній групі – десятикратну терапевтичну – 25 мл/кг маси тіла. Кормову добавку «Метісевіт плюс» застосовували внутрішньошлунково щоденно упродовж 28 діб. Для цього 1 г кормової добавки розчиняли в 50 мл води.

Упродовж усього періоду досліду за тваринами 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 [120].

З метою вивчення впливу препарату на організм тварин на 29 добу експерименту, тварин декапітували за умов легкого ефірного наркозу, та відбирали кров для гематологічних, біохімічних досліджень і визначали

вагові коефіцієнти маси внутрішніх органів [16, 88]. Отримані дані обробляли статистично із визначенням середніх величин та порівнювали з показниками контрольної групи.

## 2.2. Методи досліджень.

У крові визначали наступні показники: кількість еритроцитів – фотоелектроколометрично за методикою Є. С. Гаврилець і співавт. (1966) [31]; кількість лейкоцитів – за допомогою сітки Горєва у лічильній камері [85]; концентрацію гемоглобіну – за методом Л. М. Піменової і співавт. (1975) [171].

У сироватці крові досліджували: активність аланін-амінотрансферази (АлАТ) і аспартат-амінотрансферази (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) [85]; активність каталази (КТ; К.Ф. 1.11.1.6) – за методом М. А. Королюк (1988) [85]; активність супероксиддисмутази (СОД; К.Ф. 1.15.1.1) – за методом Є. Є. Дубиніної і співавт. (1983) [87]; рівень ТБК-активних продуктів – за методом Є. Н. Коробейникова (1989) [118], рівень дієнових кон'югатів – за методом І. Д. Стальної (1977) [85]; рівень загального протеїну – визначали з біуретовим реактивом за методом Н. Л. Делекторської (1971) [85].

Вміст креатиніну та сечовини у сироватці крові визначали за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора (HumaLyzer 3000). Визначення глюкози у крові проводили глюкозооксидазним методом [85].

Розрахунок вагових коефіцієнтів органів проводили згідно методики [134]. Концентрацію Fe, Mn, Cu та Zn визначали у ґрунті та кормах методом кількісного атомно-абсорбційного спектрохімічного аналізу на атомно-абсорбційному спектрофотометрі типу ААС-30 (Price W.Y., 1972) [131].

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

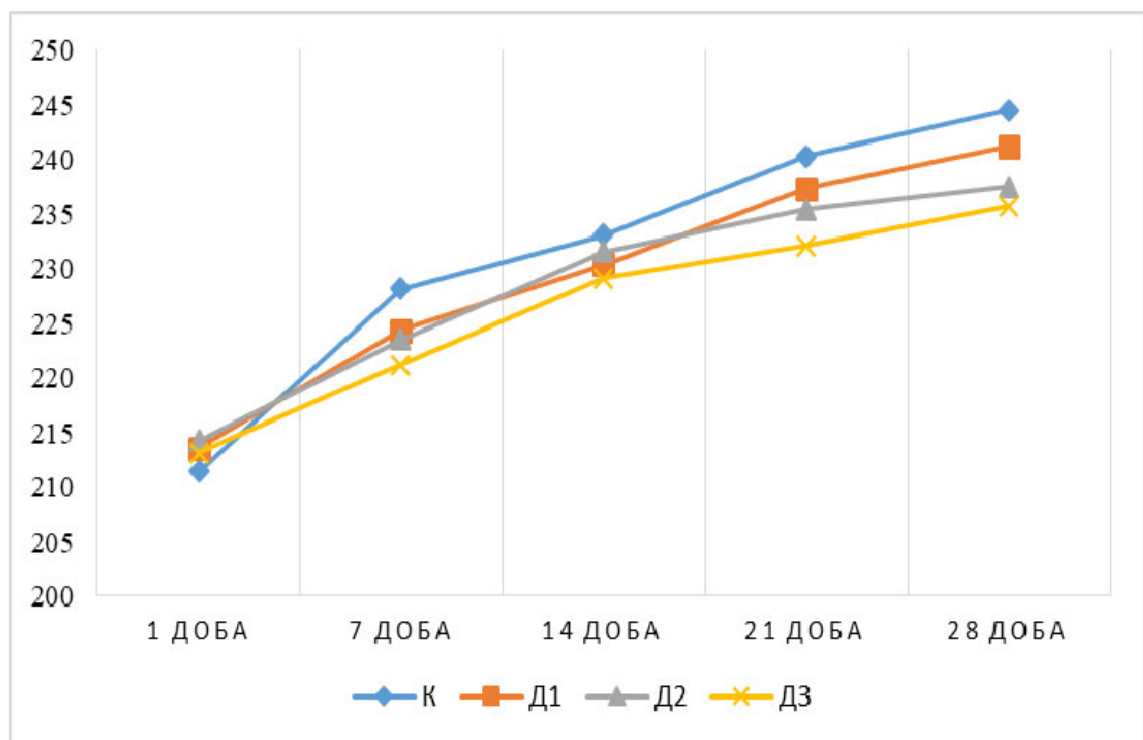
І. А. Ойвінім (1960), з використанням статистичного програмного пакету Statystic 5,0 для Windows. Ступінь вірогідності, порівняно з даними контрольної групи, становив –  $P < 0,05$  – \*,  $P < 0,01$  – \*\*,  $P < 0,001$  – \*\*\*.

## РОЗДІЛ 3

### РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 1.1. Зміни вагових коефіцієнтів органів та приростів маси тіла щурів за інтоксикації Кадмієм і Свинцем

У результаті проведених досліджень у дослідних групах тварин яким здійснювали інтоксикацію важкими металами, відзначали тенденцію до зниження приростів маси тіла щурів (рис. 3.1).



**Рис. 3.1.** Прирости маси тіла у щурів за інтоксикації важкими металами; 1 – контрольна група; 2 – група уражена Кадмієм; 3 – група уражена Свинцем; 4 – група уражена Кадмієм та Свинцем.

Слід відзначити що на початку дослідження маса тіла щурів контрольної та дослідних груп коливалася у межах  $211,44 \pm 5,9$ ;  $213,60 \pm 5,7$ ;  $214,25 \pm 6,6$  та  $213,17 \pm 5,2$  г. У щурів дослідних груп, яким здійснювали навантаження важкими металами, варто зауважити про зниження маси тіла у другій та третій дослідних груп на 28 добу дослідження, де порівняно з контрольною групою щурів вона знизилася відповідно на 2,5 і 4,1%.

Дещо вищою була маса щурів першої дослідної групи, де відповідно вона становила  $240,22 \pm 5,4$  г.

Таблиця 3.1

**Прирости маси тіла у щурів за інтоксикації важкими металами, г**  
**( $M \pm m, n=6$ )**

Група тварин	Маса тіла				Приріст маси тіла		
	На початку дослідю		На 28-ту добу введення		Загальний за 28 діб по групі	Середньодобовий у перерахунку на:	
	Загальна по групі	Середня однієї тварини	Загальна по групі	Середня однієї тварини		всіх щурів групи	одного щура з групи
К	1269	$211,44 \pm 5,9$	1455	$242,52 \pm 5,2$	186	6,64	1,107
I	1282	$213,60 \pm 5,7$	1441	$240,22 \pm 5,4$	159	5,68	0,947
II	1286	$214,25 \pm 6,6$	1418	$236,46 \pm 7,3$	132	4,71	0,785
III	1279	$213,17 \pm 5,2$	1396	$232,69 \pm 6,7$	117	4,18	0,697

Середньодобовий приріст маси тіла щурів найвищим був у першій дослідній групі, дещо нижчим був у другій дослідній групі та найнижчим – у третій дослідній групі. Загальний приріст маси тіла щурів за 28 діб становив у першої дослідної групи 159 г, у другої – 132 г та у третьої – 117 г.

Зменшення приростів живої маси в щурів за інтоксикації важкими металами супроводжувалися гіпо- та гіпертрофією внутрішніх органів, які характеризуються різною інтенсивністю метаболізму (табл. 3.2).

У тварин першої дослідної групи, яким здійснювали кадмієве навантаження відзначали тенденцію до збільшення вагового коефіцієнта легенів на 2,8 %, печінки – на 7,6 %, головного мозку – на 18,7 % відносно щурів контрольної групи. Також у цій дослідній групі встановлено зниження вагового коефіцієнта серця на 8,7 %, нирок – на 2,0 %, селезінки – на 2,0 %

відносно показників контрольної групи тварин.

Таблиця 3.2

**Коефіцієнти маси внутрішніх органів білих щурів на 28-му добу після внутрішлункового введення солей Свинцю та Кадмію**

**( $M \pm m$ , n = 6)**

Внутрішні органи	Група тварин			
	К	I	II	III
Серце	3,43±0,137	3,13±0,126	3,52±0,162	3,68±0,25
Легені	7,62±0,67	7,83±0,82	7,99±0,94	6,96±0,301
Нирки обидві	6,46±0,062	6,33±0,241	7,53±0,322	7,60±0,178
Нирка права	3,22±0,038	3,15±0,154	3,80±0,173	3,79±0,138
Нирка ліва	3,24±0,041	3,18±0,187	3,73±0,165	3,81±0,090
Селезінка	4,10±0,348	4,02±0,127	3,92±0,305	3,97±0,231
Печінка	29,03±1,971	31,25±0,673	29,66±1,264	31,75±0,744
Головний мозок	5,88±0,564	6,98±0,392	6,75±0,343	7,12±0,410

У щурів другої дослідної групи, яким вводили 16,6 % водний розчин ацетату свинцю в дозі 200 мг/кг, встановлено збільшення вагового коефіцієнта серця на 2,6 %, легенів – на 4,9 %, нирок – на 16,6 %, печінки – на 2,2 %, головного мозку – на 14,8 % відносно щурів контрольної групи. Також у цій дослідній групі порівняно з контролем встановлено зниження вагового коефіцієнта селезінки на 4,4 %.

При введенні в організм щурів солей Свинцю та Кадмію спостерігалась наступна тенденція збільшення маси органів: серця – на 7,3 %, нирок – на 17,6 %, печінки – на 9,4 %, головного мозку – на 21,1 %, тоді як легені і селезінка були нижчими 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 із кумулятивною та сорбційною здатністю іонів даних металів, які сприяють до розвитку ендогенної інтоксикації організму щурів дослідних груп.

Результати досліджень опубліковані у таких статтях [283].

### **3.2. Морфологічні показники крові щурів за тривалого кадмієвого і свинцевого навантаження**

Важливими показниками реакції організму на дію негативних чинників навколишнього середовища є число еритроцитів, лейкоцитів та вміст гемоглобіну. У крові щурів першої та третьої дослідної групи ми спостерігали вірогідне зменшення числа еритроцитів на 35,8 і 41,0 %, тоді як у контролі даний показник коливався у межах  $7,48 \pm 0,08$  Т/л. (табл. 3.3). У другій дослідної групи щурів, яким вводили 16,6 % водний розчин ацетату свинцю в дозі 200 мг/кг, число еритроцитів знизилося на 12,6 % відносно показників контрольної групи щурів.

При дослідженні рівня гемоглобіну у крові щурів дослідних груп встановлено збільшення цього показника у першій дослідної групи на 17,4 і 6,2 % відносно контрольної групи. У третій дослідній групі, яким застосовували солі Кадмію і Свинцю, ми відмічали зниження рівня гемоглобіну до  $95,4 \pm 0,67$  г/л, тоді як у контролі даний показник коливався у межах  $112,3 \pm 0,98$  г/л.

Таку зміна рівня гемоглобіну і числа еритроцитів у крові першої дослідної групи супроводжувалася збільшенням середнього об'єму еритроцита на 58,7 % та середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті 83,3 %.

У щурів, яким вводили ацетат свинцю у відповідній дозі середній об'єм еритроцита зріс на 10,4 %, тоді як у третій дослідній групі щурів, яким застосовували солі Кадмію і Свинцю даний показник зріс на 61,5 % відносно контрольної групи щурів. Середній вміст гемоглобіну в еритроцитах був дещо вищим у другої дослідної групи, де відповідно становив  $18,2 \pm 0,75$  пг, у третьої дослідної групи цей показник становив  $21,6 \pm 1,42$  пг, де порівняно з контрольною групою він зріс на 21,3 і 44,0 %.

Таблиця 3.3

**Гематологічні показники в щурів на 28-му добу свинцево-кадмієвого навантаження ( $M \pm m, n=6$ )**

Показники	Групи тварин			
	К	I	II	III
Гемоглобін, г/л	$112,3 \pm 0,98$	$131,8 \pm 1,16^{***}$	$119,3 \pm 1,18^{**}$	$95,4 \pm 0,67^{***}$
Еритроцити, Т/л	$7,48 \pm 0,08$	$4,80 \pm 0,12^{***}$	$6,54 \pm 0,13^{***}$	$4,41 \pm 0,22^{***}$
Лейкоцити, Г/л	$8,72 \pm 0,75$	$6,19 \pm 1,10^*$	$6,76 \pm 0,62^*$	$5,30 \pm 1,00^{***}$
Гематокрит, %	$42,58 \pm 1,36$	$43,35 \pm 1,01$	$41,10 \pm 1,32$	$40,55 \pm 0,50$
Середній об'єм еритроцита, мкм <sup>3</sup>	$56,92 \pm 2,11$	$90,31 \pm 1,90^{***}$	$62,84 \pm 2,25^*$	$91,95 \pm 1,40^{***}$
Середній вміст гемоглобіну в еритроцитах, пг	$15,0 \pm 1,29$	$27,5 \pm 2,57^{***}$	$18,2 \pm 0,75^*$	$21,6 \pm 1,42^{**}$

Гематокрит у першої дослідної групи щурів був незначно вищим ніж у контрольної групи, тоді як у другої та третьої дослідної групи навпаки гематокрит був нижчим за контрольні показники. Незначні зміни



гематокриту у щурів дослідних груп пов'язані із збільшенням об'єму еритроцитів.

Варто зазначити, що задавання хлориду кадмію та ацетату свинцю, сприяли ураженню кровотворних органів, на що вказує низький рівень лейкоцитів у їх крові. Зокрема, на 28-у добу досліду кількість лейкоцитів у крові першої дослідної групи складала  $6,19 \pm 1,10$  Г/л, у другої дослідної групи -  $6,76 \pm 0,62$  Г/л, тоді як у контрольній групі вона становила  $8,72 \pm 0,75$  Г/л. Найнижчою кількістю лейкоцитів була у крові щурів третьої дослідної групи, яким здійснювали сукупне задавання солей важких металів. У даній групі тварин кількість лейкоцитів вірогідно знизилася на 39,2 % відносно 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.

Результати досліджень опубліковані у таких статтях [283].

### **3.3. Протеїнсинтезувальна функція та функціональний стан печінки щурів за тривалого кадмієвого і свинцевого навантаження**

Функціональний стан печінки щурів за умов застосування солей важких металів досліджували за активністю амінотрансфераз. Одним із ензимів, які належать до групи амінотрансфераз, є аланін-амінотрансфераза. Активність даного ензиму у сироватці крові щурів за кадмієвого навантаження наведена у таблиці 3.4. Встановлено, що активність АлАТ у сироватці крові першої дослідної групи вірогідно зростала вже починаючи з

7 доби життя, де порівняно з контролем вона підвищилася на 25,1 % відповідно. У наступні доби дослідю активність досліджуваного ензиму продовжувала зростати і максимального значення досягала на 21 добу дослідю, де відповідно коливалася у межах  $99,74 \pm 5,10$  мкмоль/(л·год). На 28 добу дослідю активність АлАТ у сироватці крові щурів першої дослідної групи порівняно з попередньою добою дослідю знизилася, однак при порівнянні з контрольною групою була вищою на 61,9 %.

Аналогічні зміни спостерігали і при дослідженні аспартат-амінотрансферази, де вона на 7 і 14 доби дослідю підвищилася на 12,7 і 23,4 % відповідно. Найвищою активність ензиму була у щурів даної дослідної групи на 21 добу дослідю, де порівняно з контрольною групою вона підвищилася на 29,7 %.

Таблиця 3.4

**Активність АлАТ та АсАТ у сироватці крові щурів за кадмієвого навантаження ( $M \pm m$ ;  $n=6$ )**

Показник	Група тварин				
	контрольна	перша дослідна			
		доба дослідження			
		7	14	21	28
АлАТ, мкмоль/(л·год)	$53,37 \pm 7,01$	$66,74 \pm 2,23^*$	$79,35 \pm 4,96^*$	$99,74 \pm 5,10^{**}$	$86,38 \pm 5,82^{**}$
АсАТ, мкмоль/(л·год)	$147,6 \pm 15,3$	$166,4 \pm 11,1^*$	$182,2 \pm 10,7^*$	$191,1 \pm 10,2^{**}$	$184,8 \pm 9,9^*$

При дослідженні активності амінотрансфераз у сироватці крові щурів, яким додатково задавали ацетат свинцю встановлено підвищення ензимів у всі періоди дослідження. Найвищою активність вказаних ензимів була на 21 і 28 доби дослідю, де порівняно з контрольною групою щурів активність АлАТ

підвищилася на 72,9 і 50,7 %, тоді як активність АсАТ – на 25,3 і 22,2 % відповідно (табл. 3.5).

Зростання активності амінотрансфераз у крові щурів другої дослідної групи, можливо зумовлене тим, що свинець пошкоджує біологічні мембрани клітин, внаслідок чого із гепатоцитів у кров надходять амінотрансферази.

Таблиця 3.5

**Активність АЛАТ та АсАТ у сироватці крові щурів за свинцевого навантаження ( $M \pm m$ ;  $n=6$ )**

Показник	Група тварин				
	контрольна	друга дослідна			
		доба дослідження			
		7	14	21	28
АЛАТ, мкмоль/(л·год)	53,37± 7,01	62,42± 4,52	72,31± 3,87*	92,30± 6,12**	80,45± 5,43*
АсАТ, мкмоль/(л·год)	147,6± 15,3	159,9± 18,3	176,4± 14,6	184,9± 11,1*	180,4± 15,9*

У щурів за свинцево-кадмієвого навантаження активність аланін-амінотрансферази у їх сироватці крові вірогідно підвищувалася на 7 добу досліду (табл. 6).

На 14 і 21 доби досліду активність АЛАТ у сироватці крові даних щурів коливалася у межах 85,45±3,67 і 110,23±6,16 мкмоль/(л·год), де порівняно з показниками контрольної групи вона підвищилася на 60,1 і 106,5 % відповідно.

При дослідженні активності аспартат-амінотрансферази у сироватці крові щурів третьої дослідної групи встановлено підвищення активності

даного ензиму на 7 добу досліду на 14,0 %. На 14 добу досліду активність АсАТ продовжувала підвищувалася і на 21 добу досліду становила  $206,9 \pm 14,1$  мкмоль/(л·год), що на 38,9% була вищою за показники контрольної групи щурів.

Таблиця 3.6

**Активність АлАТ та АсАТ у сироватці крові щурів за свинцево-кадмієвого навантаження ( $M \pm m$ ;  $n=6$ )**

Показник	Група тварин				
	контрольна	третя дослідна			
		доба дослідження			
		7	14	21	28
АлАТ, мкмоль/(л·год)	$53,37 \pm 7,01$	$67,42 \pm 2,39^*$	$85,45 \pm 3,67^{**}$	$110,23 \pm 6,16^{***}$	$98,55 \pm 7,86^{***}$
АсАТ, мкмоль/(л·год)	$147,6 \pm 15,3$	$168,3 \pm 12,1$	$187,6 \pm 11,4^*$	$206,9 \pm 14,1^{**}$	$200,2 \pm 10,6^*$

Важливе діагностичне значення при інтоксикаціях різної етіології має визначення протеїнсинтезувальної функції печінки. Важливим показником протеїнсинтезувальної функції печінки є рівень загального протеїну та його фракцій у сироватці крові. Він відображає ті зміни, що відбуваються в організмі за різних патологічних станів. У наших дослідах (табл. 3.7) встановлено, що у першій дослідній групі щурів, рівень загального протеїну вірогідно знижувався на 14 і 21 доби досліду, де відповідно він знизився на 4,3 і 8,9 % відносно контрольної групи.

Зниження рівня загального протеїну відбувалося за рахунок зниження альбумінової фракції. Так, у крові першої дослідної групи, рівень альбумінів на 7 добу досліду знизився на 13,7 %, а на 14 добу – на 18,6 % відносно контрольних величин. Найнижчим рівень альбумінів був на 21 добу досліду,

де відповідно коливався у межах  $17,9 \pm 1,41$  г/л, тоді як у контролі даний показник становив  $22,6 \pm 1,31$  г/л. На 28 добу досліду рівень альбумінів у крові щурів коливався у межах  $18,0 \pm 1,25$  г/л, де порівняно з контрольною групою знизився на 20,4 % відповідно.

При дослідженні рівня глобулінів, то встановлено зростання його рівня на 7 і 14 доби досліду, тоді як на 21 добу досліду рівень глобулінів був дещо нижчим за контроль.

Таблиця 3.7

**Рівень загального протеїну у крові щурів за кадмієвого навантаження  
( $M \pm m$ ;  $n=6$ )**

Показник	Група тварин				
	контрольна	перша дослідна			
		доба дослідження			
		7	14	21	28
Загальний протеїн, г/л	$65,2 \pm 1,62$	$64,1 \pm 2,36$	$62,4 \pm 1,50$	$59,4 \pm 0,99$ *	$60,8 \pm 3,41$ *
Альбуміни, г/л	$22,6 \pm 1,31$	$19,5 \pm 2,11$	$18,4 \pm 1,76$ *	$17,9 \pm 1,41$ *	$18,0 \pm 1,25$ *
Глобуліни, г/л	$42,6 \pm 2,10$	$44,6 \pm 3,05$	$44,0 \pm 1,85$	$41,5 \pm 2,01$	$42,8 \pm 2,71$

За свинцевого навантаження рівень загального протеїну у крові щурів другої дослідної групи на 7 добу досліду знизився на 1,4 %, тоді як на 14 добу досліду рівень досліджуваного показника знизився на 5,1 %. У вказані періоди дослідження встановлено зниження рівня альбумінів на 12,4 і 20,4 % та збільшення рівня глобулінів на 4,5 і 3,1 % (табл. 3.8).

На 21 добу досліду рівень загального протеїну у крові щурів другої дослідної групи знизився на 9,5 %, тоді як рівень альбумінів – на 23,5 % відносно контрольних величин. Рівень глобулінів на 21 добу досліду знизився до  $41,7 \pm 2,00$  г/л тоді як у контрольної групи даний показник становив  $42,6 \pm 2,10$  г/л.

На 28 добу досліду рівень загального протеїну та альбумінів порівняно з контролем залишався низьким відповідно на 7,2 і 22,1 %, тоді як рівень глобулінів коливався у межах  $42,9 \pm 1,56$  г/л.

Таблиця 3.8

**Рівень загального протеїну в крові щурів за свинцевого навантаження  
( $M \pm m$ ;  $n=6$ )**

Показник	Група тварин				
	контрольна	друга дослідна			
		доба дослідження			
		7	14	21	28
Загальний білок, г/л	$65,2 \pm 1,62$	$64,3 \pm 2,15$	$61,9 \pm 1,76$	$59,0 \pm 1,00$ *	$60,5 \pm 3,12$ *
Альбуміни, г/л	$22,6 \pm 1,31$	$19,8 \pm 1,36$	$18,0 \pm 1,48$ *	$17,3 \pm 1,55$ *	$17,6 \pm 1,10$ *
Глобуліни, г/л	$42,6 \pm 2,10$	$44,5 \pm 2,34$	$43,9 \pm 1,85$	$41,7 \pm 2,00$	$42,9 \pm 1,56$

У третьої дослідної групи щурів, яким здійснювали свинцево-кадмієве навантаження, встановлено найнижчий рівень загального протеїну порівняно з першою та другою дослідними групами. Так на 7 добу досліду рівень показника, що досліджувався, коливався у межах  $63,9 \pm 1,75$  г/л, рівень альбумінів -  $19,9 \pm 2,05$  г/л та рівень глобулінів -  $44,0 \pm 2,24$  г/л. На 14 добу досліду рівень загального протеїну та його фракцій продовжував

знижуватися і відповідно на 14 добу досліду дані показники знизилися на 8,6, 22,1 і 1,4 % відповідно (табл. 3.9).

На 21 добу досліду у крові щурів за свинцево-кадмієвого навантаження встановлено найнижчий рівень загального протеїну та його фракцій. Так, рівень загального протеїну у крові третьої дослідної групи знизився на 10,6 %, рівень альбумінів – на 24,8 % та рівень глобулінів – на 2,1 %. Відносно показників взятих у щурів контрольної групи.

Таблиця 3.9

**Рівень загального протеїну у крові щурів за свинцево-кадмієвого навантаження ( $M \pm m$ ;  $n=6$ )**

Показник	Група тварин				
	контрольна	дослідна			
		доба дослідження			
		7	14	21	28
Загальний білок, г/л	65,2±1,62	63,9±1,75	59,6±2,00 *	58,3±1,68 *	59,1±2,37 *
Альбуміни, г/л	22,6±1,31	19,9±2,05	17,6±1,87 *	17,0±1,61 **	17,4±1,23 *
Глобуліни, г/л	42,6±2,10	44,0±2,24	42,0±1,93	41,3±2,02	41,7±1,62

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

Результати досліджень опубліковані у таких статтях [184, 283].

### 3.4 Інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів щурів за тривалого кадмієвого і свинцевого навантаження

Пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ) є одним із найважливіших окиснювальних процесів в організмі тварин. Нині ПОЛ вважається однією з основних причин пошкодження та загибелі клітини внаслідок дії активних форм кисню (АФК) та вільних радикалів. Відомо, що будь-який достатньо потужний вплив навколишнього середовища на організм тварин може ініціювати процеси ПОЛ. Встановлено, що при кадмієвому навантаженні в організмі щурів посилюються процеси ПОЛ, на що вказує збільшення рівня проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ, а саме дієнових, кон'югатів та ТБК-активних продуктів (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

#### Рівень продуктів ПОЛ у сироватці крові щурів за кадмієвого навантаження ( $M \pm m$ , $n = 6$ )

Показник	Група тварин					
	контрольна	перша дослідна; доба експерименту				
		1	7	14	21	28
ДК, ум.од./мл	0,461± 0,011	0,556± 0,013***	0,855± 0,020** *	0,970± 0,019** *	1,015± 0,023***	0,779± 0,016** *
ТБК- активні продукти, мкмоль/л	6,41± 0,10	7,30± 0,12***	8,36± 0,17***	10,05± 0,24***	11,12± 0,22***	8,68± 0,19***



Вірогідне збільшення дієнових кон'югатів у крові першої дослідної групи відмічаємо на першу добу досліду, де порівняно з контрольною групою даний показник зріс на 20,6 %. У подальшому у щурів даної групи рівень ДК продовжував зростати і відповідно на 7 добу зріс на 85,5 %, на 14 добу – у 2,1 рази. А на 21 добу досліду рівень показника, що досліджувався, зріс до  $1,015 \pm 0,023$  ум.од./мл.

Аналогічні зміни спостерігаємо і при дослідженні рівня ТБК-активних продуктів, які також зростали вже на 1 добу досліду. На 7 добу досліду рівень кінцевих продукт ПОЛ вірогідно зріс на 30,4 %, а на 14 добу – на 56,8 % відносно контролю. На 21 добу досліду рівень ТБК-активних продуктів зріс до  $11,12 \pm 0,22$  мкмоль/л, тоді як у контролі даний показник становив  $6,41 \pm 0,10$  мкмоль/л.

Таблиця 3.11

**Рівень продуктів ПОЛ у сироватці крові щурів  
за свинцевого навантаження ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Показник	Група тварин					
	контрольна	друга дослідна; доба експерименту				
		1	7	14	21	28
ДК, ум.од./мл	$0,461 \pm 0,011$	$0,549 \pm 0,011^{***}$	$0,812 \pm 0,019^{**}$ *	$0,943 \pm 0,017^{**}$ *	$0,986 \pm 0,020^{***}$	$0,732 \pm 0,016^{**}$ *
ТБК- активні продукти, мкмоль/л	$6,41 \pm 0,10$	$7,16 \pm 0,14^{**}$	$7,92 \pm 0,15^{***}$	$9,75 \pm 0,24^{***}$	$10,41 \pm 0,20^{***}$	$8,13 \pm 0,14^{***}$

При вивченні впливу свинцю на організм щурів другої дослідної групи встановлено підвищення рівня дієнових кон'югатів та ТБК-активних продуктів на 1 добу досліду на 19,0 і 11,7 % відносно показників контрольної групи (табл. 3.11). На 7 добу досліду проміжні та кінцеві продукти ПОЛ вірогідно зросли на 76,1 і 23,6 %. На 21 добу досліду рівень дієнових кон'югатів та ТБК-активних продуктів у крові щурів другої дослідної групи підвищився до  $0,986 \pm 0,020$  ум.од./мл і  $10,41 \pm 0,20$  мкмоль/л. На 28 добу досліду рівень продуктів ПОЛ залишався високим.

За сукупного застосування Кадмію і Свинцю щурам встановлено найвищий рівень дієнових кон'югатів та ТБК-активних продуктів у порівнянні з першою та другою дослідними групами (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

**Рівень продуктів ПОЛ у сироватці крові щурів  
за свинцево-кадмієвого навантаження ( $M \pm m$ ,  $n = 6$ )**

Показник	Група тварин					
	контрольна	третя дослідна; доба експерименту				
		1	7	14	21	28
ДК, ум.од./мл	$0,461 \pm 0,011$	$0,549 \pm 0,019^{***}$	$0,871 \pm 0,022^{**}$ *	$0,986 \pm 0,011^{**}$ *	$1,026 \pm 0,021^{***}$	$0,812 \pm 0,015^{**}$ *
ТБК-активні продукти, мкмоль/л	$6,41 \pm 0,10$	$7,36 \pm 0,10^{***}$	$8,45 \pm 0,18^{***}$	$10,23 \pm 0,24^{***}$	$11,29 \pm 0,20^{***}$	$8,87 \pm 0,16^{***}$

Вірогідне збільшення рівня продуктів ПОЛ спостерігали вже з першої доби досліду. На 7 добу досліду рівень дієнових кон'югатів у крові третьої

дослідної групи зріс на 88,9 %, а рівень ТБК-активних продуктів – на 31,8 %. На 14 і 21 доби досліді рівень продуктів ПОЛ у крові щурів за свинцево-кадмієвого навантаження був найвищим і відповідно коливався у межах дієнових кон'югатів  $0,986 \pm 0,011$  і  $1,026 \pm 0,021$  ум.од./мл та ТБК-активних продуктів –  $10,23 \pm 0,24$  і  $11,29 \pm 0,20$  мкмоль/л.

На 28 добу досліді рівень проміжних продуктів ПОЛ у крові щурів третьої дослідної групи зріс на 76,1 %, а рівень ТБК-активних продуктів – на 38,4 % відносно показників контрольної групи.

Таким чином, введення в організм солей Кадмію та Свинцю призводить до нагромадження як проміжних, так і кінцевих продуктів ПОЛ. Дані зміни рівня продуктів ПОЛ вказують про посилення інтенсивності процесів радикалоутворення. Пероксидне окислення практично на всіх етапах свого перебігу утворює ряд продуктів, які є результатом взаємодії вільних радикалів як між собою, так із біологічними макромолекулам.

Результати досліджень опубліковані у таких статтях [183].

### **3.5 Стан антиоксидантної системи організму щурів за тривалого кадмієвого і свинцевого навантаження**

Свинець та Кадмій відносять до тіолових отрут, за рахунок їх здатності зв'язуватись із SH-групами білків. Механізм дії даних отрут заключається в пригніченні активності ензимних систем в результаті блокування карбоксильних, амінних та SH-груп білкових молекул.

На основі проведених досліджень встановлено, що задавання щурам дослідної групи 0,029 % водного розчину кадмію хлориду в дозі 4,0 мг/кг сприяло зниженню активності супероксиддисмутази протягом усього досліді. Так, активність СОД на 1 добу досліді у сироватці крові щурів першої дослідної групи знизилася на 3,9 %, на 7 добу досліді – на 11,6 % та

на 14 добу досліду – на 23,2 % відносно контрольної групи щурів (табл. 3.13). Вже починаючи з 21 доби досліду активність СОД почала дещо зростати порівняно з попередньою добою, однак порівняно з контролем залишалася нижчою на 20,6 %.

Аналогічні зміни спостерігали і при дослідженні активності каталази, яка на 1 добу досліду знизилася на 4,3 %. На 7 добу досліду активність досліджуваного ензиму у крові першої дослідної групи знизилася на 13,6 %, тоді як на 14 добу відповідно на 22,5 % відносно контролю. На 21 добу досліду активність каталази у сироватці крові першої дослідної групи коливалася у межах  $5,51 \pm 0,100$  мкмоль/хв л, а на 28 добу досліду -  $6,26 \pm 0,115$  мкмоль/хв л.

Таблиця 3.13

**Стан антиоксидантної системи щурів за кадмієвого навантаження  
( $M \pm m$ , n = 6)**

Показник	Група тварин					
	контрольна	перша дослідна; доба експерименту				
		1	7	14	21	28
G-SH, ммоль/л	2,231± 0,055	1,956± 0,045**	1,602± 0,042***	1,396± 0,038***	1,701± 0,041***	1,789± 0,045***
СОД, ум.од.	1,55± 0,006	1,49± 0,007****	1,37± 0,008***	1,19± 0,005***	1,23± 0,008***	1,33± 0,006***
Каталаза, мкмоль/хв л	6,76± 0,040	6,47± 0,095*	5,84± 0,087***	5,24± 0,099***	5,51± 0,100***	6,26± 0,115**

Важливим антиоксидантом глутатіонової системи антиоксидантного захисту є відновлений глутатіон. Встановлено, що за кадмієвого навантаження у щурів першої дослідної групи рівень відновленого глутатіону на 7 і 14 добу досліду знизився на 28,2 і 37,4 % відносно показників контрольної групи. На 21 і 28 доби досліду рівень показника, який досліджувався, почав дещо зростати і відповідно коливався у межах 1,701 - 1,789 ммоль/л.

При введенні солей свинцю в організм щурів встановлено зниження активності ензимної ланки антиоксидантної системи. Лише при дослідженні активності супероксиддисмутази на 1 добу досліду встановлено незначне її підвищення (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

**Стан антиоксидантної системи щурів за свинцевого навантаження  
( $M \pm m$ , n = 6)**

Показник	Група тварин					
	контрольна	друга дослідна; доба експерименту				
		1	7	14	21	28
G-SH, ммоль/л	2,231± 0,055	1,985± 0,051*	1,654± 0,040***	1,423± 0,035***	1,745± 0,035***	1,811± 0,044***
СОД, ум.од.	1,55± 0,006	1,59± 0,004*	1,40± 0,007***	1,21± 0,006***	1,25± 0,008***	1,30± 0,005***
Каталаза, мкмоль/хв л	6,76± 0,040	6,51± 0,095*	5,79± 0,074***	5,32± 0,090***	5,59± 0,084***	6,30± 0,119**

При дослідженні активності каталази та супероксиддисмутази у сироватці крові щурів другої дослідної групи на 7 добу досліді встановлено їх зниження відповідно на 14,3 і 9,7 % відносно контролю. Найнижчою активність вказаних ензимів була на 14 добу досліді, де відповідно до контролю вона знизилася на 21,3 і 21,9 %.

При дослідженні рівня відновленого глутатіону у крові другої дослідної групи встановлено аналогічні зміни показника як і у першому випадку. Однак рівень відновленого глутатіону був дещо вищим ніж у першій дослідній групі. При досліджувані даного показника встановлено, що на 7 і 14 добу досліді він знизився на 25,9 і 36,2 % відносно контрольної групи щурів.

Таблиця 3.15

**Стан антиоксидантної системи щурів за свинцево-кадмієвого навантаження ( $M \pm m$ ,  $n = 6$ )**

Показник	Група тварин					
	контрольна	дослідна; доба експерименту				
		1	7	14	21	28
G-SH, ммоль/л	2,231± 0,055	1,938± 0,050**	1,578± 0,039***	1,376± 0,037***	1,687± 0,046***	1,776± 0,040***
СОД, ум.од.	1,55± 0,006	1,48± 0,005***	1,34± 0,004***	1,08± 0,006***	1,16± 0,003***	1,29± 0,004***
Каталаза, мкмоль/хв л	6,76± 0,040	6,45± 0,075*	5,71± 0,054***	5,19± 0,090***	5,43± 0,101***	6,11± 0,065***

Значне пригнічення системи антиоксидантного захисту організму щурів спостерігали у третьої дослідної групи, яким здійснювали сукупне навантаження Кадмієм і Свинцем. Встановлено, що на 1 і 7 добу досліду активність супероксиддисмутази знизилася на 4,5 і 13,5 %, а активність каталази знизилася на 4,6 і 15,5 % відносно контрольної групи щурів. Рівень відновленого глутатіону у вказаний період досліду відповідно знизився на 13,1 і 29,3 % (табл. 3.15).

На 14 добу досліду у крові щурів третьої дослідної групи встановлено найнижчу активність системи антиоксидантного захисту. Дане зниження антиоксидантної активності обумовлене здатністю іонів Кадмію інгібувати активність даних ензимів більшою мірою, ніж іонів свинцю, проте сумісна дія обох досліджуваних металів є більш вираженою.

На 21 добу досліду активність каталази та супероксиддисмутази у крові щурів, яким здійснювали свинцево-кадмієвого навантаження, знизилася на 19,7 і 25,2 %, тоді як рівень відновленого глутатіону відповідно знизився на 24,4 %.

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.

Результати досліджень опубліковані у таких статтях [185].

### **3.6 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 в їх клінічному стані (табл. 3.16, 3.17).

Таблиця 3.16

**Показники токсичності «Метісевіт плюс» на білих щурах**

Кількість тварин у групі	Препарат у дозі, мг/кг	Число загиблих тварин		
		всього	у %	середній час загибелі
6	1000	0	0	0
6	3000	0	0	0
6	5000	0	0	0
12	10000	0	0	0

Таблиця 3.17

**Показники токсичності «Метісевіт плюс» на білих мишах**

Кількість тварин у групі	Препарат у дозі, мг/кг	Число загиблих тварин		
		всього	у %	середній час загибелі
6	1000	0	0	0
6	3000	0	0	0
6	5000	0	0	0
12	10000	0	0	0

Як видно з даних таблиць, внутрішньошлункове застосування кормової добавки у вищевказаних дозах не викликало загибелі чи захворювань тварин, тому згідно із СОУ 85.2-37-736:2011, дана кормова добавка відноситься до IV класу токсичності (малотоксичні речовини).



### 3.7 Вивчення підгострої токсичності кормової добавки «Метісевіт плюс» на лабораторних тваринах

Підгостру токсичність кормової добавки «Метісевіт плюс» вивчали на 18 білих щурах масою 180–200 г. За принципом аналогів було сформовано три групи по 6 щурів у кожній, а саме: контрольну та дві дослідні групи тварин. Тваринам контрольної групи вводили звичайну воду. Тваринам першої дослідної групи вводили кормову добавку у терапевтичній дозі – 0,5 мл на тварину, другій дослідній групі – десятикратну терапевтичну – 5 мл на тварину. Для цього 1 г кормової добавки розчиняли в 50 мл води. Кормову добавку «Метісевіт плюс» вводили щурам впродовж 28 діб.

При визначенні коефіцієнтів маси внутрішніх органів щурів на 29-ту добу досліду за вивчення підгострої токсичності кормової добавки «Метісевіт плюс» встановлено підвищення коефіцієнту маси печінки та селезінки у другій дослідній групі на 14,9 і 12,9 % відносно контрольної групи тварин (табл. 3.18).

Таблиця 3.18

**Коефіцієнти маси внутрішніх органів лабораторних тварин на 29-ту добу досліду за вивчення підгострої токсичності кормової добавки «Метісевіт плюс» ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Внутрішні органи	Групи тварин		
	контрольна	перша дослідна	друга дослідна
Печінка	36,26±1,39	34,82±1,22	41,65±1,11*
Серце	3,86±0,14	4,05±0,12	3,72±0,08
Нирка права	3,76±0,11	3,91±0,18	3,85±0,10
Нирка ліва	3,69±0,12	3,75±0,13	3,67±0,08
Селезінка	5,35±0,30	5,17±0,36	6,04±0,33
Легені	8,53±0,34	8,28±0,49	9,72±0,57

Коефіцієнт маси серця був найвищим у щурів першої дослідної групи, де відповідно він становив  $4,05 \pm 0,12$ , тоді як у контрольної групи він становив  $3,86 \pm 0,14$ . Кормова добавка «Метісевіт плюс» при введенні в 10-кратній терапевтичній дозі впродовж 28 діб приводить до збільшення коефіцієнту маси легенів до  $9,72 \pm 0,57$ , що на 14 % був більшим за контрольні величини. Дещо нижчим за контроль був коефіцієнт маси легенів у першої дослідної групи щурів.

На 29-ту добу досліду, при введенні кормової добавки «Метісевіт плюс» у терапевтичні і 10-кратній терапевтичній дозах вірогідних змін морфологічних показників крові білих щурів, порівняно з контролем не виявлено (табл. 3.19).

Таблиця 3.19

**Морфологічні показники крові білих щурів на 29-ту добу досліду за вивчення підгострої токсичності кормової добавки «Метісевіт плюс» (M±m, n=6)**

Показники	Групи тварин		
	контрольна	перша дослідна	друга дослідна
Гемоглобін, г/л	130,5±3,1	138,7±4,28	141,2±4,26*
Еритроцити, Т/л	6,71±0,57	6,83±0,44	6,65±0,28
Лейкоцити, Г/л	7,85±0,24	8,13±1,05	10,64±2,34*
Гематокрит, %	36,38±0,69	38,24±0,76	36,54±1,19
Середній вміст гемоглобіну в еритроциті, пг	19,45±0,61	20,31±1,06	21,23±0,29
Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті, г/дл	35,87±0,29	36,27±0,54	38,64±0,32
Середній об'єм еритроцитів, мкм <sup>3</sup>	54,22±1,20	55,99±3,25	54,95±0,53

Варто зазначити, що при введенні кормової добавки «Метісевіт плюс» у терапевтичній дозі у крові щурів першої дослідної групи дещо зростав

рівень гемоглобіну та збільшувалася кількість еритроцитів. У 10-кратній терапевтичній дозі кормова добавка сприяла збільшенню рівня гемоглобіну із незначним зниженням кількості еритроцитів при порівнянні з показниками контрольної групи.

При дослідженні кількості лейкоцитів встановлено їх збільшення у крові другої дослідної групи на 35,5 % відносно контролю.

Для визначення співвідношення між кількістю еритроцитів і насиченням їх гемоглобіном у клінічній практиці використовуються так звані індекси червоної крові. Встановлено, що середній вміст гемоглобіну в еритроциті, середня концентрація гемоглобіну в еритроциті та середній об'єм еритроцитів був вищим у другої дослідної групи.

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 у їх крові (табл. 3.20).

*Таблиця 3.20*

**Біохімічні показники крові білих щурів на 29-ту добу досліду за вивчення підгострої токсичності кормової добавки «Метісевіт плюс» (M±m, n=6)**

Показники	Групи тварин		
	контрольна	перша дослідна	друга дослідна
Загальний протеїн, г/л	66,1±1,94	68,4±2,37	65,3±1,12
Креатинін, мкмоль/л	67,1±1,31	63,5±2,15	64,4±3,28
Сечовина, ммоль/л	5,10±0,34	5,18±0,49	5,91±0,24
Глюкоза, ммоль/л	6,05 ±0,47	5,85±0,36	6,00±0,53
АсАТ, Од/л	179,3±12,34	175,6±18,75	210,6±14,36
АлАТ, Од/л	68,8±6,65	65,2±3,57	78,6±3,10

Також слід відзначити про підвищення активності амінотрансфераз у сироватці крові другої дослідної групи, де порівняно з контрольною групою активність АЛАТ підвищилася на 14,2 %, а активність АсАТ – на 17,4 %.

Отже, 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.

Кормова добавка «Метісевіт плюс» належить до 4-го класу токсичності, тобто до малотоксичних речовин.

### **3.8 Вплив селеніту натрію і кормової добавки «Метісевіт плюс» на морфологічні показники крові щурів за інтоксикації Кадмієм і Свинцем**

При інтоксикації важкими металами у щурів кількість еритроцитів протягом усього досліді знижувалася. Найнижчою кількістю еритроцитів була у крові щурів групи К<sub>1</sub> на 21 добу, де порівняно з початковими величинами вона знизилася на 41,3 % відповідно (табл. 3.21).

При застосуванні щурам першої дослідної групи селеніту натрію у дозі 0,2 мг/кг маси тіла кількість еритроцитів на 7 добу досліді відносно початкових величин знизилася до  $6,84 \pm 0,15$  Т/л, однак порівняно з хворими щурами даний показник був вищим на 5,1 %. У подальшому кількість еритроцитів у крові першої дослідної групи на 14 і 21 добу досліді була вищою на 25,4 і 43,1 % відносно показників контрольної групи. Однак слід зауважити, що кількість еритроцитів у крові дослідної групи щурів, яким застосовували селеніт натрію не досягала початкових величин, взятих до початку навантаження важкими металами.

Таблиця 3.21

**Вплив селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» на кількість еритроцитів у крові щурів за інтоксикації Кадмієм і Свинцем, Т/л ( $M \pm m$ , n=6)**

Групи тварин	Вихідні дані	доба експерименту			
		7	14	21	28
Контрольна 1 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> )	7,48±0,08	6,51±0,11	5,23±0,09	4,39±0,16	4,41±0,22
Дослідна 1 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> + селеніт натрію)	7,39±0,05	6,84±0,15	6,56±0,18** *	6,28±0,09* **	6,70±0,21* **
Дослідна 2 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> + Метісевіт плюс)	7,43±0,10	7,15±0,20*	6,99±0,17** *	6,73±0,20* **	7,40±0,15* **

Застосування шурам другої дослідної групи кормової добавки «Метісевіт плюс» сприяло нормалізації кількості еритроцитів на 21 і 28 добу досліду, де відповідно даний показник був вищим на 53,3 і 67,8 % відносно контрольної групи.

Встановлено, що за інтоксикації Кадмієм і Свинцем у щурів групи К<sub>1</sub> рівень гемоглобіну знизився до 90,3±2,63 г/л. При введенні селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» інтоксикованим шурам встановлено підвищення рівня гемоглобіну на 7 і 14 доби досліду на 1,1 і 6,8 % відносно показників крові щурів групи К<sub>1</sub>. На 21 добу досліду застосування кормової добавки шурам другої дослідної групи сприяло вірогіднішому збільшенню рівня гемоглобіну чим застосування селеніту натрію (табл. 3.22).

Так, рівень гемоглобіну у крові щурів другої дослідної групи у вказаний період досліду зріс на 33,2 %, тоді як у першої – на 12,3 %. Найвищим рівень гемоглобіну у крові щурів був на 28 добу досліду у другої

дослідної групи, яким за інтоксикації важкими металами застосовували кормову добавку «Метісевіт плюс».

Таблиця 3.22

**Вплив селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» на рівень гемоглобіну в крові щурів за інтоксикації Кадмієм і Свинцем, г/л (M ± m, n=6)**

Групи тварин	Вихідні дані	доба експерименту			
		7	14	21	28
Контрольна 1 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> )	118,9±2,57	103,4±1,58	95,7±4,03	90,3±2,63	95,4±1,84
Дослідна 1 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> + селеніт натрію)	117,5±0,99	104,5±2,10	102,7±3,36	101,4±1,84 **	110,4±4,05 **
Дослідна 2 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> + Метісевіт плюс)	115,1±1,99	110,4±3,57	115,2±2,43* *	120,3±3,12 ***	126,1±2,49 ***

Одночасно, із зниженням рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів у інтоксикованих щурів відмічали збільшення середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті крові до 20,57±1,20 пг (табл. 3.23).

Застосування селеніту натрію та кормової добавки щурам дослідних груп, яким здійснювали навантаження Кадмієм і Свинцем, встановлено зниження середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті на 21 добу досліді на 21,5 і 13,1 % відносно контрольної групи щурів К<sub>1</sub>.

У результаті розвитку свинцево-кадмієвої інтоксикації у хворих щурів відмічають лейкопенію, яка, на нашу думку, пов'язана із системним ураженням Кадмієм і Свинцем кровотворних органів тварин, які пригнічують лейкопоез. Встановлено, що кількість лейкоцитів у хворих щурів групи К<sub>1</sub>

знизилася на 36,1 % порівняно з вихідними даними, ще до початку навантаження важкими металами (табл. 3.24).

Таблиця 3.23

**Вплив селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» на середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті крові щурів за інтоксикації Кадмієм і Свинцем, пг ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Групи тварин	Вихідні дані	доба експерименту			
		7	14	21	28
Контрольна 1 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> )	15,89±1,33	15,88±1,12	18,30±1,35	20,57±1,20	21,63±1,29
Дослідна 1 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> + селеніт натрію)	15,90±1,06	15,28±1,25	15,66±0,99	16,15±1,32 *	16,48±1,21 *
Дослідна 2 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> + Метісевіт плюс)	15,49±1,22	15,44±1,30	16,48±1,08	17,88±1,30	17,04±1,09

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 дослідю. Встановлено, що на 21 добу дослідю кількість лейкоцитів у крові першої дослідної групи зросла на 35,3 %, тоді як у другої дослідної групи даний показник зріс на 48,2 % відносно контрольної групи щурів.

На 28 добу дослідю кількість лейкоцитів у крові першої дослідної групи зростала, однак ще не доходила до початкових величин. Лише згодовування кормової добавки «Метісевіт плюс» сприяло підвищенню кількості лейкоцитів до фізіологічних величин.

Таблиця 3.24

**Вплив селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» на  
кількість лейкоцитів у крові щурів за інтоксикації Кадмієм і Свинцем,  
Г/л (M ± m, n=6)**

Групи тварин	Вихідні дані	доба експерименту			
		7	14	21	28
Контрольна 1 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> )	8,12±0,75	7,63±0,82	6,42±0,55	5,19±0,85	5,30±1,00
Дослідна 1 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> + селеніт натрію)	7,85±0,56	7,71±0,37	7,32±0,46	7,02±0,56	7,10±0,51
Дослідна 2 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> + Метісевіт плюс)	7,92±0,81	7,74±0,71	7,54±0,52	7,69±0,80*	7,80±0,56*

Таким чином, селеніт натрію та кормова добавка «Метісевіт плюс» за розвитку хронічного свинцево-кадмієвого токсикозу у крові щурів сприяє нормалізації морфологічних показників крові. Однак варто зауважити про кращу нормалізуючу дію кормової добавки «Метісевіт плюс» на морфологічні показники крові щурів ніж застосування тваринам селеніту натрію.

Результати досліджень опубліковані у таких статтях [186].



### 3.9 Вплив селеніту натрію і кормової добавки «Метісевіт плюс» на біохімічні показники крові щурів за інтоксикації Кадмієм і Свинцем

Функціональний стан печінки щурів за впливу препаратів-антиоксидантів досліджували за визначенням у сироватці крові активності ензимів групи амінотрансфераз, зокрема, аспартат- і аланін-амінотрансферази.

Як видно з даних, наведених у таблиці 3.25, активність аланін-амінотрансферази на початку досліджу, була в межах фізіологічних величин. Після задавання солей Кадмію та Свинцю активність даного ензиму зростала  $110,23 \pm 6,16$  мкмоль/(л·год)

Таблиця 3.25

#### Вплив селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» на активність аланін-амінотрансферази у сироватці крові щурів за інтоксикації Кадмієм і Свинцем, мкмоль/(л·год) ( $M \pm m$ , n=6)

Групи тварин	Вихідні дані	доба експерименту			
		7	14	21	28
Контрольна 1 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> )	53,41± 6,61	67,42± 2,39	85,45± 3,67	110,23± 6,16	98,55± 7,86
Дослідна 1 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> + селеніт натрію)	52,98± 5,58	64,23± 4,33	70,34± 2,84**	78,61± 1,99***	67,81± 5,62***
Дослідна 2 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> + Метісевіт плюс)	53,50± 4,98	59,81± 5,05	60,47± 3,87***	63,98± 5,03***	57,41± 3,95***

Після застосування щурам першої дослідної групи селеніту натрію, активність АЛАТ у їх сироватці крові коливалася у межах величин  $64,23 \pm 4,33$

-  $78,61 \pm 1,99$  мкмоль/(л·год). Найвищою активність була на 21 добу досліду, де вона порівняно з початковими величинами зросла на 48,4 %. На 28 добу досліду активність ензиму була нижчою на 31,2 % відносно показників щурів контрольної групи К<sub>1</sub>.

При застосуванні кормової добавки «Метісевіт плюс» протягом усього досліду встановлено, що активність АлАТ у сироватці крові другої дослідної групи коливалася у межах фізіологічних величин, лише на 21 добу досліду встановлено підвищення активності даного ензиму на 19,6 % порівняно з початковими величинами, взятими до задавання солей важких металів.

Активність аспартат-амінотрансферази у сироватці крові щурів за інтоксикації важкими металами наведена у таблиці 3.26. Встановлено, що активність ензиму у сироватці крові щурів групи К<sub>1</sub> зростала протягом усього досліду.

Таблиця 3.26

**Вплив селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» на активність аспартат-амінотрансферази у сироватці крові щурів за інтоксикації Кадмієм і Свинцем, мкмоль/(л·год) ( $M \pm m$ , n=6)**

Групи тварин	Вихідні дані	доба експерименту			
		7	14	21	28
Контрольна 1 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> )	146,6±	168,3±	187,6±	196,9±	190,2±
	15,1	12,1	11,4	14,1	10,6
Дослідна 1 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> + селеніт натрію)	144,9±	157,5±	166,2±	170,9±	172,2±
	13,6	13,0	10,9	12,7	11,9
Дослідна 2 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> + Метісевіт плюс)	146,3±	150,1±	153,3±	159,1±	152,6±
	10,8	12,7	12,2*	15,0*	15,0*

Найвищою активність АсАТ була на 21 і 28 добу дослідю, де порівняно з початковими величинами вона зросла на 34,3 і 29,7 % відповідно. Таке збільшення активності аміотрасфераз у сироватці крові щурів вказує на порушення цілісності плазматичних мембран клітин печінки.

При введенні в організм щурів селеніту натрію, активність АсАТ у сироватці крові першої дослідної групи дещо знижувалася порівняно з контрольною групою. Однак, активність даного ензиму не доходила до фізіологічних величин, так при порівнянні з вихідними даними активність АсАТ зросла на 21 добу дослідю на 17,9 % на 28 добу дослідю – на 18,8 %.

Застосування кормової добавки «Метісевіт плюс» щурам другої дослідної групи встановлено зниження активності АсАТ на 7 добу дослідю на 10,8 %, на 14 добу дослідю – на 18,3 %, на 21 добу дослідю – на 19,2 % та на 28 добу – на 19,8 %.

Отже, застосування кормової добавки «Метісевіт плюс» тваринам за умов кадмієвого і свинцевого навантаження, сприяло нормалізації активності аміотрансфераз.

При дослідженні протеїнсинтезувальної функції печінки у щурів контрольної та дослідних груп встановлено, що на початку дослідю рівень загального протеїну у їх крові коливався у межах  $65,3 \pm 1,68$  –  $66,1 \pm 1,95$  г/л (табл. 3.27).

Після кадмієвого та свинцевого навантаження встановлено пригнічення протеїнсинтезувальної функції печінки щурів контрольної групи К<sub>1</sub>. Так, на 21 добу дослідю рівень загального протеїну знизився на 10,7 %, а на 28 добу дослідю – на 9,5 % відносно вихідних даних.

Таблиця 3.27

**Вплив селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» на рівень загального протеїну у крові щурів за інтоксикації Кадмієм і Свинцем, г/л  
( $M \pm m$ , n=6)**

Групи тварин	Вихідні дані	доба експерименту			
		7	14	21	28
Контрольна 1 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> )	65,3±1,68	63,9±1,75	59,6±2,00	58,3±1,68	59,1±2,37
Дослідна 1 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> + селеніт натрію)	66,1±1,95	65,3±2,14	62,7±1,55	61,6±1,78	62,0±2,40
Дослідна 2 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> + Метісевіт плюс)	65,7±1,74	65,4±1,95	64,9±2,19	65,2±2,11*	66,8±1,99*

При застосуванні селеніту натрію щурам першої дослідної групи за інтоксикації важкими металами встановлено, що рівень загального протеїну у 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 встановлено вірогідне зростання рівня загального протеїну на 14 і 21 доби досліду на 8,9 і 11,8 % порівняно з показниками контрольної групи щурів. На 28 добу досліду рівень загального протеїну був у крові другої дослідної групи, де відповідно він коливався у межах 66,8±1,99 г/л. Зниження загального протеїну у крові щурів, яким здійснювали навантаження важкими металами супроводжувалося зниженням рівня альбумінів, де відповідно на 21 і 28 добу досліду даний показник знизився на 25,1 і 23,3 % відносно початкових величин (табл. 3.28).

**Вплив селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» на рівень альбумінів у крові щурів за інтоксикації Кадмієм і Свинцем, г/л  
( $M \pm m$ , n=6)**

Групи тварин	Вихідні дані	доба експерименту			
		7	14	21	28
Контрольна 1 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> )	22,7±1,35	19,9±2,05	17,6±1,87	17,0±1,61	17,4±1,23
Дослідна 1 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> + селеніт натрію)	22,9±1,40	21,6±2,12	19,4±1,23	19,0±2,04	19,3±1,34
Дослідна 2 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> + Метісевіт плюс)	22,4±1,29	21,7±1,55	21,4±1,86	21,6±1,92*	22,2±2,00*

При згодовуванні селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» щурам дослідних груп за інтоксикації важкими металами, встановлено, 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 21 добу досліду найвищим рівень альбумінів був у крові щурів другої дослідної групи, де відповідно він коливався у межах 21,6±1,92 г/л, тоді як у першої дослідної групи рівень альбумінів коливався у межах 19,0±2,04 г/л.

На 28 добу досліду рівень альбумінів у крові першої дослідної групи зріс на 10,9 %, у другої дослідної групи – на 29,3 % відносно контролю.

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

Таблиця 3.29

**Вплив селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» на рівень глобулінів у крові щурів за інтоксикації Кадмієм і Свинцем, г/л**

**( $M \pm m$ , n=6)**

Групи тварин	Вихідні дані	доба експерименту			
		7	14	21	28
Контрольна 1 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> )	42,6±2,13	44,0±2,24	42,0±1,93	41,3±2,02	41,7±1,62
Дослідна 1 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> + селеніт натрію)	43,2±1,85	43,7±2,44	43,3±1,08	42,6±1,56	42,7±2,10
Дослідна 2 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> + Метісевіт плюс)	43,3±1,28	43,7±2,36	43,5±2,02	43,6±2,12	44,6±1,23

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.

Результати досліджень опубліковані у таких статтях [310].

### 3.10. Вплив селеніту натрію і кормової добавки «Метісевіт плюс» на інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів щурів за тривалого кадмієвого і свинцевого навантаження

Пероксидне окиснення ліпідів вважається одним з основних причин ушкодження та загибелі клітини внаслідок дії активних форм кисню. Процеси пероксидного окиснення ліпідів розглядають як один із важливих механізмів клітинної патології, що лежить в основі багатьох негативних ефектів, в тому числі і отруєння важкими металами. Встановлено, що за умов навантаження Кадмієм і Свинцем в організмі щурів посилюються процеси пероксидного окиснення ліпідів, так у крові щурів групи К<sub>1</sub> рівень проміжних продуктів ПОЛ зростає вже починаючи з 7 доби дослідження. На 14 і 21 добу дослідження рівень дієнових кон'югатів у крові щурів контрольної групи, яким здійснювали навантаження солями Кадмію та Свинцю, зріс у 2,14 і 2,23 разів відносно вихідних даних (табл. 3.30).

Таблиця 3.30

**Вплив селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» на рівень дієнових кон'югатів у крові щурів за інтоксикації Кадмієм і Свинцем, ум.од./мл (M ± m, n=6)**

Групи тварин	Вихідні дані	доба експерименту			
		7	14	21	28
Контрольна 1 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> )	0,461± 0,011	0,871± 0,022	0,986± 0,011	1,026± 0,021	0,812± 0,015
Дослідна 1 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> + селеніт натрію)	0,457± 0,018	0,642± 0,020***	0,687± 0,014***	0,712± 0,019***	0,547± 0,012***
Дослідна 2 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> + Метісевіт плюс)	0,463± 0,012	0,611± 0,010***	0,579± 0,012***	0,521± 0,018***	0,455± 0,013***

При введенні селеніту натрію в організм щурів встановлено 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 показників контрольної групи щурів.

Згодовування кормової добавки «Метісевіт плюс» щурам другої дослідної групи протягом 28 діб сприяло вірогідному зниженню рівня дієнових кон'югатів протягом усього досліду, де відповідно на 14 і 21 доби досліду рівень показника, що досліджувався, знизився на 41,3 і 49,2 % відносно контролю.

При дослідженні кінцевих продуктів ПОЛ, встановлено, що найвищим їх рівень був у крові щурів контрольної групи щурів на 14 і 21 добу досліду, де порівняно з вихідними даними зріс на 59,6 і 76,1 % відповідно.

Таблиця 3.31

**Вплив селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» на рівень ТБК-активних продуктів у крові щурів за інтоксикації Кадмієм і Свинцем, мкмоль/л ( $M \pm m$ , n=6)**

Групи тварин	Вихідні дані	доба експерименту			
		7	14	21	28
Контрольна 1 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> )	6,41± 0,10	8,45± 0,18	10,23± 0,24	11,29± 0,20	8,87± 0,16
Дослідна 1 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> + селеніт натрію)	6,44± 0,15	7,12± 0,19***	7,57± 0,18***	7,83± 0,15***	6,94± 0,13***
Дослідна 2 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> + Метісевіт плюс)	6,39± 0,13	6,75± 0,17***	7,04± 0,19***	7,21± 0,10***	6,33± 0,17***



Згодовування щурам селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» сприяло зниженню рівня ТБК-активних продуктів протягом усього дослідження. Однак слід зауважити, що згодовування кормової добавки «Метісевіт плюс» сприяло вірогіднішому зниженню кінцевих продуктів ПОЛ ніж селеніту натрію. У крові щурів першої дослідної групи рівень ТБК-активних продуктів на 7 добу дослідження знизився на 15,7 %, тоді як у другій – на 20,1 % відносно контрольної групи щурів. На 14 добу дослідження рівень кінцевих продуктів ПОЛ у крові дослідних груп відповідно знизився на 26,0 і 31,2 % (табл. 3.31).

На 28 добу дослідження рівень ТБК-активних продуктів у крові другої дослідної групи доходив до фізіологічних величин і коливався у межах  $6,33 \pm 0,17$  мкмоль/л, тоді як у першій дослідній групі –  $6,94 \pm 0,13$  мкмоль/л.

Таким чином, задавання селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» сприяли пригніченню процесів пероксидного окиснення ліпідів за кадмієвого і свинцевого навантаження. Слід зазначити, що згодовування кормової добавки «Метісевіт плюс» сприяло вірогіднішому зниженню проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ, що пов'язано дією складників кормової добавки, а саме фенарону, вітамінів, метіоніну, селену і цинку.

Результати досліджень опубліковані у таких статтях [311].

### **3.11. Вплив селеніту натрію і кормової добавки «Метісевіт плюс» на стан антиоксидантного захисту організму щурів за тривалого кадмієвого і свинцевого навантаження**

Система антиоксидантного захисту забезпечує адаптаційну стійкість організму тварин до негативних чинників довкілля та регулює реакції ПОЛ завдяки функціонуванню системи ензимних і неензимних механізмів, контролю за вмістом вільних радикалів, активних форм кисню та продуктів пероксидації ліпідів. Ефективність глутатіонової ланки системи антиоксидантного захисту має вирішальне значення у підтримці прооксидантно-антиоксидантного балансу в організмі тварин. Саме тому, важливим є визначення основного з антиоксидантів глутатіонової системи – відновленого глутатіону. На основі проведених досліджень встановлено, що за сукупного кадмієвого і свинцевого навантаження, рівень відновленого глутатіону у крові щурів на 7 і 14 добу дослідження знизився на 29,3 і 38,3 % відносно початкових величин, взятих ще до задавання важких металів.

На 21 добу дослідження рівень відновленого глутатіону порівняно з попередньою добою дещо зріс, одна залишався низьким порівняно з вихідними даними (табл. 3.32).

При задаванні селеніту натрію щурам першої дослідної групи за сукупного свинцевого та кадмієвого навантаження, встановлено збільшення рівня відновленого глутатіону на 7 і 14 доби дослідження на 23,1 і 30,3 % відносно показників контрольної групи. У подальшому рівень показника, який досліджували, зростав і на 28 добу дослідження коливався у межах  $2,107 \pm 0,029$  ммоль/л, тоді як у контролі даний показник коливався у межах  $1,776 \pm 0,040$  ммоль/л.

При застосовуванні кормової добавки «Метісевіт плюс» встановлено, що рівень відновленого глутатіону був вищим у всі періоди дослідження ніж у контролі та першій дослідній групі. Встановлено, що рівень відновленого

глутатіону у крові другої дослідної групи щурів на 7, 14 і 21 доби досліду вірогідно зростав на 36,2, 44,0 і 28,9%.

Таблиця 3.32

**Вплив селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» на рівень відновленого глутатіону у крові щурів за інтоксикації Кадмієм і Свинцем, ммоль/л ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Групи тварин	Вихідні дані	доба експерименту			
		7	14	21	28
Контрольна 1 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> )	2,231± 0,055	1,578± 0,039	1,376± 0,037	1,687± 0,046	1,776± 0,040
Дослідна 1 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> + селеніт натрію)	2,228± 0,047	1,942± 0,040***	1,793± 0,041***	1,911± 0,039**	2,107± 0,029***
Дослідна 2 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> + Метісевіт плюс)	2,234± 0,050	2,149± 0,047***	1,982± 0,053***	2,175± 0,044***	2,245± 0,029***

Супероксиддисмутаза є основним ферментом специфічного антиоксидантного захисту в організмі тварин. Встановлено, що її активність у щурів, яким здійснювали кадмієве і свинцеве навантаження, знижувалася вже починаючи із 7 доби досліду. Найнижчою активність СОД була на 21 добу досліду, де відповідно вона коливалася у межах 1,16±0,003 ум.од. На 28 добу досліду активність ферменту порівняно з попередньою добою дещо зросла, однак залишалася низькою.

Застосування селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» сприяло підвищенню активності супероксиддисмутази протягом усього досліду. Так, на 7 добу досліду активність ферменту у крові першої і другої дослідної групи підвищилася на 8,2 і 11,9 % відносно контрольної групи

тварин. На 14 і 21 добу досліду активність ензиму продовжувала зростати і відповідно у першої дослідної групи зросла на 22,2 і 14,7 % та у другої – на 30,6 і 28,4 % відносно контролю (табл. 3.3).

Таблиця 3.33

**Вплив селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» на активність супероксиддисмутази у крові щурів за інтоксикації Кадмієм і Свинцем, ум.од. (M ± m, n=6)**

Групи тварин	Вихідні дані	доба експерименту			
		7	14	21	28
Контрольна 1 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> )	1,55± 0,006	1,34± 0,004	1,08± 0,006	1,16± 0,003	1,29± 0,004
Дослідна 1 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> + селеніт натрію)	1,53± 0,006	1,45± 0,005***	1,32± 0,005***	1,33± 0,006***	1,39± 0,005**
Дослідна 2 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> + Метісевіт плюс)	1,55± 0,003	1,50± 0,002***	1,41± 0,004***	1,49± 0,003***	1,58± 0,004***

Найвищою активність супероксиддисмутази була у другої дослідної групи щурів на 28 добу досліду, де відносно контролю вона зросла на 22,5% відповідно.

Таким чином, кормова добавка сприяла вірогіднішому підвищенню активності супероксиддисмутази у крові щурів, ніж задавання першій дослідній групі селеніту натрію.

Другим важливим ензимом антиоксидантної системи є каталаза, яка забезпечує перебіг двох реакцій: ефективно розщеплює надлишок пероксиду водню в каталазній реакції або окиснює в присутності пероксидів ряд токсичних сполук у пероксидазній реакції [125].

Згідно даних таблиці 3.34 встановлено, що активність каталази у щурів контрольної групи, яким здійснювали навантаження важкими металами, знижувалася на 14 і 21 добу досліду на 23,2 і 19,7 % відносно початкових величин.

Таблиця 3.34

**Вплив селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» на активність каталази у крові щурів за інтоксикації Кадмієм і Свинцем, мкмоль/хв л ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Групи тварин	Вихідні дані	доба експерименту			
		7	14	21	28
Контрольна 1 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> )	6,76± 0,040	5,71± 0,054	5,19± 0,090	5,43± 0,101	6,11± 0,065
Дослідна 1 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> + селеніт натрію)	6,79± 0,037	6,11± 0,074**	6,24± 0,061***	6,35± 0,076***	6,47± 0,080**
Дослідна 2 (Cd <sup>2+</sup> + Pb <sup>2+</sup> + Метісевіт плюс)	6,77± 0,055	6,38± 0,091***	6,59± 0,057***	6,76± 0,084***	6,84± 0,062***

Результати проведеного дослідження вказують на те, що згодовування шурам дослідних груп селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс», сприяли підвищенню їх каталазної активності. Однак слід зауважити, що найнижчою активність каталази була на 7 добу досліду у першої та другої дослідних груп, де відповідно вона коливалася у межах 6,11±0,074 і 6,38±0,091 мкмоль/хв л, тоді як у контролі даний показник становив 5,71±0,054 мкмоль/хв л.

На 14 і 21 добу досліду активність каталази зросла у першій дослідній групі на 20,2 і 16,9 %, а у другій дослідній групі – на 27,0 і 24,5 % відносно контрольної групи щурів.

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

Результати досліджень опубліковані у таких статтях [311].

### **3.12. Мікроелементний склад кормів у зонах інтенсивного техногенного навантаження**

Дослідженнями було встановлено фоновий рівень окремих мікроелементів, Свинцю і Кадмію у різних кормах, які вирощувались для годівлі тварин у фермерському господарстві ім. Шевченка Здолбунівського району, СВК «Нива» Дубенського району та СП «Україна» Дубровицького району Рівненської області.

Із даних таблиць 3.35-3.38 видно, що корми господарств, які знаходяться в різних природно-географічних зонах, мають дефіцит заліза, міді, цинку, кобальту, йоду. Всі корми обстежених господарств недостатньо забезпечені мікроелементами.

Найбільшу нестачу заліза виявили у соковитих кормах СП «Україна», яка становить 72,46% від потреби, тоді як вміст вищезгаданого елемента в ФГ ім. Шевченка та СВК «Нива» становив відповідно 29,46% та 16,72% від потреби (табл. 3.36).

Дослідження кормів за вмістом цинку, міді та кобальту показує значне коливання від нестачі (62%) до надлишку (9%) (залежно від досліджуваного господарства та виду корму).

Найбільший дефіцит цинку встановлений у грубих кормах СВК «Нива» – 58,04% та у зернових і концормах СП «Україна» – 32,69% від норми. Нестача міді у цих кормах СВК «Нива» становила 77% (табл. 3.35 і 3.38).

Таблиця 3.35

**Вміст мікроелементів у грубих кормах, мг/кг натурального корму**

Назва корму	Господарство	Fe	Zn	Cu	Co	Pb	Cd	J
Сіно багаторічних трав	1	170,78	24,13	4,51	0,587	0,994	0,202	0,108
	2	177,53	22,65	3,97	0,391	0,812	0,178	0,122
	3	195,62	32,17	4,79	0,592	0,427	0,103	0,208
Солома пшенична	1	119,81	20,59	2,12	0,474	0,517	0,114	0,304
	2	113,75	18,47	2,27	0,412	0,486	0,129	0,308
	3	125,72	20,98	3,84	0,564	0,404	0,087	0,217
Солома житня	1	346,19	16,32	3,66	0,107	0,318	0,101	0,294
	2	366,84	14,18	2,88	0,302	0,417	0,78	0,306
	3	352,44	21,74	3,97	0,188	0,219	0,38	0,314

Рівень міді в середньому по господарствах, у грубих кормах коливався в межах 67,85-82%, у соковитих кормах 43,58-55%, у коренебульбоплодах 69,87-71,24%, у зернових та концормах 29,57-34,58% від норми.

Таблиця 3.36

## Вміст мікроелементів у соковитих кормах, мг/кг натурального корму

Назва корму	Господарство	Fe	Zn	Cu	Co	Pb	Cd	J
Сінаж злакових трав	1	179,53	10,84	4,73	0,203	0,834	0,144	0,119
	2	167,05	13,26	4,29	0,101	0,919	0,129	0,108
	3	193,17	15,66	5,12	0,169	0,743	0,091	0,113
Силос кукурудзяний	1	47,55	5,17	0,92	0,043	0,512	0,088	0,186
	2	54,78	5,86	0,83	0,052	0,574	0,092	0,171
	3	58,34	6,12	0,99	0,063	0,404	0,037	0,139
Гичка кормового буряка	1	15,07	2,08	1,77	0,453	1,791	0,343	0,058
	2	14,37	1,84	1,33	0,277	1,457	0,228	0,093
	3	13,12	2,41	1,76	0,334	1,553	0,187	0,048
Гичка цукрового буряка	1	47,46	5,17	1,83	0,163	-	-	0,502
	2	44,72	4,85	1,66	0,094	-	-	0,412
	3	50,86	5,33	2,04	0,089	0,995	0,112	0,663
Зелена маса трав природних пасовищ	1	48,35	6,43	1,93	0,059	1,693	0,306	0,207
	2	44,83	6,05	1,82	0,036	1,764	0,263	0,145
	3	43,86	5,93	1,24	0,028	1,616	0,207	0,101
Зелена маса викомішанки	1	36,12	8,74	1,69	0,705	1,692	0,318	0,043
	2	32,39	8,13	1,35	0,871	1,707	0,339	0,039
	3	31,09	8,05	1,18	0,677	1,584	0,295	0,047

**Примітка:** 1 – СП «Україна»; 2 – СВК «Нива»; 3 – ФГ ім. Шевченка.

У коренебульбоплодах спостерігався найнижчий рівень заліза в СП «Україна» і становив 4,44 мг/кг корму, що на 43% нижче норми. Нестача



кобальту у цих же кормах становила 52%, а в моркві надлишок цинку становив 47% від норми (табл. 3.37).

Таблиця 3.37

**Вміст мікроелементів у коренебульбоплодах, мг/кг натурального корму**

Назва корму	Господарство	Fe	Zn	Cu	Co	Cd	Pb	J
Буряк кормовий	1	4,44	2,87	0,893	0,047	0,417	0,038	0,009
	2	4,65	2,59	0,629	0,089	0,396	0,024	0,006
	3	5,27	3,17	0,714	0,076	0,283	0,011	0,004
Буряк цукровий	1	24,18	5,16	1,918	0,022	-	-	0,098
	2	25,73	6,95	2,27	0,009	-	-	0,101
	3	29,27	6,47	2,39	0,015	0,293	0,014	0,087
Морква	1	9,33	4,15	0,919	0,043	0,316	0,034	0,014
	2	9,87	2,02	0,853	0,057	0,174	0,022	0,008
	3	10,08	1,87	0,953	0,083	0,199	0,018	0,017
Картопля	1	19,41	1,395	0,784	0,023	0,262	0,014	0,049
	2	18,71	0,983	0,895	0,027	0,197	0,006	0,039
	3	20,11	1,76	0,673	0,022	0,083	0,004	0,021

Найнижчим вмістом кобальту характеризувалися зернові та концкорми СП «Україна» – 26,74%, СВК «Нива» – 26,24%, ФГ ім. Шевченка – 21,01% від потреби. Проте незначний надлишок цього елемента спостерігався в грубих кормах ФГ ім. Шевченка – 14,35%.

**Вміст мікроелементів у зернових і концентрованих кормах, мг/кг  
натурального корму**

Назва корму	Господарство	Fe	Zn	Cu	Co	Cd	Pb	J
Зерно пшениці	1	37,15	22,07	6,08	0,071	0,418	0,062	0,043
	2	35,74	20,88	6,12	0,064	0,412	0,087	0,039
	3	36,91	19,33	5,76	0,058	0,393	0,055	0,029
Зерно жита	1	57,53	17,81	6,04	0,078	0,406	0,052	0,074
	2	59,47	21,98	4,84	0,087	0,362	0,038	0,039
	3	60,93	20,47	5,12	0,045	0,172	0,027	0,042
Зерно ячменю	1	47,82	19,65	4,11	0,172	0,371	0,041	0,132
	2	42,71	23,33	4,89	0,128	0,301	0,064	0,295
	3	38,64	19,15	4,63	0,167	0,357	0,062	0,078
Зерно вівса	1	36,34	18,83	3,16	0,115	0,229	0,049	0,127
	2	37,45	25,42	4,12	0,096	0,312	0,013	0,083
	3	38,35	21,78	4,36	0,092	0,167	0,043	0,074
Дерть пшенична	1	54,43	23,16	5,74	0,089	0,262	0,028	0,043
	2	43,53	22,82	4,18	0,129	0,304	0,056	0,067
	3	56,27	20,36	5,16	0,198	0,423	0,076	0,073
Комбікорм	1	454,5	43,77	7,07	0,064	0,086	0,013	0,044
	2	494,7	41,29	5,76	0,089	0,072	0,009	0,042
	3	532,2	44,33	6,96	0,075	0,034	0,002	0,031

Високий вміст Свинцю і Кадмію встановлено в кормах СВК «Нива» Дубенського району та СП «Україна» Дубровицького району, які відносяться до третьої зони радіоактивного забруднення. Одночасно виявлено значну відмінність у нагромадженні 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 його найбільше було в соковитих кормах, а саме у гичці кормового буряка на 79,1% у СП «Україна», на 45,7% - в 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.

У результаті проведених досліджень кормів, встановлено, 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. У результаті цього є доцільним додаткове внесення антагоністів цих важких металів у раціони в спеціальних мінеральних добавках.

### **3.13. Дослідження морфологічних та біохімічних показників крові дослідних бугайців, яких утримують в різних зонах техногенного навантаження**

Серед методів, які дають можливість об'єктивної оцінки рівня та напряму обміну речовин, оцінки стану їх здоров'я та перебігу фізіологічного процесу в організмі, значне місце займає дослідження крові, оскільки всі необхідні для життя мінеральні речовини клітина отримує з крові, а її склад – відносно сталий показник. Необхідність у дослідженні крові визначається, передусім, фізіологічним значенням цієї тканини і змінами, які настають у ній за різних патологічних станів організму.

Встановлено, зменшення кількості загальних показників крові у худоби, що вирощується в зоні техногенного навантаження, про що вказують показники крові тварин СП «Україна» (табл. 3.39).

У тварин СВК «Нива» спостерігається, що кількість еритроцитів та концентрація гемоглобіну в крові тварин були відповідно на 10% та 7,61% вищими від показників СП «Україна». Одночасно спостерігалось підвищення вмісту лейкоцитів у крові бугайців СП «Україна» на 7,69% порівняно з показниками тварин СВК «Нива».

Встановлено, 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 нижчий на 5,68% за показник у тварин СВК «Нива».

Таблиця 3.39

**Показники крові бугайців, що вирощуються в різних зонах  
техногенного навантаження,  $M \pm m$ ,  $n=10$**

Показник		СВК «Нива»	СП «Україна»
Еритроцити, Т/л		5,4±0,38	5,0±0,22
Лейкоцити, Г/л		9,6±0,34	10,9±0,49
Гемоглобін, г/л		113±0,68	105±0,72
Загальний протеїн, г/л		64,0±0,99	60,25±0,87
Альбуміни,%		39,03±0,31	36,81±0,48
Глобуліни, %	α	17,12±0,36	16,86±0,55
	β	15,68±0,66	14,74±0,54
	γ	28,17±0,75	30,59±0,67
АсАТ, МО/л		47,8±0,19	52,6±0,22
АлАТ, МО/л		24,5±0,26	27,8±0,36

Значні зміни встановлені щодо активності окремих ензимів крові бугайців господарств з різним техногенним навантаженням. Зокрема, у СП «Україна» активність трансаміназ на 9,1% (АсАТ) і 11,87% (АлАТ) є вищою, ніж у СВК «Нива».

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

### **3.14. Вплив кормової добавки «Метісевіт плюс» на морфологічні і біохімічні показники крові бугайців за умов свинцево-кадмієвого навантаження**

При дослідженні впливу кормової добавки «Метісевіт плюс» на морфологічні показник крові бугайців за умов навантаження важкими металами, встановлено, підвищення кількості еритроцитів вже починаючи на 20 добу досліду, де порівняно з контрольною групою тварин даний показник зріс на 9,8% відповідно. На 30 і 40 добу досліду кількість еритроцитів вірогідно зростала у крові дослідної групи на 25,3 і 19,6% відносно показників взятих у тварин контрольної групи (табл. 3.40).

При дослідженні рівня гемоглобіну у крові тварин встановлено, що у контрольної групи даний показник коливався у межах  $100,8 \pm 1,12$  –  $103,4 \pm 1,22$  г/л, тоді як у дослідної групи бугайців, яким протягом 30 діб згодували кормову добавку «Метісевіт плюс» рівень гемоглобіну у їх крові зростав. Так, на 20 добу згодування кормової добавки бугайцям дослідної групи встановлено підвищення рівня гемоглобіну на 10%. На 30 добу досліду рівень показника, що досліджували, у крові тварин дослідної групи зростав на 19,4% відносно показників контрольної групи.

Таблиця 3.40

**Кількість еритроцитів у крові бугайців за умов свинцево-кадмієвого навантаження та дії кормової добавки «Метісевіт плюс», Т/л (M±m, n=6)**

Тривалість дослідження, добы	Група тварин	
	Контрольна	Дослідна
Вихідні дані	5,05±0,14	5,08±0,17
10	5,14±0,11	5,32±0,22
20	5,22±0,12	5,73±0,25*
30	4,91±0,14	6,15±0,20***
40	5,10±0,13	6,10±0,10***

На 40 добу дослідження рівень гемоглобіну у крові дослідної групи бугайців коливався у фізіологічних межах, де відповідно становив 119,6±1,19 г/л, що на 18,2% був вищим за контроль.

Таблиця 3.41

**Рівень гемоглобіну у крові бугайців за умов свинцево-кадмієвого навантаження та дії кормової добавки «Метісевіт плюс», г/л (M±m, n=6)**

Тривалість дослідження, добы	Група тварин	
	Контрольна	Дослідна
Вихідні дані	101,6±1,35	102,1±1,52
10	103,4±1,22	108,7±1,25*
20	102,1±1,10	112,3±1,39***
30	100,8±1,12	120,4±1,21***
40	101,2±1,40	119,6±1,19***

При визначенні середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроцитів крові бугайців встановлено, що у контрольної групи він був дещо вищим у порівнянні з дослідною групою тварин, яким за умов навантаження важкими металами згодовували кормову добавку «Метісевіт плюс».

Найнижчим середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті крові бугайців був у дослідної групи на 20 і 30 доби дослідю.

Таблиця 3.42

**Середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті крові бугайців за умов свинцево-кадмієвого навантаження та дії кормової добавки «Метісевіт плюс», пг ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Тривалість дослідю, доби	Група тварин	
	Контрольна	Дослідна
Вихідні дані	20,12±0,36	20,10±0,35
10	20,12±0,41	20,43±0,50
20	19,56±0,34	19,60±0,25
30	20,52±0,33	19,58±0,44
40	19,84±0,30	19,61±0,40

При дослідженні кількості лейкоцитів у крові бугайців встановлено, що їхня кількість була високою у крові тварин контрольної групи, де відповідно вона коливалася у межах величин 10,5±0,21 – 10,9±0,34 Г/л. У дослідної групи бугайців, яким згодовували кормову добавку «Метісевіт плюс» кількість лейкоцитів протягом усього дослідю поступово знижувалася. Так, на 10 добу дослідю кількість досліджуваного показника знизилася на 5,6%, тоді як на 20 добу дослідю – відповідно на 9,3% відносно контрольної групи тварин (табл. 3.43).

На 30 і 40 доби досліду кількість лейкоцитів у крові дослідної групи бугайців була найнижчою і відповідно коливалася у межах  $9,2 \pm 0,27$  і  $9,3 \pm 0,26$  Г/л, що на 12,4 і 13,1% була нижчою за показники контрольної групи тварин у вказані періоди досліду.

При дослідженні протеїнсинтезувальної функції печінки у бугайців за умов навантаження Кадмієм і Свинцем, встановлено, зниження рівня загального протеїну у їх крові до  $59,8 \pm 1,10$  г/л (табл. 3.44).

Таблиця 3.43

**Кількість лейкоцитів у крові бугайців за умов свинцево-кадмієвого навантаження та дії кормової добавки «Метісевіт плюс», Г/л ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Тривалість досліду, доби	Група тварин	
	Контрольна	Дослідна
Вихідні дані	$10,9 \pm 0,34$	$10,8 \pm 0,21$
10	$10,7 \pm 0,23$	$10,1 \pm 0,26$
20	$10,8 \pm 0,20$	$9,8 \pm 0,30^*$
30	$10,5 \pm 0,21$	$9,2 \pm 0,27^{**}$
40	$10,7 \pm 0,20$	$9,3 \pm 0,26^{**}$

Згодовування кормової добавки «Метісевіт плюс» бугайцям дослідної групи сприяло посиленню протеїнсинтезувальної функції печінки протягом усього досліду. Встановлено, що згодовування кормової добавки на 20 добу досліду сприяло збільшенню рівня загального протеїну у крові дослідної групи на 7,9% відносно контрольної групи тварин. У подальшому рівень загального протеїну знову продовжував зростати і відносно контролю на 30 добу досліду він зріс на 10,3% відповідно.



Таблиця 3.44

**Рівень загального протеїну у крові бугайців за умов свинцево-кадмієвого навантаження та дії кормової добавки «Метісевіт плюс», г/л (M±m, n=6)**

Тривалість досліду, доби	Група тварин	
	Контрольна	Дослідна
Вихідні дані	60,3±1,12	60,5±1,10
10	60,5±1,05	62,0±1,10
20	59,8±1,10	64,5±1,20**
30	60,2±1,13	66,4±1,18**
40	60,0±1,07	66,2±1,15**

На 40 добу досліду рівень загального протеїну у крові дослідної групи бугайців був вірогідно вищим від показників контрольної групи на 10,3%.

При дослідженні рівня альбумінів у крові бугайців дослідної групи, встановлено, його вірогідне підвищення вже починаючи з 10 доби досліду, де відповідно він зріс на 8,4%. На 20 добу досліду рівень альбумінів у крові дослідної групи тварин, яким згодували кормову добавку, зріс до 39,7±1,06 г/л, тоді як у контрольної групи тварин даний показник становив 34,5±0,98 г/л. На 30 і 40 добу досліду рівень альбумінів у крові бугайців дослідної групи був найвищим, де порівняно з показниками контрольної групи він зріс на 15,4 і 17,0% відповідно (табл. 3.44).

При дослідженні рівня глобулінів у крові контрольної та дослідної групи тварин встановлено, що на початку досліду він коливався у межах 35,0±0,95 і 35,2±0,91 г/л (табл. 3.45). На 10 і 20 доби досліду, встановлено дещо вищий рівень глобулінів у крові контрольної групи бугайців, тоді як на 30 і 40 доби досліду рівень показника, що досліджувався, був вищим у крові дослідної групи. На 40 добу досліду рівень глобулінів у крові контрольної і

дослідної групи відповідно коливався у межах величин  $25,2 \pm 0,81$  і  $25,5 \pm 0,95$  г/л відповідно.

Таблиця 3.45

**Рівень альбумінів у крові бугайців за умов свинцево-кадмієвого навантаження та дії кормової добавки «Метісевіт плюс», г/л ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Тривалість дослідження, добы	Група тварин	
	Контрольна	Дослідна
Вихідні дані	$35,0 \pm 0,95$	$35,2 \pm 0,91$
10	$34,6 \pm 1,05$	$37,5 \pm 1,10^*$
20	$34,5 \pm 0,98$	$39,7 \pm 1,06^{**}$
30	$35,1 \pm 1,00$	$40,5 \pm 1,09^{**}$
40	$34,8 \pm 0,97$	$40,7 \pm 1,04^{**}$

Таблиця 3.46

**Рівень глобулінів у крові бугайців за умов свинцево-кадмієвого навантаження та дії кормової добавки «Метісевіт плюс», г/л ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Тривалість дослідження, добы	Група тварин	
	Контрольна	Дослідна
Вихідні дані	$25,3 \pm 0,77$	$25,3 \pm 0,69$
10	$25,9 \pm 0,80$	$24,5 \pm 0,56$
20	$25,4 \pm 0,68$	$24,8 \pm 0,74$
30	$25,1 \pm 0,70$	$25,9 \pm 0,65$
40	$25,2 \pm 0,81$	$25,5 \pm 0,95$

Відомо, що маркерами порушення цілісності клітинних мембран (маркерами цитолізу гепатоцитів) є органо- і органелоспецифічні ензими, що з'являються в крові у значній кількості. Серед них інформативними є амінотрансферази.

При навантаженні важкими металами, встановлено, порушення функціонального стану печінки, на що вказує підвищення активності амінотрансфераз у сироватці крові бугайців (табл. 3.47 і 3.48). Їх вміст у сироватці крові вказує на ступінь пошкодження плазматичних мембран клітини за дії на організм бугайців Кадмію та Свинцю.

Встановлено, що активність аланін- та аспартат-амінотрансфераз у сироватці крові бугайців дослідної групи на 10 добу досліду знизилася на 7,6 і 5,4%. На 20 добу згодовування тваринам кормової добавки «Метісевіт плюс» у сироватці крові дослідної групи бугайців спостерігали зниження активності вказаних ензимів на 14,2 і 13,1% відносно показників контрольної групи тварин.

Таблиця 3.47

**Активність аланін-амінотрансферази у сироватці крові бугайців за умов свинцево-кадмієвого навантаження та дії кормової добавки «Метісевіт плюс», мккат/л ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Тривалість досліду, добы	Група тварин	
	Контрольна	Дослідна
Вихідні дані	0,350±0,009	0,353±0,007
10	0,354±0,011	0,327±0,014
20	0,352±0,008	0,302±0,016*
30	0,356±0,010	0,280±0,007***
40	0,360±0,009	0,276±0,012***

На 30 добу досліду активність аланін-амінотрансерази у сироватці крові бугайців дослідної групи коливалася у межах величин 0,280±0,007 мккат/л, тоді як у контрольної групи даний показник був значно вищим і коливався відповідно у межах 0,356±0,010 мккат/л.

Таблиця 3.48

**Активність аспартат-амінотрансферази у сироватці крові бугайців за умов свинцево-кадмієвого навантаження та дії кормової добавки «Метісевіт плюс», мккат/л ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Тривалість дослідження, добы	Група тварин	
	Контрольна	Дослідна
Вихідні дані	0,575±0,010	0,572±0,008
10	0,573±0,009	0,542±0,010*
20	0,579±0,005	0,503±0,013***
30	0,586±0,006	0,484±0,012***
40	0,581±0,009	0,489±0,015***

При дослідженні активності аспартат-амінотрансферази у сироватці крові бугайців дослідної групи, встановлено її зниження на 17,4% порівняно з показниками контрольної групи.

На 40 добу дослідження встановлено, що активність аланін- та аспартат-амінотрансферази 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.

### **3.15. Вплив кормової добавки «Метісевіт плюс» на антиоксидантний статус організму бугайців за умов свинцево-кадмієвого навантаження**

Особливий інтерес представляє стан системи антиоксидантного захисту організму тварин за умов різноманітних фізіологічних порушень і патологічних станів організму, в тому числі і тих, які викликаються токсичною дією важких металів. Згідно даних літератури відомо, що важкі метали порушують баланс між утворенням в організмі прооксидантів і їх дезактивацією антиоксидантами, що, як наслідок, призводить до виникнення оксидативного стресу [243, 245, 278-280, 284].

Дослідження саме глутатіонової системи за негативної дії важкими металами є актуальним не лише в контексті функціонування загальної антиоксидантної системи організму, а обумовлене також тим, що вона бере безпосередню участь у багатьох біохімічних механізмах детоксикації ліпофільних і гідрофільних ксенобіотиків. Участь глутатіону і зв'язаних з ним систем у процесах біотрансформації та детоксикації ксенобіотиків визначає великою мірою стійкість організму до їх токсичної дії.

Згідно наших досліджень встановлено, що за кадмієвого і свинцевого навантаження знижується активність глутатіонової ланки системи антиоксидантного захисту. Так, у крові бугайців контрольної групи за умов навантаження важкими металами, встановлено зниження рівня відновленого глутатіону до  $29,58 \pm 0,55$  мг%.

Згодовування кормової добавки «Метісевіт плюс» бугайцям дослідної групи протягом 30 діб сприяло підвищенню рівня відновленого глутатіону протягом усього дослідження. Так, на 10 добу дослідження рівень показника у крові тварин дослідної групи зріс до  $30,62 \pm 0,54$  мг%, тоді як у контрольної групи тварин він коливався у межах  $29,59 \pm 0,49$  мг%. Вірогідне підвищення рівня відновленого глутатіону відмічали на 30 і 40 доби дослідження, де порівняно з контрольною групою тварин, він зріс на 7,6 і 7,1% відповідно (табл. 3.49).

Таблиця 3.49

**Рівень відновленого глутатіону у крові бугайців за умов свинцево-кадмієвого навантаження та дії кормової добавки «Метісевіт плюс», мг% (M±m, n=6)**

Тривалість дослідження, доби	Група тварин	
	Контрольна	Дослідна
Вихідні дані	29,65±0,65	29,63±0,58
10	29,59±0,49	30,62±0,54
20	29,62±0,61	31,11±0,63
30	29,60±0,59	31,84±0,50*
40	29,58±0,55	31,69±0,59*

Проведеними дослідженнями активності окремих ензимів глутатіонової ланки системи антиоксидантного захисту у крові бугайців контрольної та дослідної груп встановлено, що активність глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази на початку дослідження коливалася у межах 29,4±1,53 і 28,9±1,45 нмоль NADPH/хв на 1мг білка та 1,33±0,040 і 1,35±0,033 нмоль NADPH/хв на 1мг білка (табл. 3.50, 3.51).

Таблиця 3.50

**Активність глутатіонпероксидази у сироватці крові бугайців за умов свинцево-кадмієвого навантаження та дії кормової добавки «Метісевіт плюс», нмоль NADPH/хв на 1мг білка (M±m, n=6)**

Тривалість дослідження, доби	Група тварин	
	Контрольна	Дослідна
Вихідні дані	29,4±1,53	28,9±1,45
10	29,0±1,36	30,3±1,50
20	29,3±1,42	33,4±1,29
30	28,9±1,51	35,7±1,61**
40	29,1±1,46	35,3±1,55*

При згодовуванні кормової добавки «Метісевіт плюс» бугайцям дослідної групи встановлено вірогідне підвищення активності глутатіонпероксидази вже починаючи на 30 добу досліду, де порівняно з контрольною групою тварин активність ензиму збільшилася на 23,5% відповідно. На 40 добу досліду активність глутатіонпероксидази у сироватці крові бугайців дослідної групи порівняно з попередньою добою дещо знизилася, однак порівняно з контрольною групою була вищою на 21,3%.

При дослідженні активності глутатіонредуктази у сироватці крові бугайців дослідної групи встановлено, що при згодовуванні кормової добавки «Метісевіт плюс» активність даного ензиму вірогідно підвищується вже починаючи з 10 доби досліду, де відповідно вона коливалася у межах величин  $1,42 \pm 0,050$  нмоль NADPH/хв на 1мг білка, тоді як у контрольній групі вона відповідно становила  $1,31 \pm 0,034$  нмоль NADPH/хв на 1мг білка. На 20 і 30 доби досліду активність глутатіонредуктази у сироватці крові бугайців дослідної групи зросла на 10,2 і 24,6% відносно контролю. На 40 добу досліду активність ензиму у крові дослідної групи залишалася високою, і відповідно коливалася у межах  $1,64 \pm 0,039$  нмоль NADPH/хв на 1мг білка.

Таблиця 3.51

**Активність глутатіонредуктази у сироватці крові бугайців за умов свинцево-кадмієвого навантаження та дії кормової добавки «Метісевіт плюс», нмоль NADPH/хв на 1мг білка ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Тривалість досліду, доби	Група тварин	
	Контрольна	Дослідна
Вихідні дані	$1,33 \pm 0,040$	$1,35 \pm 0,033$
10	$1,31 \pm 0,034$	$1,42 \pm 0,050^*$
20	$1,37 \pm 0,041$	$1,51 \pm 0,047^*$
30	$1,34 \pm 0,037$	$1,67 \pm 0,041^{***}$
40	$1,30 \pm 0,035$	$1,64 \pm 0,039^{***}$

Важливим ензимом системи антиоксидантного захисту організму тварин є каталаза. Сутність її каталітичної дії полягає у розкладанні перекисі водню з виділенням молекулярного кисню. Функцією каталази є запобігання накопичення перекису водню, який утворюється під час дисмутації супероксидного аніону.

На основі проведених досліджень, встановлено пригнічення активності каталази у крові бугайців контрольної та дослідної груп на початку досліду. Активність даного ензиму залишалася низькою у крові контрольної групи, тоді як у дослідної групи тварин активність каталази вірогідно зростала вже починаючи з 20 доби досліду, де порівняно з контрольною групою вона зросла на 14,4% відповідно. На 30 і 40 доби досліду активність каталази у крові дослідної групи бугайців залишалася високою, де відповідно на 30 добу досліду становила  $6,62 \pm 0,19$  одиниць, а на 40 добу -  $6,55 \pm 0,17$  одиниць.

Таблиця 3.52

**Активність каталази у сироватці крові бугайців за умов свинцево-кадмієвого навантаження та дії кормової добавки «Метісевіт плюс»,  
одиниці ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Тривалість досліду, доби	Група тварин	
	Контрольна	Дослідна
Вихідні дані	$5,40 \pm 0,20$	$5,36 \pm 0,18$
10	$5,37 \pm 0,17$	$5,49 \pm 0,21$
20	$5,34 \pm 0,19$	$6,11 \pm 0,23^*$
30	$5,38 \pm 0,15$	$6,62 \pm 0,19^{***}$
40	$5,36 \pm 0,14$	$6,55 \pm 0,17^{***}$

При дослідженні активності супероксиддисмутази встановлено, що вона у крові контрольної групи тварин була низькою і відповідно коливалася у межах величин  $0,45 \pm 0,012$  -  $0,50 \pm 0,012$  ум.од./мг білка. У дослідної групи бугайців активність даного ензиму вірогідно зростала вже починаючи з 10



доби згодовування кормової добавки «Метісевіт плюс». На 20 добу досліду активність супероксиддисмутази у крові бугайців дослідної групи вірогідно зросла на 16,3% відносно бугайців контрольної групи (табл. 3.53).

Таблиця 3.53

**Активність супероксиддисмутази в крові бугайців за умов свинцево-кадмієвого навантаження та дії кормової добавки «Метісевіт плюс», ум.од./мг білка ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Тривалість досліду, добы	Група тварин	
	Контрольна	Дослідна
Вихідні дані	0,48±0,010	0,49±0,011
10	0,50±0,012	0,54±0,013*
20	0,49±0,013	0,57±0,012***
30	0,46±0,010	0,63±0,013***
40	0,45±0,012	0,60±0,010***

На 30 добу досліду активність супероксиддисмутази у крові бугайців дослідної групи була найвищою, де відповідно становила 0,63±0,013 ум.од./мг білка проти контролю 0,46±0,010 ум.од./мг білка, що на 37,0% була вищою за показники контрольної групи.

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

### **3.16. Вплив кормової добавки «Метісевіт плюс» на рівень продуктів пероксидного окиснення ліпідів у крові бугайців за умов свинцево-кадмієвого навантаження**

Пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ) є одним із найважливіших окиснювальних процесів в організмі тварин. Це є окиснювальна деградація ліпідів, яка відбувається під дією вільних радикалів і є однією з основних причин пошкодження клітинних мембран та подальшої загибелі клітин унаслідок впливу активних форм кисню. Основним ініціатором вільнорадикального окислення є активні форми кисню (АФК), які можуть зростати під дією несприятливих факторів, в тому числі важких металів і спричиняти оксидативний стрес.

На основі наших досліджень, встановлено, посилення процесів пероксидного окиснення ліпідів у крові бугайців за умов навантаження важкими металами. Встановлено, що рівень первинних та кінцевих продуктів ПОЛ у крові бугайців контрольної та дослідної груп був високим і відповідно коливався у межах  $7,60 \pm 0,18$  і  $7,62 \pm 0,11$  мкмоль/л та  $0,298 \pm 0,007$  і  $0,302 \pm 0,005$  мкмоль/л. У наступні періоди дослідження рівень первинних і кінцевих продуктів ПОЛ у крові бугайців контрольної групи зростав і залишався високим протягом усього досліду.

Відомо що, дієнові кон'югати є токсичними метаболітами, які ушкоджують ліпопротеїди, білки, нуклеїнові кислоти та ензими. Під час вільнорадикального окислення арахідонової кислоти відбувається відрив водню в альфа-положенні у відношенні до подвійного зв'язку, що призводить до переміщення цього подвійного зв'язку з утворенням дієнових кон'югатів. Ліпопероксиди є дуже нестійкими сполуками та під дією окисної дегенерації накопичуються кінцеві продукти окиснення, найбільш важливим ненасиченим діальдегідом є ТБК-активні продукти.

При згодовуванні бугайцям дослідної групи кормової добавки «Метісевіт плюс», встановлено вірогідне зниження дієнових кон'югатів у їх

крові вже починаючи з 10 доби досліді, де порівняно з показниками контрольної групи він знизився на 6,4% (табл. 3.54).

Таблиця 3.54

**Рівень дієнових кон'югатів у крові бугайців за умов свинцево-кадмієвого навантаження та дії кормової добавки «Метісевіт плюс», мкмоль/л (M±m, n=6)**

Тривалість досліді, доби	Група тварин	
	Контрольна	Дослідна
Вихідні дані	7,60±0,18	7,62±0,11
10	7,63±0,14	7,14±0,17*
20	7,65±0,17	6,54±0,19**
30	7,64±0,18	5,81±0,15***
40	7,67±0,15	5,90±0,18***

На 20 і 30 доби досліді рівень дієнових кон'югатів у крові тварин дослідної групи продовжував знижуватися і відносно контрольної групи знизився на 14,5 і 24,0% відповідно. На 40 добу досліді рівень первинних продуктів ПОЛ крові тварин коливався у межах величин попередньої доби досліді.

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

На 30 добу досліді встановлено найнижчий рівень кінцевих продуктів ПОЛ у крові тварин дослідної групи, де відповідно він коливався у межах величин 0,246±0,011 мкмоль/л, тоді як у контрольної групи тварин він коливався у межах 0,304±0,006 мкмоль/л.

На 40 добу досліду рівень ТБК-активних продуктів у крові бугайців, яким згодовували кормову добавку «Метісевіт плюс» залишався низьким порівняно з контрольною групою, де відповідно він знизився на 19,7% відповідно (табл. 3.55).

Таблиця 3.55

**Рівень ТБК-активних продуктів у крові бугайців за умов свинцево-кадмієвого навантаження та дії кормової добавки «Метісевіт плюс», мкмоль/л ( $M \pm m$ , n=6)**

Тривалість досліду, добы	Група тварин	
	Контрольна	Дослідна
Вихідні дані	0,298±0,007	0,302±0,005
10	0,301±0,006	0,281±0,010
20	0,308±0,005	0,268±0,009***
30	0,304±0,006	0,246±0,011***
40	0,310±0,007	0,249±0,010***

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

### Висновки до розділу 3

Узагальнюючи результати проведених досліджень можна підсумувати, що за свинцево-кадмієвого навантаження у тварин встановлено вірогідне зростання кількості лейкоцитів, а також зниження рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів. Отримані певні зрушення функціонального стану печінки, її протеїнсинтезувальної функції, а також системи антиоксидантного захисту організму щурів та бугайців за свинцево-кадмієвого навантаження.

При вивченні гострої токсичності кормової добавки та 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.

Констатовано нормалізуючий вплив кормової добавки «Метісевіт-плюс» на гематологічний профіль, показники протеїнового обміну, інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантний статус організму щурів за умов інтоксикації Кадмієм і Свинцем.

Науково обґрунтовано ефективність використання складників кормової добавки «Метісевіт плюс» тваринам за умов техногенного навантаження.

Нами встановлено, що кормова добавка «Метісевіт плюс» є ефективною для профілактики свинцево-кадмієвого токсикозу у бугайців в умовах техногенного навантаження. За рахунок наявності у кормовій добавці фенарону, вітамінів А і Е, метіоніну, Селену та Цинку у бугайців за свинцево-кадмієвого навантаження відновлюється функціональний стан печінки, еритропоез та посилюється антиоксидантний потенціал їх організму.

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 згодувати щоденно протягом відгодівельного періоду кормову добавку «Метісевіт плюс» у дозі 0,5 г/кг комбікорму.

## РОЗДІЛ 4

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

В умовах сучасного техногенного забруднення навколишнього середовища екологічні проблеми, підвищення якості тваринницької продукції та її харчової безпеки є важливим і актуальним питанням сьогодення [169].

Через погіршення екологічної ситуації одним із пріоритетних напрямів є моніторинг важких металів у трофічному ланцюгу ґрунт – рослина – корм – тварина – продукція – людина. Дані забруднювачі швидко мігрують та накопичуються в компонентах біосфери (повітря, вода, ґрунт – рослини – тварини – людина), тим самим ускладнюють виробництво якісної сільськогосподарської продукції та негативно впливають на здоров'я людини [45, 50]. Тому, необхідно вибирати таку систему ведення відповідної галузі тваринництва, яка б відповідала напрямку очікуваної продуктивності з метою одержання максимальної кількості високоякісної та благополучної у санітарному відношенні продукції.

Важкі метали є пріоритетними забруднювачами атмосферного повітря, води водоймищ і ґрунтів у глобальних і регіональних масштабах. Через високу міграційну здатність, схильність до біоаккумуляції та політропності метали створюють небезпеку для людини та тварин не тільки при безпосередній дії, але через негативний вплив на санітарно-гігієнічні показники об'єктів навколишнього середовища [28, 194, 212]. Суміш токсичних речовин, які можуть діяти на живі організми як незалежно один від іншого, так і вступати в різну взаємодію, може впливати на ступінь токсичного ефекту окремих речовин. Так, при забрудненні довкілля важкими металами доведено, що прояви токсичної дії можуть залежати від наявності між ними взаємодії, яка призводить до зміни порогових значень, а тому важливе значення має не тільки токсичність кожного компонента системи, але й їх комбінованої дії [80].

Серед забруднювачів довкілля одне з провідних місць за токсичністю і небезпечністю для людини і тварин посідає Кадмій та Свинець. Тривалий контакт з даними металами та їх надходження в організм тварин, навіть у невеликих концентраціях, призводить до пригнічення імунної системи організму тварин, зниження опору інфекціям, розвитку алергічної, автоімунної та онкологічної патології. Дані метали блокують реактивні (сульфгідрильні, карбоксильні та фосфатні) групи біополімерів, у тому числі білків, нуклеїнових кислот, ензимів. Важкі метали, надходячи в організм тварин не тільки знижують їх продуктивність [133, 153, 194], а й впливають на хімічний склад, показники біологічної цінності і санітарної якості продукції тваринництва [53-55]. Корми, забруднені навіть малою кількістю важких металів, можуть бути причиною хронічного або субклінічного отруєння тварин.

Основним джерелом надходження даних мікроелементів у навколишнє середовище є – згорання палива, пестициди, деякі органічні сполуки, промислові відходи [107]. За рахунок антропогенних джерел у середовище надходить 94–97 % Свинцю, 84–89 % Кадмію [133].

Таким чином, актуальним у ветеринарній медицині є підвищення захисних систем тварин із застосуванням кормових добавок, які посилюють функцію системи антиоксидантного захисту, шляхом нейтралізації вільних радикалів та активних форм кисню за умов техногенного навантаження.

Різні форми перебігу свинцево-кадмієвих токсикозів у лабораторних тварин достатньо вивчені, узагальнені, а результати досліджень опубліковані у науковій літературі вітчизняних, і зарубіжних авторів [18, 37, 75, 79, 121, 122, 143, 155, 219, 224, 267, 276]. Проте, досі залишається нерозкритим роль системи антиоксидантного захисту у розвитку свинцево-кадмієвого токсикозу у молодняку великої рогатої худоби.

Врахування активності системи антиоксидантного захисту та процесів пероксидного окиснення ліпідів після лікування тварин за свинцево-кадмієвого токсикозу, дозволить глибше розкрити патогенез свинцево-

кадмієвого токсикозу та розробити ефективні методи профілактики негативної дії Кадмію та Свинцю на організм молодняка великої рогатої худоби, який найбільш чутливий до токсичної дії цих важких металів [254].

Виходячи з теми дисертаційної роботи, метою проведених нами досліджень було вивчити стан захисних систем організму тварин за умов навантаження важкими металами та дії коригуючих чинників.

Експериментальна робота складалася з двох етапів досліджень. Перший етап включав експериментальне моделювання свинцево-кадмієвого токсикозу у щурів шляхом введення 16,6 % водного розчину ацетату свинцю та 0,029 % водного розчину кадмію хлориду у відповідних дозах. Другий етап включав вивчення морфологічних, біохімічних показників крові, показників системи антиоксидантного захисту за умов навантаження важкими металами та застосуванні кормової добавки «Метісевіт плюс».

Для детальнішого вивчення патогенезу отруєння важкими металами і покладених в його основі механізмів, ми хотіли дослідити найбільш типові синдроми і розглянути їх в комбінації патологічних процесів під впливом Кадмію та Свинцю за довготривалого внутрішлункового надходження в організм тварин даних важких металів.

У результаті проведених досліджень у дослідних групах щурів яким здійснювали інтоксикацію важкими металами, відзначали тенденцію до зниження приростів маси тіла щурів. Найменшою маса тіла була у щурів, яким сукупно застосовували солі Кадмію та Свинцю.

Зменшення приростів живої маси у щурів за дії Кадмію і Свинцю, супроводжувалися гіпо- та гіпертрофією внутрішніх органів, які характеризувалися різною інтенсивністю метаболізму. При введенні в організм щурів солей Свинцю та Кадмію спостерігалась наступна тенденція збільшення маси органів: серця – на 7,3 %, нирок – на 17,6 %, печінки – на 9,4 %, головного мозку – на 21,1 %, тоді як легені і селезінка були нижчими на 8,7 і 3,2 % відповідно. На нашу думку, отримані дані приростів маси тіла та вагових коефіцієнтів органів у щурів за інтоксикації Кадмієм і Свинцем



пов'язані із кумулятивною та сорбційною здатністю іонів даних металів, які сприяють до розвитку ендогенної інтоксикації організму щурів дослідних груп.

Отже, наші дані дослідження узгоджуються з даними інших авторів про комбіновану дію на організм щурів солей свинцю та кадмію у дозах, які моделювали реальне навантаження на населення, що призводила до гальмування темпів приросту маси тіла тварин [44, 205, 208].

Кров, як найбільш лабільна система в організмі тварин, реагує першою та дуже швидко на подразнення, що надходять із навколишнього середовища [85].

Згідно даних літератури відомо що важкі метали володіють високою тропністю до еритроцитів та високою спорідненістю до гемоглобіну. При потраплянні в організм тварин до 90 % іонів Кадмію та Свинцю локалізується в еритроцитах, а потім перерозподіляється в інших біологічних тканинах [84, 130].

У результаті проведених досліджень встановлено, що при введенні в організм щурів кадмію хлориду у них в крові зростав рівень гемоглобіну з одночасним підвищенням кількості еритроцитів, тоді як при введенні ацетату свинцю відмічали зниження рівня гемоглобіну з одночасним зниженням кількості еритроцитів. Дані зміни супроводжувалися захисно-компенсаторною реакцією організму на дію важких металів

За сукупного введення Кадмію і Свинцю дослідним щурам ми відмічали зниження рівня гемоглобіну до  $95,4 \pm 0,67$  г/л та кількості еритроцитів до  $4,41 \pm 0,22$  Т/л, тоді як у контролі дані показники коливалися у межах  $112,3 \pm 0,98$  г/л і  $7,48 \pm 0,08$  Т/л. Це можливо зумовлено тим, що ефективність еритропоезу за хронічної інтоксикації Кадмієм і Свинцем знижується, гальмуються також ензимні системи, які забезпечують синтез попередника гема та еритроцитів у кістковому мозку дослідних тварин. Дані важкі метали мають здатність руйнувати еритроцити, що призводить у подальшому до зниження кількості еритроцитів та гемоглобіну у крові щурів

дослідної групи. Такі зміни рівня гемоглобіну і кількості еритроцитів у крові дослідних груп супроводжуються вірогідним збільшенням середнього об'єму еритроцита ( $P < 0,001$ ) та середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті ( $P < 0,001$ ).

Також варто зазначити, що задавання хлориду кадмію та ацетату свинцю, сприяли ураженню кровотворних органів, на що вказує низький рівень лейкоцитів у їх крові. Зниження кількості лейкоцитів у крові щурів відмічали у всіх дослідних групах, однак найнижчою вона була у дослідної групи щурів, яким задавали 16,6 % водний розчин ацетату свинцю в дозі 100 мг/кг і 0,029 % водний розчин кадмію хлориду в дозі 2,0 мг/кг. У даній групі тварин кількість лейкоцитів вірогідно знизилася на 39,2 % відносно показників контролю.

Таким чином, про системне ураження органів кровотворення вказує також посилена лейкопенія. Подібні зміни щодо зниження кількості лейкоцитів за розвитку токсикозу викликаного важкими металами у тварин і птиці, підтверджені і в дослідженнях інших авторів [27, 74. 252].

Враховуючи той факт, що печінка є основним органом синтезу багатьох сироваткових протеїнів, то при токсичному навантаженні Кадмію та Свинцю її функціональна активність знижується, що і підтверджується результатами наших досліджень.

Протеїни крові тварин, перебуваючи у тісному функціональному зв'язку з протеїнами різних тканин, віддзеркалюють ті зміни, які настають у тканинах і органах організму за розладів у них процесів метаболізму [27, 113], спричинених токсичною дією Кадмію та Свинцю. Саме тому, рівень загального протеїну і його фракцій у сироватці крові щурів за експериментального свинцево-кадмієвого токсикозу, відображає протеїнсентизувальну функцію печінки та ефективність у подальшому проведеного лікування.

Встановлено, що у крові щурів дослідних груп, яким здійснювали кадмієве і свинцеве навантаження рівень загального протеїну знижувався.

Дані зміни проходили за рахунок зниження рівня альбумінів та зростання рівня глобулінів. Також, у третьої дослідної групи щурів, яким здійснювали свинцево-кадмієвого навантаження, встановлено найнижчий рівень загального протеїну порівняно з першою та другою дослідними групами. Так на 14 добу досліду рівень загального протеїну та його фракцій знизилися на 8,6, 22,1 і 1,4 % відповідно. На 21 добу досліду у крові щурів за свинцево-кадмієвого навантаження встановлено найнижчий рівень загального протеїну та його фракцій. Так, рівень загального протеїну у крові даної групи знизився на 10,6 %, рівень альбумінів – на 24,8 % та рівень глобулінів – на 2,1 % відносно показників взятих у щурів контрольної групи.

Таким чином, гіпопротеїнемія, яка виникає внаслідок отруєння Кадмієм і Свинцем, може вказувати про порушення протеїнсинтезувальної функції печінки. Відомо, що інтенсивність і характер метаболізму протеїнів в організмі тварин характеризується концентрацією їх складових. Зниження вмісту альбумінової фракції, можливо, є наслідком підвищення проникності судинної стінки і трансудації їх з кров'яного русла у результаті токсичного впливу важких металів, а також може вказувати про порушення функціонального стану печінки, оскільки саме вона є основним місцем синтезу альбумінів.

Ензимам трансамінування належить головна роль у взаємозв'язку протеїнового та вуглеводного обмінів, що важливо для перемикання окиснення енергетичних субстратів з глюкозного на амінокислотне енергетичне живлення, яке має виняткове значення за впливу різних чинників середовища [207, 208]. Найбільш активними трансаміназами є аспартат-аміотрансфераза (АсАТ) та аланін-аміотрансфераза (АлАТ). Роль даних ензимів полягає у цьому процесі в перерозподілі амінокислотних резервів з метою використання частини пулу у детоксикації аміаку, а решти – у енергетичних цілях у зв'язку з зростанням енерговитрат організму на процеси адаптації. Одержано експериментальні результати, що вказують про

важливу роль реакцій переамінування у процесах детоксикації в організмі тварин [59].

При дослідженні активності амінотрансфераз у сироватці крові щурів, яким задавали ацетат свинцю та хлорид кадмію встановлено підвищення активності ензимів у всі періоди дослідження. Найвищою активність амінотрансфераз була на 21 і 28 доби досліду у третьої дослідної групи щурів, який здійснювали сукупне навантаження Кадмієм і Свинцем.

Зростання активності амінотрансфераз у крові щурів дослідних груп, можливо зумовлене тим, що Свинець і Кадмій пошкоджують біологічні мембрани клітин, внаслідок чого із гепатоцитів у кров надходять амінотрансферази. Одержані результати досліджень вказують про посилення деструктивних процесів в організмі щурів за експериментального свинцево-кадмієвого токсикозу.

Активність трансаміназ в організмі тварин може бути пов'язана також із шунтуванням циклу Кребса, що забезпечує реальний механізм перемикання процесів окиснення з так званого повільного шляху на швидкий [59]. Активація АсАТ є основною ланкою малат-аспартатного човникового механізму, який посилює своє функціонування за стимуляції фізіологічних функцій організму. АсАТ, шунтуючи цикл Кребса, замість лимонної кислоти спричиняє активне окиснення янтарної. Щодо аспартату, який утворюється в результаті переамінування глутамату, то він, в основному, використовується на синтез азотистих сполук [50].

Варто зазначити, що при дослідженні активності аспартат-амінотрансферази у сироватці крові щурів третьої дослідної групи встановлено підвищення активності даного ензиму на 7 добу досліду на 14,0 %, на 21 добу – на 33,4%.

Виявлена нами динаміка активності досліджуваних амінотрансфераз служить опосередкованим доказом порушення цілісності структури мембран гепатоцитів і вказує про виснаження функціональних можливостей печінки щурів за розвитку кадмієвої та свинцевої інтоксикації.

Встановлені в наших дослідах зміни активності амінотрансфераз у сироватці крові щурів за свинцево-кадмієвого токсикозу співпадають з результатами досліджень на тваринах, проведених іншими авторами [59].

Отже, навантаження організму тварин Кадмієм і Свинцем сприяє порушенню функціонального стану та протеїнсинтезувальної функції печінки тварин дослідних груп.

Вільнорадикальне окиснення є важливим і багатогранним біохімічним процесом перетворення кисню, ліпідів, нуклеїнових кислот, білків та інших сполук під дією вільних радикалів, а пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ) та білків є одним із його наслідків. Вільнорадикальне окиснення на всіх етапах перебігу супроводжується утворенням численних продуктів, які є результатом взаємодії вільних радикалів між собою, а також і з біологічними макромолекулами [63, 105].

Усі продукти вільнорадикального окиснення поділяють на дві групи: нестабільні й стабільні [132]. До першої групи відносять усі продукти радикальної природи, до другої – продукти нерадикальної природи, серед яких виділяють: гідропероксиди, ліпідні пероксиди, епоксиди, дієнові кон'югати; альдегіди, зокрема ТБК-активні продукти та газоподібні продукти окиснювальної деградації жирних кислот і білків (етан, пентан, гептан) [145].

В умовах накопичення в клітині пероксид водню при взаємодії із супероксидним аніоном може утворювати гідроксил-радикал, який є сильним окисником і основним фактором окисної модифікації клітинних структур, що спричинює значні пошкодження молекул ДНК та мутації, які можуть призводити до патології та загибелі клітин [147].

Результати досліджень демонструють, що у крові тварин за отруєння важкими металами розвивається оксидативний стрес, який характеризується нагромадженням продуктів пероксидного окиснення ліпідів (дієнових кон'югатів та ТБК-активних продуктів), що узгоджується з даними літератури [56, 145].

Встановлено, що при кадмієвому та свинцевому навантаженні в організмі щурів посилюються процеси ПОЛ, на що вказує збільшення рівня як проміжних, так кінцевих продуктів ПОЛ, а саме дієнових, кон'югатів та ТБК-активних продуктів. За сукупного застосування Кадмію і Свинцю щурам встановлено найвищий рівень дієнових кон'югатів та ТБК-активних продуктів у порівнянні з першою та другою дослідними групами. На 21 добу дослідження рівень дієнових кон'югатів та ТБК-активних продуктів у крові щурів другої дослідної групи підвищився до  $1,026 \pm 0,021$  ум.од./мл і  $11,29 \pm 0,20$  мкмоль/л. Дані зміни рівня продуктів ПОЛ вказують про посилення інтенсивності процесів радикалоутворення.

Протидію оксидативному стресу створюють основні компоненти ензимної та неензимної ланки системи антиоксидантного захисту – супероксиддисмутаза, каталаза та відновлений глутатіон [57, 75, 130].

Ензими антиоксидантної системи – супероксиддисмутаза та каталаза є одними з найпоширеніших в організмі тварин. Вони представлені в різноманітних клітинах, однак найбільше їх у клітинах нирок, печінки та еритроцитах. Супероксиддисмутаза безпосередньо знешкоджує супероксид аніон-радикал шляхом дисмутації в пероксид водню та кисень. Пероксид водню легко дифундує із клітини та метаболізується за участю каталази з утворенням води [125].

На основі проведених досліджень встановлено, що задавання щурам дослідних груп солей Свинцю та Кадмію сприяло зниженню активності супероксиддисмутази та каталази у їх крові протягом усього дослідження. Варто зазначити що при кадмієвому токсикозі активність вказаних ензимів у крові другої дослідної групи вірогідно більше знижувалась, ніж у крові щурів, яким експериментально викликали інтоксикацію Свинцем. Дане зниження антиоксидантної активності обумовлене здатністю іонів Кадмію інгібувати активність даних ензимів більшою мірою, ніж іонів Свинцю.

Значне пригнічення системи антиоксидантного захисту організму щурів спостерігали у третьої дослідної групи, яким здійснювали сукупне

навантаження Кадмієм і Свинцем. Встановлено, що на 21 добу досліду активність каталази та супероксиддисмутази у крові щурів, яким здійснювали свинцево-кадмієвого навантаження, знизилася на 19,7 і 25,2 %, тоді як рівень відновленого глутатіону відповідно знизився на 24,4 %.

Отже, сукупне застосування солей Кадмію і Свинцю підсилювало дію один одного, на що вказує значне порушення рівноваги між активністю антиоксидантної системи інтенсивністю процесів пероксидного окиснення ліпідів.

Цікавим та перспективним, на наш погляд, напрямком корекції, що відповідає вказаним принципам, є застосування кормової добавки «Метісвіт плюс» [62].

При розробленні та впровадженні новостворених препаратів та кормових добавок необхідно провести повний обсяг доклінічних випробувань, які включають визначення гострої, хронічної токсичності, кумулятивних властивостей тощо [120]. Вивчення параметрів гострої токсичності дозволяє, в умовах експерименту на лабораторних тваринах, визначити характер і вираженість клінічних симптомів отруєння лікарським засобом, за одноразового застосування у максимальних дозах. Кількісна оцінка показників гострої токсичності характеризується великою точністю і дає можливість визначити місце досліджуваних препаратів та кормових добавок у класифікації токсичності речовин [120]. При визначенні токсикологічних характеристик нової кормової добавки визначення гострої токсичності є першим етапом одержання інформації щодо небезпечності досліджуваної речовини для здоров'я тварин в умовах короткотривалої дії та отримання даних про летальні дози чи одержані побічні ефекти.

У результаті проведених досліджень по визначенню гострої токсичності кормової добавки було встановлено, що застосування кормової добавки «Метісвіт плюс» в дозах 1000, 3000, 5000 та 10000 мг/кг не викликало загибелі чи захворювань тварин. 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. При визначенні коефіцієнтів маси внутрішніх органів щурів на 29-ту добу досліді за вивчення підгострої токсичності кормової добавки «Метісевіт плюс» встановлено підвищення коефіцієнту маси печінки та селезінки у другій дослідній групі на 14,9 і 12,9 % відносно контрольної групи тварин. При введенні кормової добавки «Метісевіт плюс» у терапевтичні і 10-кратній терапевтичній дозах вірогідних змін морфологічних показників крові білих щурів, порівняно з контролем не виявлено. При дослідженні біохімічних показників крові білих щурів встановлено, що в дозі, яка в 10 разів перевищує терапевтичну, знижується рівень загального протеїну та креатиніну у їх крові. Також варто відзначити про підвищення активності амінотрансфераз у їх сироватці крові.

Перед тим, як випробувати кормову добавку «Метісевіт плюс» на молодняку великої рогатої худоби в умовах техногенного навантаження нами було проведено досліді на щурах за умов експериментального свинцево-кадмієвого токсикозу.

Згідно даних літератури відомо що препарати, у склад яких входить Селен проявляють хороші лікувальні та профілактичні властивості за інтоксикації важкими металами, в тому числі Кадмієм і Свинцем. Саме тому у наших дослідженнях ми використовували такі препарати та кормові добавки як селеніт натрію та метісевіт плюс.

Проведені нами дослідження підтверджують доцільність застосування селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» щурам за експериментального свинцево-кадмієвого токсикозу.

На основі отриманих нами результатів експериментальних досліджень можна стверджувати, що селеніт натрію та кормова добавка «Метісевіт



плюс» за експериментального навантаження Свинцем та Кадмієм у щурів, нормалізують морфологічні показники крові та посилюють дезінтоксикаційну функцію печінки.

Аналізуючи гематологічні показники щурів за експериментального токсикозу Кадмієм і Свинцем при вивченні впливу селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» встановлено, що кількість еритроцитів у крові даних тварин протягом усього дослідження збільшувалась. На 21 добу дослідження кількість еритроцитів продовжувала збільшуватись, однак у дослідній групі щурів, яким застосовували селеніт натрію, даний показник не доходив до фізіологічних величин. Лише застосування кормової добавки «Метісевіт плюс» дослідним тваринам за експериментального свинцево-кадмієвого токсикозу сприяло підвищенню кількості еритроцитів до фізіологічних величин, де порівняно з контрольною групою щурів К<sub>1</sub> кількість еритроцитів вірогідно зростала на 21 добу на 53,3 %. Збільшення кількості еритроцитів супроводжувалося також збільшення рівня гемоглобіну у крові дослідних тварин. Також селеніт натрію та кормова добавка «Метісевіт плюс» при введенні щурам дослідних груп, сприяли підвищенню кількості лейкоцитів у їх крові. Встановлено, що на 21 добу дослідження кількість лейкоцитів у крові першої дослідної групи зросла на 35,3 %, тоді як у другій дослідній групі даний показник зріс на 48,2 % відносно контрольної групи щурів.

Варто зауважити що суттєве відновлення гемопоетичної функції кісткового мозку щурів встановлено у тварин дослідної групи, котрим застосовували кормову добавку «Метісевіт плюс».

Поряд із дослідженням морфологічних показників крові, що характеризують стан гемопоетичної функції кісткового мозку щурів за експериментального свинцево-кадмієвого токсикозу, ми досліджували і показники функціонального стану печінки.

При введенні в організм щурів селеніту натрію, активність АлАТ і АсАТ у сироватці крові першої дослідної групи дещо знижувалася порівняно

з контрольною групою. Однак, активність даних ензимів не доходила до фізіологічних величин.

При застосування кормової добавки «Метісевіт плюс» протягом усього дослідження встановлено, що активність амінотрансфераз у сироватці крові другої дослідної групи коливалася у межах фізіологічних величин, лише на 21 і 28 добу дослідження встановлено вірогідне зниження активності даних ензимів порівняно з хворими тваринами. Це зумовлено гепатопротекторною дією складників кормової добавки «Метісевіт плюс».

При дослідженні протеїнсинтезувальної функції печінки щурів за експериментального свинцево-кадмієвого токсикозу встановлено, що після застосування щурам першої дослідної групи для лікування селеніт натрію на 14, 21 і 28 доби рівень загального протеїну у сироватці крові поступово підвищувався, проте не досягав фізіологічних величин. Застосувавши кормову добавку «Метісевіт плюс», встановлено дещо вищий рівень загального протеїну, який на 28 добу дослідження досягав фізіологічних величин і відповідно становив  $66,8 \pm 1,99$  г/л.

При згодовуванні селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» щурам дослідних груп за інтоксикації важкими металами встановлено підвищення рівня альбумінів на 7 добу дослідження відповідно на 8,5 і 9,0 %. Варто зазначити, що на 21 добу дослідження найвищим рівень альбумінів був у крові щурів другої дослідної групи, де відповідно він коливався у межах  $21,6 \pm 1,92$  г/л, тоді як у першої дослідної групи рівень альбумінів коливався у межах  $19,0 \pm 2,04$  г/л.

Варто зазначити, що при задаванні кормової добавки «Метісевіт плюс» протеїнсинтезувальна функція печінки та функціональний стан печінки щурів другої дослідної групи відновлювалися швидше, ніж при задаванні селеніту натрію першій дослідній групі.

Оскільки за розвитку свинцево-кадмієвої інтоксикації у тварин пригнічується як ензимна, так і неензимна ланки системи антиоксидантного

захисту важливим є дослідити антиоксидантні властивості селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс».

Дослідження саме глутатіонової системи за токсичної дії важких металів а також за умов застосування селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» є актуальним не лише в контексті функціонування загальної антиоксидантної системи організму тварин, а обумовлене також тим, що глутатіонова система бере безпосередню участь у багатьох біохімічних механізмах детоксикації важких металів. Участь глутатіонової системи у процесах біотрансформації та детоксикації Кадмію та Свинцю визначає великою мірою стійкість організму до їх токсичної дії. Важливим антиоксидантом глутатіонової системи є глутатіон. Саме визначення його рівня у крові хворих тварин є важливим маркером функціонування глутатіонової системи.

При задаванні селеніту натрію щурам першої дослідної групи за сукупного свинцевого та кадмієвого навантаження встановлено збільшення рівня відновленого глутатіону на 7 і 14 доби досліді на 23,1 і 30,3 % відносно показників контрольної групи. Тоді як при згодовуванні кормової добавки «Метісевіт плюс» щурам другої дослідної групи встановлено зростання даного показника на 36,2, 44,0% відповідно.

Таким чином, селеніт натрію та кормова добавка «Метісевіт плюс» активізували неензимну ланку глутатіонової системи, що можливо пов'язане тим, що до складу даних препаратів входить Селен, який приймає участь в окисно-відновних процесах організму та запобігає дії надокиснювачів на поліненасичені жирні кислоти ліпідної частини клітинних оболонок.

В умовах кадмієвої та свинцевої інтоксикації у крові щурів активність ензимів антиоксидантного захисту зазнавала змін. Встановлено, що їх активність у щурів, яким здійснювали кадмієве і свинцеве навантаження, знижувалася вже починаючи із 7 доби досліді.

Застосування селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» сприяло підвищенню активності супероксиддисмутази протягом усього

дослідю. Однак, найвищою активність супероксиддисмутази та каталази була у другої дослідної групи щурів, яким згодовували кормову добавку «Метісевіт плюс» на 28 добу дослідю, де відносно контролю вона зросла на 22,5 і 11,9 % відповідно.

Згідно даних літератури відомо, що найзагальніша реакція клітини на стресові події – це посилення продукування енергії електрон-транспортними системами мітохондрій і мікросом (ендоплазматичного ретикулуму) зі збільшенням споживання кисню. Внаслідок надмірного посилення окисних реакцій утворюється велика кількість активних форм кисню. Вони виникають і в разі прямого ушкодження мембран клітин і їх стінок. Активація вільнорадикального окиснення є незмінним і обов'язковим компонентом клітинної відповіді на дію стресорів [9, 23, 132, 147]. У нашому випадку Кадмій і Свинець сприяли активації вільнорадикального утворення та посиленню процесів пероксидного окиснення ліпідів.

Згодовування щурам селеніту натрію та кормової добавки «Метісевіт плюс» сприяло зниженню рівня дієнових кон'югатів та ТБК-активних продуктів протягом усього дослідю. Однак слід зауважити, що згодовування кормової добавки «Метісевіт плюс» сприяло вірогіднішому зниженню проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ, що пов'язано дією складників кормової добавки, а саме фенарону, вітамінів, метіоніну, селену і цинку.

Використання Селену у складі кормової добавки сприяло недопущенню всмоктуванню Кадмію і Свинцю в травному каналі. Варто зазначити, що в організмі тварин Селен стимулює процеси обміну речовин, його основною біохімічною функцією є участь в побудові і функціонуванні ензиму глутатіонової системи – глутатіонпероксидази, а також гліцинредуктази і цитохрому 3. Селен є антагоністом ртуті і миш'яку, та здатний захищати організм тварин від Кадмію, Свинцю, Талію [25, 53, 115, 123].

Цинк сприяє всмоктуванню вітаміну Е та підтримує нормальну концентрацію даного вітаміну в крові. Він посилює імунну систему

організму і має детоксикуючу дію - сприяє видаленню з організму двоокису вуглецю. Цинк бере участь у формуванні Т-клітинного імунітету, функціонуванні десятків ензимів, а також антиоксидантного ензиму супероксиддисмутази [123, 152, 156, 157].

З даних літератури відомо, що найбільш високу антиоксидантну властивість серед сполук фенольного ряду в організмі тварин проявляє група токоферолів [294]. Її антиоксидантна роль зумовлена локалізацією у фосфоліпідних шарах клітинних мембран та безпосереднім контактом з ненасиченими жирними кислотами, які токоферол захищає від руйнівного впливу вільних радикалів [192, 197].

Метіонін є життєво необхідною амінокислотою, яка приймає участь у синтезі білків, а також є універсальним джерелом метильних груп, синтез яких в організмі обмежений. Метіонін є важливим джерелом сірки в організмі. Він бере участь у синтезі сірчаної кислоти, яка має важливе значення для знешкодження у печінці тварин деяких продуктів обміну [97].

Антиоксидант фенарон, який входить до складу кормової добавки запобігає окисненню жирів та знижує вміст вільних радикалів та продуктів пероксидного окиснення ліпідів [178]. Крім цього, встановлено активізуючу дію фенарону на ензими глутатіонової ланки антиоксидантної системи: глутатіонпероксидазу, глутатіонредуктазу та глюкозо-6-фосфатдегідрогеназу [26].

Багаточисленними дослідженнями встановлено, що в останні роки вплив негативних техногенних факторів на навколишнє середовище став більш інтенсивним і масштабним [124, 187]. Одним з основних негативних наслідків такого впливу є погіршення стану довкілля за рахунок надходження забруднюючих речовин в екосистеми та їх міграція по харчових ланцюгах [9, 188]. Як відомо з літературних джерел, на даний час особливе місце серед хімічних полютантів займають сполуки важких металів, які є одними із пріоритетних забруднювачів навколишнього середовища [36, 107].

Згідно вищевказаного, нами проведено аналіз кормів за вмістом основних мікроелементів трьох господарств, які розташовані в різних біогеохімічних зонах. Зокрема, у фермерському господарстві ім. Шевченка Здолбунівського району, яке відноситься до умовно екологічної зони; СВК «Нива» Дубенського району та СП «Україна» Дубровицького району Рівненської області (зона з низькодозовим радіаційним навантаженням).

Високий вміст Свинцю і Кадмію встановлено в кормах СВК «Нива» Дубенського району та СП «Україна» Дубровицького району. Одночасно виявлено значну відмінність у нагромадженні цих металів між різними видами кормів. Найбільше Кадмію було виявлено у зернових та концормах, де його концентрація перевищувала 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, а саме у гичці кормового буряка на 79,1% у СП «Україна», на 45,7% - в 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.

У результаті цього є доцільним додаткове внесення антагоністів цих важких металів у раціони в спеціальних мінеральних добавках.

При дослідженні морфологічних та біохімічних показників крові молодняку великої рогатої худоби встановлені значні зміни у тварин, яких вирощували у СП «Україна». Саме тому, у подальшому ми використовували кормову добавку «Метісевіт плюс» для запобігання токсичного впливу Кадмію і Свинцю на організм молодняку великої рогатої худоби.

З морфологічних показників важливе місце займає визначення кількості еритроцитів та концентрація гемоглобіну. Еритроцити – носії дихального пігменту гемоглобіну, який легко зв'язує та віддає кисень. При збільшенні кількості еритроцитів у крові відмічається зростання концентрації

гемоглобіну, і навпаки, при зменшенні їх кількості – зменшується величина гемоглобіну в крові [85].

Нами встановлено, що кількість еритроцитів та вміст гемоглобіну зростає 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 зросли у крові дослідної групи на 19,6 і 18,2 % відносно показників взятих у тварин контрольної групи, яким не згодовували даної кормової добавки.

При дослідженні крові у тварин, які вирощуються в умовах техногенного навантаження, важливе значення має визначення кількості лейкоцитів. Встановлено, що на 30 і 40 доби досліду кількість лейкоцитів у крові дослідної групи бугайців, яким згодовували кормову добавку «Метісевіт плюс», була найнижчою і відповідно коливалася у межах  $9,2 \pm 0,27$  і  $9,3 \pm 0,26$  Г/л, що на 12,4 і 13,1% була нижчою за показники контрольної групи тварин у вказані періоди досліду.

Білки сироватки крові тісно пов'язані з білками різних тканин, які відображають ті зміни, які виникають в організмі тварин при порушенні перебігу катаболічних процесів [113]. Дані наших досліджень вказують про патологічне значення низького вмісту загального протеїну ( $59,8 \pm 1,10$  г/л) в крові бугайців, що утримуються в зоні техногенного навантаження. Таке зниження рівня загального протеїну може бути ознакою ураження протеїнсинтезуючої функції печінки, що відмічають при хронічному паренхіматозному гепатиті.

При додаванні до раціону кормової добавки «Метісевіт-плюс» спостерігається тенденція до зростання рівня загального протеїну у бугайців дослідної групи. Зокрема, на кінець досліду рівень загального протеїну коливався у межах  $66,2 \pm 1,15$  г/л, тобто був вірогідно вищим від показників контрольної групи на 10,3 % відповідно.

Для діагностики різних патологічних процесів важливе значення має визначення білкових фракцій. Серед них чільне місце належить альбумінам,

які зв'язують та транспортують біологічно активні речовини та жирні кислоти. Альбуміни крові здатні зв'язувати майже всі екзогенні та ендогенні токсичні речовини і забезпечувати їх виведення через печінку та нирки.

При дослідженні рівня альбумінів у крові бугайців дослідної групи, яким згодовували кормову добавку, встановлено його вірогідне підвищення вже починаючи з 10 доби досліді. На 30 і 40 добу досліді рівень альбумінів у крові бугайців дослідної групи був найвищим, де порівняно з показниками контрольної групи він зріс на 15,4 і 17,0 % відповідно.

При дослідженні рівня глобулінів встановлено, що на 40 добу досліді вони у крові контрольної і дослідної групи відповідно коливалися у межах величин  $25,2 \pm 0,81$  і  $25,5 \pm 0,95$  г/л відповідно.

Серед ферментів білкового обміну найбільше значення відіграють амінотрансферази: аспартат- і аланін-амінотрансферази, оскільки вони беруть активну участь в білковому, азотному, вуглеводному та жировому обмінах. Головною роллю трансаміназ в організмі тварин є їх участь в проміжному перетворенні амінокислот, які є основним пластичним матеріалом для синтезу білка [59]. Підвищення рівня АсАТ та АлАТ у сироватці крові є поясненням прояву неспецифічної компенсаторної реакції організму у відповідь на дію подразника [207]. У наших дослідженнях відмічалось незначне підвищення активності згаданих вище трансаміназ, що, мабуть, зумовлене проявом неспецифічної реакції організму бугайців у відповідь на надходження у кров важких металів, а саме Кадмію та Свинцю.

При згодовуванні кормової добавки «Метісевіт плюс» встановлено зниження активності як аланін-амінотрансферази, так і аспартат-амінотрансферази у сироватці крові бугайців дослідної групи. На 40 добу досліді встановлено, що активність аланін- та аспартат-амінотрансферази у сироватці крові бугайців дослідної групи коливалася у межах фізіологічних величин.

Отже, на основі проведених досліджень можна зробити висновок, що кормова добавка «Метісевіт плюс» сприяла посиленню функціонального



стану та протеїнсинтезувальної функції печінки бугайців за умов навантаження Кадмію та Свинцю.

На сьогоднішній день є велика кількість повідомлень про важливу роль системи антиоксидантного захисту тварин у розвитку токсикозів, спричинених важкими металами. Тому, важливим було дослідити вплив кормової добавки «Метісевіт плюс» на ензимну активність антиоксидантної системи та глутатіонову ланку організму бугайців за техногенного навантаження Свинцем та Кадмієм.

Згідно проведених досліджень встановлено, що за кадмієвого і свинцевого навантаження знижується активність глутатіонової ланки системи антиоксидантного захисту організму бугайців. Згодовування кормової добавки «Метісевіт плюс» бугайцям дослідної групи протягом 30 діб сприяло підвищенню рівня неензимної та ензимної активності глутатіонової системи. Вірогідне підвищення рівня відновленого глутатіону відмічали на 30 і 40 доби досліді, 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 коливалися у межах величин  $35,7 \pm 1,61$  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 ( $P \leq 0,001$ ).

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

Водночас у певному взаємозв'язку з інтенсивністю окисно-відновних процесів у тканинах тварин перебуває супероксиддисмутазна активність. Ми встановили, що на початок і кінець досліді активність СОД у крові контрольної групи коливалася у межах  $0,48 \pm 0,010$  –  $0,45 \pm 0,012$  у.о/мг білка. Згодовування бугайцям дослідної групи кормової добавки «Метісевіт плюс» сприяло підвищенню активності супероксиддисмутази у їх сироватці крові,

так на 30 добу досліду активність досліджуваного ензиму коливалася у межах  $0,63 \pm 0,013$  ум.од./мг білка проти контролю  $0,46 \pm 0,010$  ум.од./мг білка, що на 37,0% була вищою за показники контрольної групи.

Отже, проведені дослідження на бугайцях вказують на те, що кормова добавка «Метісевіт плюс» при згодовуванні бугайцям, за умов навантаження Кадмієм і Свинцем, сприяла активізації системи антиоксидантного захисту за рахунок підвищення рівня ензимної та неензимної її ланок.

Аналіз одержаних результатів також вказує на те, що супероксиддисмутазна активність в сироватці крові бугайців дослідної групи позитивно корелює з активністю каталази.

Нормалізація процесів пероксидного окиснення ліпідів є важливим аспектом вирішення проблеми корекції патологічних змін при техногенному навантаженні. На основі наших досліджень встановлено посилення процесів пероксидного окиснення ліпідів у крові бугайців за умов навантаження важкими металами, на що вказує підвищений рівень дієнових кон'югатів та ТБК-активних продуктів. Продукти ліпопероксидації негативно впливають на мембрани клітин печінки. Важливу роль в реалізації токсичного впливу Кадмію і Свинцю, відіграє активація пероксидного окислення ліпідів, вираженість якої зумовлена станом антиоксидантного захисту та інтенсивністю генерації активних форм кисню.

Щодо коригуючого впливу на порушення процесів ПОЛ та АОС велике зацікавлення викликає застосування кормової добавки «Метісевіт плюс». При згодовуванні бугайцям дослідної групи кормової добавки «Метісевіт плюс», встановлено вірогідне зниження дієнових кон'югатів та ТБК-активних продуктів у їх крові вже починаючи з 10 доби досліду. На 20 і 30 доби досліду рівень дієнових кон'югатів у крові тварин дослідної групи знизився на 14,5 і 24,0 %. На 30 добу досліду встановлено найнижчий рівень кінцевих продуктів ПОЛ у крові тварин дослідної групи, де відповідно він коливався у межах величин  $0,246 \pm 0,011$  мкмоль/л, тоді як у контрольної групи тварин він коливався у межах  $0,304 \pm 0,006$  мкмоль/л.

Ефективність кормової добавки можна пояснити впливом її складників на основні патогенетичні ланки патологічного процесу, спричиненим Кадмієм і Свинцем. Як було показано в дослідженнях, ліквідація синдрому ендогенної інтоксикації сприяє відновленню функціонального стану клітинних мембран печінки, протеїнсинтезувальної функції печінки, підвищенню антиоксидантного статусу організму бугайців.

Проведені нами дослідження підтверджують доцільність застосування кормової добавки «Метісевіт плюс» для профілактики свинцево-кадмієвого токсикозу.

Аналіз отриманих результатів дослідження, їх узагальнення та порівняння з наявними повідомленнями літератури дають нам право зробити наступні висновки.

## 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 селезінка знижувалася на 8,7 і 3,2 %.

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, ця 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 викоміشانки – 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 згодувати 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Алексеенко В. А., Алешукин Л. В., Безпалько Л. Е. Цинк и кадмий в окружающей среде. Рос. акад. наук, Науч. совет по пробл. биосферы. М.: Наука, 1992. 197 с.
2. Антоняк Г. Л., Бабич Н. О., Білецька Л. П., Панас Н. Є., Жиліщич Ю. В. Кадмій в організмі людини і тварин. II. Вплив на функціональну активність органів і систем. *Біол. Студії*, 2010. Вип. 4, № 3. С. 125–136.
3. Антоняк Г. Л., Білецька Л. П., Бабич Н. О., Панас Н. Є., Жиліщич Ю. В. Кадмій в організмі людини і тварин. I. Надходження до клітин і акумуляція. *Біол. студії*, 2010. Вип. 4, № 2. С. 127–140.
4. Апихтіна О. Л. Гематологічні показники експериментальних тварин після тривалого введення хлориду кадмію та наночастинок сульфіді кадмію різного розміру. *Український журнал з проблем медицини праці*, 2017. № 2. С. 22–29.
5. Апихтіна О. Л., Козлов К. П. Динаміка накопичення кадмію у внутрішніх органах щурів після тривалого введення хлориду кадмію та наночастинок сульфіді кадмію різного розміру. *Медичні перспективи*, 2017. Т. 22, № 2. С. 4–9.
6. Апихтіна О. Л., Коцюрuba А. В., Коркач Ю. П., Сокурєнко Л. М., Скибінська Т. Р. Оксидативний стрес у патогенезі дії свинцю. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 1, 171–172.
7. Апихтіна О. Л., Козлов К. П. Дисбаланс мікро- і макроелементів в органах імунної системи за умови експозиції хлоридом кадмію та наночастинками сульфіді кадмію (експериментальне дослідження). *Environment & health*, 2018. № 1. С. 8–14.



8. Арустамян О. М., Ткачишин В. С., Алексійчук О. Ю. Вплив сполук кадмію на організм людини. *Медицина неотложных состояний*, 2016. № 7. С. 109–114.
9. Багдай Т., Снітинський В., Антоняк Г. Вплив кадмію на процес пероксидного окиснення ліпідів і стан антиоксидантної системи в клітинах крові коропа. *Вісник Львівського національного аграрного університету. Сер: Агронія*, 2013. № 17(2). С. 406–412.
10. Балюк А., Мирошниченко Н. И., Фатеев А. И. Принципы экологического нормирования допустимой антропогенной нагрузки на почвенный покров Украины. *Почвоведение*, 2008. № 12. С. 1501–1509.
11. Бараннік Т. В. Активність ряду антиоксидантних ферментів і вміст відновленого глутатіону в печінці щурів при дії хлориду кадмію. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія: Біологія*, 2006. Вип. 4, № 748. С. 12–16.
12. Бараннік Т. В. Нікітченко І. В., Акоюн А. С., Кієнко Л. С., Боцула І. В., Ткаченко А. І. Вплив низьких доз хлориду кадмію на стійкість еритроцитів до лізису та прооксидантно-антиоксидантний статус крові щурів. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія: Біологія*, 2015. Вип. 24, № 1153. С. 11–17.
13. Белецкая Э. Н., Онул Н. М., Безуб О. В. Гигиенические аспекты остеотропности свинца как фактора риска кальцийдефицитной патологии у человека (обзор литературы). *Медичні перспективи*, 2014. Т. 19, № 2. С. 130–138.
14. Бельська Ю. О. Особливості морфології фетальної печінки під впливом ацетату свинцю та за умов корекції мікроелементами. *Вісник проблем біології і медицини*, 2016. Вип. 2(1). С. 327-330.
15. Бельська Ю. О. Морфологія печінки під впливом ацетату свинцю та за умов корекції мікроелементами (огляд літератури). *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 2016. № 2. С. 13–16.

16. Биохимические методы исследования в клинике. под ред. А. А. Покровского. М.: Медицина, 1969. 651 с.

17. Білецька Е. М., Онул Н. М. Вплив свинцю у макроформі і у вигляді цитрату, отриманого за нанотехнологією, на перебіг вагітності та антенатальний розвиток щурів. *Медицина сьогодні і завтра*, 2013. № 2. С. 5–9.

18. Білецька Е. М., Чекман І. С., Онул Н. М., Каплуненко В. Г., Стусь В. П. Біопротекторна дія цинку в макро- і наноаквахелатній формі на ембріогенез щурів за умови свинцевої інтоксикації. *Медичні перспективи*, 2013. Т. 18, № 2. С. 114–119.

19. Білецька Л., Антоняк Г. Вплив інтоксикації катіонами кадмію на процеси пероксидного окиснення ліпідів та активність ензимів антиоксидантної системи у клітинах кісткового мозку щурів. *Праці наукового товариства ім. Шевченка. Хімія і Біохімія*, 2013. Т. 33. С. 156–162.

20. Богомазов М. Я., Волкова Н. А. Особенности метаболизма кадмия при различных путях его поступления в организм. *Гигиена и санитария*, 1994. № 5. 95 с.

21. Большакова О. В. Ультраструктура кортикотропоцитов при интоксикации свинцом. *Таврический медико-биологический вестник*, 2013. Т. 16, № 1(1). С. 37–39.

22. Борисюк Б. В., Журавель С. В., Залевський Р. А., Князева О. П. Особливості накопичення рослинами кадмію та свинцю залежно від норм добрив. *Агропромислове виробництво Полісся*, 2012. Вип. 5. С. 99–102.

23. Боріков О. Ю., Каліман П. А. Вплив кадмію хлориду та пероксиду водню на процеси пероксидного окиснення і фракційний склад ліпідів у гепатоцитах щурів. *Укр. біохім. журн.*, 2004. Т. 76, № 2. С. 107–111.

24. Васерук Н. Я., Паска М. З., Коваль Г. М. Мінеральний склад печінки бугайців при підвищеному кадмієвому навантаженні та застосуванні біологічно активних речовин. *Науковий вісник Львівського національного*

університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького, 2015. Т. 17, № 1(4). С. 165–171.

25. Васильцева Л. П., Параняк Р. П. Вплив штучного навантаження свинцем на біохімічні та імунологічні показники плазми крові гусей та їх корекція сполуками селену. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 2010. Т. 12, № 2(4). С. 166–172.

26. Васів Р. О., Гутий Б. В., Гуфрій Д. Р., Гунчак В. М., Хомик Р. І., Харів І. Вплив фенарону і метифену на активність глутатіонової системи крові бугайців при нітратно-нітритному токсикозі: *Зб. наук. пр. міжнарод. наук.-практ. конф. "Сучасні проблеми ветеринарної медицини"*. Кам'янець-Подільський, 2008. Вип. III. С. 54–61.

27. Вахуткевич І. Ю., Гордійчук Л. М. Білковий обмін у курей за дії хрому та кадмію в раціоні з добавкою активованого цеоліту. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 2015. Т. 17, № 1(2). С. 243–247.

28. Висоцька В. Г. Вплив солей важких металів на хроноритми фібринолізу та необмеженого протеолізу в тканинах нирок і печінки. *Буковинський медичний вісник*, 2006. Т.10, № 4. С. 22–25.

29. Волошин І., Мезенцева І. Вміст свинцю в ґрунтах і рослинах та його вплив на поширення нозокласів. *Вісник Львівського університету. Серія: географічна*, 2009. Вип. 37. С. 120–128.

30. Вылегжанина Т. А. Кузнецова Т. Е., Рыжковская Е. Л. Морфофункциональная характеристика реакции некоторых органов репродуктивной и симпато-адреналовой систем на действие ацетата свинца. *III международная научная конференция «Ксенобиотики и живые системы»*. Минск: Изд. Центр БГУ, 2008. С. 25–27.

31. Гаврилец Е. С., Демчук М. В. Определение количества эритроцитов в крови сельскохозяйственных животных

фотоелектроколориметрическим методом. *Тез. докл. и собщ. 22-й науч. конф. ЛЗВИ*. Львов. 1966. С. 73–74.

32. Галяутдинова Г. Г., Егоров В. И. Токсикологическая оценка сочетанного воздействия дециса, Т-2 токсина и кадмия на организм телят на уровне ПДК. *Ветеринарна медицина*, 2013. Вип. 97. С. 418–419.

33. Гаргула Т. І. Ремоделювання структур стінки дванадцятипалої кишки при перебігу її виразки в умовах кадмієвої інтоксикації. *Буковинський медичний вісник*, 2017. Т. 21, № 2(2). С. 28–31.

34. Гнатюк М. С., Кондратюк В. А., Лотоцька О. В., Татарчук Л. В., Ясіновський О. Б., Лотоцький В. В., Крицька Г. А. Вплив хлориду кадмію на особливості ремоделювання камер серця з різними типами кровопостачання. *Гігієна населених місць*, 2013. Вип. 61. С. 351–356.

35. Гнатюк М. С., Котляренко Л. Т., Ружицька О. Ю. Морфологічні зміни клубової кишки при ураженні хлоридом кадмію. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 2012. № 2. С. 42–45.

36. Головкова Т. А. Екотоксикологічні аспекти впливу кадмію на організм людини. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*, 2018. № 1. С. 146–149.

37. Гонський Я. І., Бекус І. Р., Чорна М. В. Вплив комбінації солей Кадмію і свинцю на ліпідні компоненти печінки. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини: підсумкова науково-практична конф: тези доп.* Тернопіль, 2006. С. 151–153.

38. Гончарук Е. А., Загоскина Н. В. Тяжелые металлы: поступление, токсичность и защитные механизмы растений (на примере ионов кадмия). *Вісник Харківського національного аграрного університету. Серія: Біологія*, 2017. Вип. 1. С. 35–49.

39. Горбенко В. В., Стародубцев С. Ю. Наслідки забруднення території України кадмієм. *Збірник тез наукових доповідей X-ї міжнародної науково-методичної конференції та Міжнародної конференції EAS «Безпека*

людини у сучасних умовах» 6–7 грудня 2018 року, НТУ «ХП». Харків, 2018. С. 66–67.

40. Гордієнко В. В. Особливості циркадіанних біоритмів показників про/антиоксидантного гомеостазу в статевонезрілих щурів за тривалої дії низьких доз кадмію хлориду. *Медична хімія*, 2014. Т. 16, № 3. С. 33–37.

41. Гордієнко В. В. Особливості накопичення кадмію в організмі щурів різного віку за тривалої експозиції солі металу в дозах малої інтенсивності. *Клінічна та експериментальна патологія*, 2015. Т. 14, № 1. С. 40–43.

42. Гордієнко В. В., Бойчук Т. М. Вікові особливості гепатотоксичної дії кадмію хлориду у щурів за субхронічної експозиції доз малої інтенсивності. *Буковинський медичний вісник*, 2015. Т. 19, № 1. С. 45–48.

43. Гордієнко В. В., Косуба Р. Б., Перепелиця О. О. Антитоксична та нефропротекторна дія фітокомпозиції «Поліфітол-1» за кадмієвої інтоксикації у молодих статевонезрілих щурів. *Клінічна та експериментальна патологія*, 2018. Т. 17, № 1. С. 35–42.

44. Градович Н. І., Параняк Р. П., Забитівський Ю. М. Особливості накопичення Плюмбуму та Кадмію в організмі білого товстолоба. *Біологія тварин*, 2015. Т. 17, № 4. С. 35–41.

45. Грелюк С. В., Одноріг З. С., Ковальчук О. З. Дослідження вмісту важких металів у ґрунтах Іваничівського району Волинської області. *Вісн. Нац. ун-ту «Львів. політехніка»*, 2016. № 841. С. 286–290.

46. Грищенко В. А., Томчук В. А., Степанова Л. І., Хижняк С. В. Структурний стан мітохондріальної мембрани гепатоцитів за дії кадмію та його коригування. *Сучасні проблеми токсикології*, 2012. № 3-4. С. 35–38.

47. Грищенко В. А., Томчук В. А., Хижняк С. В. Структурні зміни мембран мітохондрій ентероцитів тонкої кишки за дії Кадмію та при застосуванні ліпосом. *Біологія тварин*, 2012. Т. 14, № 1-2. С. 513–517.

48. Грищенко С. В., Гринь Н. В., Степанова М. Г. Гигиеническая оценка приоритетности различных путей поступления тяжелых металлов в

організм жителів екокризисного регіона. *Довкілля та здоров'я*, 2004. № 1. С. 6–9.

49. Грищук М. І. Структурні зміни слизової оболонки тонкої кишки за умов впливу кадмію та пестициду 2,4-Д. *Шпитальна хірургія*, 2012. № 3. С. 80–82.

50. Грубінко, В. В., Киричук Г. Є., Курант В. З. Енергетична роль амінокислот у адаптації до важких металів прісноводних риб і молюсків. *Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету ім. Володимира Гнатюка. Сер. Біологія*, 2012. Вип. 2(51). С. 71–86.

51. Губар І. В., Поночовна А. С. Вивчення вазотоксичної дії низьких доз свинцю у віковому аспекті. Здобутки клінічної і експериментальної медицини, 2012. № 1. С. 177–178.

52. Губський Ю. І., Ерстенюк Г. М. Система «Лактатдегідрогеназа-метгемоглобін» та окислювальна модифікація білків еритроцитів за умов кадмієвої інтоксикації. *Медична хімія*, 2003. Т. 5, № 1. С. 9-12.

53. Гутий Б. В. Вплив Е-селену на вміст вітамінів А і Е у крові бичків за умов кадмієвої інтоксикації. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 2013. Т. 15, № 3(3). С. 311–314.

54. Гутий Б. В. Вплив Метісевіту на вміст вітамінів А і Е у крові бугайців за умов кадмієвого навантаження. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина*, 2016. Вип. 11. С. 10–13.

55. Гутий Б. В. Вплив Урсовіту-Адес та Мевеселу ін'єкційного на ензимну ланку глутатіонової системи антиоксидантного захисту бичків за гострого кадмієвого токсикозу. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина*, 2016. Вип. 6. С. 221–225.

56. Гутий Б. В. Вплив хлориду кадмію на інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів та стан системи антиоксидантного захисту

організму щурів. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина*, 2012. Вип. 7. С. 31–34.

57. Гутий Б. В. Вплив хлориду кадмію на стан антиоксидантної системи у печінці щурів. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*, 2013. № 2. С. 102–103.

58. Гутий Б. В. Вплив хлориду кадмію на стан антиоксидантної системи щурів. *Науковий вісник Національного у-ту біоресурсів і природокористування України. Серія «Ветеринарна медицина, якість і безпека продукції тваринництва»*. К.: ВЦ НУБіП України, 2012. Вип. 172, Ч. 4. С. 8–12.

59. Гутий Б. В. Вплив хлориду кадмію у різних дозах на активність амінотрансфераз сироватки крові бугайців. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Ґжицького*, 2013. Т. 15, № 1(1). С. 49–52.

60. Гутий Б. В. Вплив хлориду кадмію у токсичних дозах на глутатіонову систему антиоксидантного захисту організму бичків. *Ветеринарна біотехнологія*, 2013. Вип. 22. С. 112–116.

61. Гутий Б. В., Мурська С. Д., Гуфрій Д. Ф., Харів І. І., Левківська Н. Д., Назарук Н. В., Гайдюк М. Б., Прийма О. Б., Білик О. Я., Гута З. А. Вплив кадмієвого навантаження на систему антиоксидантного захисту організму бугайців. *Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, екологія*, 2016. Вип. 24(1). С.96–102.

62. Гутий Б. В., Слободян С. О., Курилас Л. В. Технічні умови України ТУ У 21.2–00492990-018:2019. Кормова добавка «Метісевіт плюс». Затверджені ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок від 10.12.2019.

63. Гутий Б. В. Вплив хлориду кадмію на рівень продуктів перекисного окиснення ліпідів у крові бичків. *Наук. вісник Луганського НАУ*. Луганськ, 2013. № 49. С. 40–43.

64. Гутый Б. В. Вплив хлориду кадмію у токсичних дозах на глутатионову систему антиоксидантного захисту організму бичків. *Бюл. Ветеринарна біотехнологія*. Ніжин, 2013. Вип. 22. С. 112–116.

65. Гутый Б. В. Влияние кадмиевой интоксикации на ферментативное звено антиоксидантной системы организма бычков. *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины*. Казань, 2014. Т. 217. С. 60–65.

66. Гутый Б. В. Влияние мевесела и Е-селена на активность ферментов системы антиоксидантной защиты организма бычков при кадмиевой нагрузке. *Вестник Саратовского госагроуниверситета им. Н. И. Вавилова*. Саратов, 2014. № 2. С. 3–6.

67. Гутый Б. В. Влияние хлорида кадмия на состояние системы антиоксидантной защиты организма крыс. *Материалы 2-й междунар. научно-практ. конф. «Перспективы развития научных исследований в 21 веке»*. Москва, 2013. С. 226–230.

68. Гутый Б. В. Влияние хлорида кадмия на уровень промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов в крови бычков. *Știința agricolă. Chișinău*, 2014. № 1. С. 107–110.

69. Гутый Б. В. Влияние хлорида кадмия на ферментативную систему антиоксидантной защиты организма бычков. *Международный вестник ветеринарии*. Санкт-Петербург, 2013. № 3. С. 38–41.

70. Гутый Б. В. Влияние хронического кадмиевого токсикоза на активность глутатионовой системы антиоксидантной защиты организма бычков. *Наука молодых – инновационному развитию АПК: Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых (10 декабря 2013 г.)*. Уфа: Башкирский ГАУ, 2013. С. 74–77.

71. Гутый Б. В. Влияние хронического кадмиевого токсикоза на активность системы антиоксидантной защиты организма бычков. *Материалы конференции XVI международной Научно-практической*



конференції «Современные технологии сельскохозяйственного производства». Гродно, 2013. С. 212–214.

72. Данилів С. І., Мазепа М. А. Реакція лейкоцитів периферичної крові коропа на надлишкові концентрації свинцю. *Рибогосподарська наука України*, 2009. № 2. С. 105–109.

73. Дашковський О. О., Фоміна М. В., Калин Б. М. Механізми токсичної дії свинцю на кровотворну систему і процеси обміну речовин в організмі корів. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 2013. Т. 15, № 1(4). С. 46–51.

74. Деклараційний патент України на корисну модель № 60536. Спосіб оцінки ступеня негативного впливу кадмію на організм молодняка великої рогатої худоби. Назарук Н. В., Гуфрій Д. Ф., Гунчак В. М., Гутій Б. В. № u2010 13486.; Заявл. 15.11.2010; Опубл. 25.06.2011, Бюл. № 12.

75. Демків І. Я. Вплив карнітину хлориду на показники імунітету та стан антиоксидантної системи у тварин із гострим отруєнням етиловим спиртом на фоні тривалої інтоксикації солями свинцю і кадмію. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Медицина*, 2008. Вип. 33. С. 44–49.

76. Дельцова О. І., Ерстенюк Г. М., Гвоздик І. М. Морфофункціональні зміни печінки і підщелепної слинної залози під впливом хлориду кадмію. *Морфологія*, 2007. Т. 1, № 1. С. 63–65.

77. Дікал М. В. Вплив мелатоніну на функціональний стан нирок щурів за умов токсичної дії хлориду кадмію. *Український біофармацевтичний журнал*, 2013. № 4. С. 77–79.

78. Дмитриева А. Г., Кожанова О. Н., Дронина Н. Л. Физиология растительных организмов и роль металлов. М.: МГУ, 2002. 159с.

79. Дмитруха Н. М. До проблеми імунотоксичності свинцю і кадмію (огляд літератури). *Современные проблемы токсикологии*, 2009. В. 1. С. 4–9.

80. Дмитруха Н. М. Експериментальне дослідження впливу важких металів (свинцю та кадмію) на неспецифічну резистентність організму білих щурів. *Современные проблемы токсикологии*, 2004. № 4. С. 27–31.

81. Добрянська Г. М., Мельник А. П., Янович Н. Є., Янович Д. О. Вміст кадмію та свинцю в гідроекосистемі яворівського водосховища. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 2015. Т. 17, № 1(2). С. 263–267.

82. Довгаль Г. В. Вплив ацетату свинцю на виживаність зародків щурів та можливість корекції. *Вісник проблем біології і медицини*, 2014. Вип. 1. С. 93–96.

83. Довгаль Г. В. Розвиток селезінки щурів в пізньому пренатальному періоді під впливом ацетату свинцю та за умов корекції. *Вісник проблем біології і медицини*, 2013. Вип. 4(2), С. 197–200.

84. Довгаль Г. В., Шевченко І. В. Структурно-функціональні зміни серцево-судинної системи за умов свинцевої інтоксикації. *Вісник проблем біології і медицини*, 2014. Вип. 4(4). С. 20–24.

85. Довідник: Фізіолого-біохімічні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині. Відпов. редак. В. В. Влізло. Львів. 2004. 399 с.

86. Дрогомирецька І. З., Мазепа М. А. Вплив іонів кадмію на лейкоцити периферичної крові та кровотворних органів коропа (*Sucrius caepio* L.). *Рибогосподарська наука України*, 2009. № 4. - С. 98–103.

87. Дубинина Е. Е., Сальникова Л. Я., Ефимова Л.Ф. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов. *Лаб. дело*, 1983. № 10. С. 30–33.

88. Елизарова О. Н., Жидкова Л. В., Кочеткова Т. А. Пособие по токсикологии для лаборантов. Медицина. Москва, 1974. 165 с.

89. Ерстенюк Г. М., Геращенко С. Б., Хопта Н. С. Вплив хлориду кадмію та нітриту натрію на структурно-метаболичні процеси у кістковій тканині. *Досягнення біології та медицини*, 2011. № 2(18). С. 40–45.
90. Жеребна Л. О. Вплив високих рівнів забруднення свинцем і кадмієм чорноземів опідзолених і типових на надходження цих елементів у рослини ячменю та кукурудзи: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. Харків, 2003.
91. Жиліщич Ю. В., Панас Н. Є., Антоняк Г. Л. Вплив Кадмію на активність дегідрогеназ в еритроцитах кролів. *Біологія тварин*, 2011. Т. 13, № 1-2. С. 276–279.
92. Жиліщич Ю., Панас Н., Антоняк Г., Качмар Н., Крєктун Б., Мєнтух О. Вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів в еритроцитах та клітинах кісткового мозку щурів на тлі токсикації катіонами кадмію. *Вісник Львівського національного аграрного університету. Серія: Агронімія*, 2017. № 21. С. 211–215.
93. Жовинский Э. Я., Кураева И. В. Геохимия тяжелых металлов в почвах Украины. К.: Наукова думка, 2002. 213 с.
94. Земляний О. А. Деякі особливості виведення кадмію з екскреціями лабораторних щурів в умовах експерименту. *Біологічний вісник МДПУ ім. Б. Хмельницького*, 2014. № 3. С. 55–69.
95. Иваницкая Н. Ф., Степанова М. Г., Усикова З. Л. Комплексная оценка содержания свинца в объектах окружающей среды Донецкого региона. *Медико-соціальні проблеми сім'ї*, 2013. Т. 18, № 2. С. 133–137.
96. Ильин В. Б. Тяжелые металлы и неметаллы в системе почва-растение. Новосибирск, 2012. 218 с.
97. Ібатуллін І. І., Ільчук І. І., Кривєнок М. Я., Голота М. А. Продуктивність курчат-бройлерів за різних рівнів метіоніну у комбікормі. *Науковий вісник Національного університету біоресурсів і природокористування України. Сер.: Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва*, 2013. Вип. 190. С. 84–89.

98. Іншина Н. М. Роль прооксиданта-вільного гему в механізмах гепатотоксичної дії хлоридів кадмію та меркурію. *Медична хімія*, 2011. Т. 13, № 4. С. 169.

99. Калиман П. А., Бориков А. Ю. Влияние хлорида кадмия на содержание полифосфоинозитидов в печени и почках крыс. *Укр. биохим. журн.*, 2003. Т. 75, № 4. С. 126–130.

100. Кабата-Пендиас А., Пендиас Х. Микроэлементы в почвах и растениях; пер. с англ. М.: Мир, 1989. 439 с.

101. Кавулич Я., Бойко І., Кобилецька М., Терек О. Характеристика міцності зв'язку хлорофілу з білково-ліпідним комплексом у рослин пшениці за дії саліцилової кислоти та кадмій хлориду. *Біологічні системи*, 2013. Т. 5, Вип. 4. С. 471–474.

102. Калачнюк Г. І., Фоменко І. С., Лицур Ю. М. Біологічна дія сорбентів в організмі. *Праці 2-го західноукраїнського симпозиуму з абсорбції та хроматографії*. Львів, 2000. С. 203–208.

103. Калитовська М. Б., Галькевич І. Й. Вивчення впливу мікроелементів крові на процеси сорбції йонів кадмію та плюмбуму модифікованим клиноптилолітом. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, 2010. Вип. 23, № 4. С. 31–33.

104. Камінська М. В., Рожко М. М., Ерстенюк Г. М. Метаболічні порушення у тканинах пародонту експериментальних тварин за дії нітритно-кадмієвої інтоксикації. *Вісник проблем біології і медицини*, 2019. Вип. 2(2). С. 236-240.

105. Карлова О. О. Прогностичний потенціал маркерів перекисного окиснення ліпідів та оксиду азоту при експозиції свинцем. *Вісник проблем біології і медицини*, 2014. Вип. 4(1). С. 129–134.

106. Карлова О. О. Ультразвукові особливості гепатобіліарної системи при експозиції свинцем. *Вісник проблем біології і медицини*, 2014. Вип. 3(3). С. 126–130.

107. Кармазиненко С. П., Кураєва І. В., Самчук А. І., Войтюк Ю. Ю., Манічев В. Й. Важкі метали у компонентах навколишнього середовища м. Маріуполь (еколого-геохімічні аспекти). К.: Інтерсервіс, 2014. 168 с.

108. Карплюк І. А., Волкова Н. А., Попов В. І., Степанова Е. Н. Обоснование безопасной дозы суточного поступления кадмия в организм с пищей. *Вопр. пит.*, 1987. № 4. С. 70–73.

109. Кацнельсон Б. А., Дегтярева Т. Д., Привалова Л. И. Биологическая профилактика интоксикаций неорганическими веществами. *Медицина труда и промышленная экология*, 2004. № 9. С.19–23.

110. Качмар Н. В., Дацко Т. М., Мазурак О. Т. Вплив іонів свинцю та кадмію на питому поверхню темно-сірого опідзоленого ґрунту. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 2013. Т. 15, № 1(4). С. 62–67.

111. Кашуба М. О., Сопель О. М. Особливості взаємодії свинцю зі шкірою людини. *Вісник наукових досліджень*, 2013. № 1, С. 82-84

112. Кирилів М. В. Оксидативний стрес у білих щурів за умов токсичного впливу іонів кадмію. *Медична та клінічна хімія*, 2013. Т. 15, № 4. С. 74–78.

113. Кирилів М. В., Бекус І. Р., Івануса І. Б. Динаміка продуктів окисненої модифікації білків за умов токсичного ураження білих щурів солями кадмію та кобальту. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 2014. № 2. С. 238.

114. Китикова Н. В., Половинкин Л. В., Ушков А. А. Корректирующее действие препаратов фосфата кальция при свинцовой экспериментальной интоксикации. *Токсикологический вестник*, 2006. № 1. С.12–16.

115. Ковальова І. В., Антоненко П. П. Динаміка змін продуктивних якостей курей за впливу селену та фітодобавок. *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини: збірник наукових праць Харківської державної зооветеринарної академії*. Харків, 2018. Вип. 35, ч. 2, № 3. С. 145–150.

116. Колосова И. И. Влияние ацетата свинца, солей тяжелых металлов на репродуктивную функцию. *Вісник проблем біології і медицини*, 2013. Вип. 3(2). С. 13–18.

117. Кондратюк В. А., Федорів О. Є., Лотоцька О. В. Вплив наночастинок свинцю на показники периферичної крові піддослідних тварин на фоні вживання питної води з вмістом стеаратів натрію і калію. *Клінічна та експериментальна патологія*, 2013. Т. 12, № 4. С. 61–64.

118. Коробейникова Е. Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой. *Лаб. дело*, 1989. № 7. С. 8–9.

119. Куцан О. Т., Оробченко О. Л. Профілактика отруєнь – дозування компонентів у комбікормах. *Тваринництво України*, 2011. № 7. С. 22–25.

120. Коцюмбас І. Я., Малик О. Г., Патерега І. П. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів. За ред. І. Я. Коцюмбаса. Львів: Тріада плюс, 2006. 360 с.

121. Криницька І. Я., Габор Г. Г., Кирилів М. В., Бекус І. Р., Ярошенко Т. Я. Показники клітинного імунітету в щурів за умови токсичного ураження солями кадмію та свинцю. *Медична та клінічна хімія*, 2016. Т. 18, № 2. С. 71–76.

122. Криницька І. Я., Кліщ І. М., Бекус І. Р. Вплив карнітину хлориду на показники білкового обміну у щурів за умов гострого алкогольного отруєння на тлі інтоксикації солями Кадмію та свинцю. *Медична хімія*, 2006. Т. 8, № 3. С. 122–125.

123. Кропивка С. Й. Активність ферментів у крові телиць за згодовування солей селену, цинку і кадмію. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 2010. Т. 12, № 3(2). С. 89–92.

124. Кундиев Ю. И., Трахтенберг И. М. Эколого–гигиенические аспекты проблемы тяжелых металлов как техногенных загрязнителей. *Гигиена труда*, 1991. Вып. 27. С. 3–8.

125. Лавришин Ю. Ю., Вархоляк І. С., Мартишук Т. В., Гута З. А., Іванків Л. Б., Паладійчук О. Р., Мурська С. Д., Гутий Б. В., Гуфрій Д. Ф. Біологічне значення системи антиоксидантного захисту організму твари. *Наук. вісник ЛНУВМБТ ім. С.З. Гжицького*. Львів, 2016. Т. 18. № 2 (66). С. 100–111.

126. Лавришин Ю. Ю., Гутий Б. В. Рівень вітамінів у крові бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу. *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*, 2019. Вип. 20(2). С. 317–324.

127. Лазаренко І. А., Мельникова Н. М. Порівняння біохімічних показників крові щурів за отруєння їх свинцем в макродисперсній та наноформі. *Український біохімічний журнал*, 2012. Т. 84, № 1. С. 85–89.

128. Лазаренко І. А., Мельникова Н. М. Характеристика білкового складу крові щурів, отруєних свинцем. *Біологія тварин*, 2012. Т. 14, № 1-2. С. 316–320.

129. Левкович С. Р. Активність антиоксидантних ферментів у тканинах білого товстолоба (*huporphthalmichthys molitrix*) за токсикації іонами свинцю. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 2012. Т. 14, № 3(3). С. 93–96.

130. Левкович С. Р. Вплив іонів кадмію та свинцю на активність ферментів антиоксидантної системи в еритроцитах білого товстолоба (*huporphthalmichthys molitrix*). *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 2012. Т. 14, № 2(2). С. 89–92.

131. Левченко В. І., Влізло В. В., Кондрахін І. П. та ін. Ветеринарна клінічна біохімія. Біла Церква: БДАУ. 2002. 399 с. ISBN 9667417409.

132. Леоненко О. Б., Стежка В. А. Особливості комбінованого впливу свинцю та кадмію на інтенсивність вільнорадикального перекисного

окислення ліпідів. *Гігієна труда*, 2003. Вып. 34, Т. 1. С. 190–212.

133. Лисанчук Ю. Шляхи надходження важких металів у навколишнє середовище та їх вплив на організм птиці. *Вісник Львівського національного аграрного університету. Сер: Агрономія*, 2013. № 17(2). С. 422–426.

134. Літвінова Н. В., Філоненко-Патрушева М. А., Французова С. Б. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації. Під ред. О. В. Стефанова. К.: Авіценна, 2001. 527 с.

135. Лотоцька О. В., Кондратюк В. А., Лотоцький В. В. Вплив субтоксичних доз кадмію, марганцю і міді на фоні вживання питної води з вмістом стеарату калію на концентрацію циркулюючих імунних комплексів у крові білих щурів. *Гігієна населених місць*, 2013. Вип. 62. С. 81–86.

136. Мальцева В. Е. Структурные нарушения в позвоночнике неполовозрелых крыс в условиях свинцовой интоксикации. *Таврический медико-биологический вестник*, 2013. Т. 16, № 1(1). С. 152–155.

137. Маменко О. М., Ємець З. В., Хруцький С. С. Підвищення стійкості організму корів до негативного впливу плумбуму кормів раціону. *Фактори експериментальної еволюції організмів*, 2015. Т. 16. С. 132–135.

138. Марушко Ю. В., Таринська О. Л., Олефір Т. І. Накопичення кадмію та його вплив на організм дитини. *Здоров'я дитини*, 2010. № 5 (26). С. 49–52.

139. Матолінець О. М. Корекція антиоксидантної та імунної систем при експериментальному кадмієвому токсикозі за допомогою ліпосом. *Вісник наукових досліджень*, 2000. № 2. С. 72–74.

140. Матолінець О. М. Вікові особливості антиоксидантної системи у тварин з кадмієвим токсикозом. *Медична хімія*, 2000. Т. 2, № 1. С. 44–48.

141. Мельникова Н. М., Ворошилова Н. М. Вплив кадмію на вміст есенційних елементів у серці отруєних щурів. *Ветеринарна медицина*, 2009. Вип. 92. С. 336–338.

142. Мельникова Н. М., Лазаренко І. А., Шепельова І. А. Амінокислотний склад крові щурів отруєних різними дисперсними формами



свинцю. *Біологічний вісник Мелітопольського державного педагогічного університету імені Богдана Хмельницького*, 2012. № 1. С. 117–125.

143. Мурадова Г. Р. Влияние ионов кадмия и свинца на некоторые показатели липидного обмена и систему антиоксидантной защиты карпа (*Cyprinus carpio* L.): автореф. дис. ... канд. биол. Наук. Махачкала, 2007. 22 с.

144. Назарук Н. В. Активність ферментів глутатіонової системи антиоксидантного захисту організму бичків при нітратно-кадмієвій інтоксикації. *Науково-теоретичний збірник Житомирський національний агроекологічний університет*. Житомир, 2012. Вип. № 1 (32), Т. 3, Ч. 1. С. 271–276.

145. Назарук Н. В., Гутий Б. В., Гуфрій Д. Ф. Особливості перекисного окиснення ліпідів у крові бичків, уражених кадмієм та нітритами. *Науково-технічний бюлетень. Інституту біології тварин і Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок*. Львів, 2012. Вип. 13, № 3–4. С. 250–253.

146. Назарук Н. В., Гутий Б. В., Мурська С. Д., Гуфрій Д. Ф. Вплив метіфену та вітаміксу SE на рівень вітамінів А і Е у крові бичків за нітратно-кадмієвого навантаження. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина*, 2016. Вип. 6. С. 27–30.

147. Назарук Н. В., Гутий Б. В., Гуфрій Д. Ф. Вплив метіфену та вітаміксу se на рівень продуктів перекисного окиснення ліпідів бичків при хронічному нітратно-нітритному токсикозі з кадмієвим навантаженням. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького*, 2012. Том 14 № 2(52) Ч. 1. С. 265–269.

148. Назарук Н. В. До методики вивчення токсичної дії кадмію на організм тварин (огляд літератури). *Науковий вісник сумського національного аграрного університету*. Суми, 2009. №6 (25). С.92–97.

149. Назарук Н. В. Совокупное влияние нитратов и кадмия на состояние белков, жиров и углеводов в крови крысы. *Материалы тезы*. Беларусь, 2010. С. 170–175.

150. Назарук Н. В. Сукупний вплив нітратів і кадмію на стан білків, жирів та вуглеводів у крові щурів *Науково-технічний бюлетень інституту біології тварин і державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок*. Львів, 2009. Вип. 10, № 1–2. С. 320–324.

151. Назарук Н. В., Гуфрій Д. Ф. Вплив метіфену та вітамінс се на ензимну систему антиоксидантного захисту організму бичків за хронічного нітратно-нітритного токсикозу з кадмієвим навантаженням. *Національна академія аграрних наук України Інститут біології твари. Науковий журнал*. Львів, 2014. Том 16, № 1. С. 112–119.

152. Нефьодова О. О., Задесенець І. П. Вплив низьких доз кадмію цитрату та кадмію хлориду на показники ембріогенезу щурів за умов корекції цитратами цинку та селену. *Вісник проблем біології і медицини*, 2019. Вип. 1(1). С. 278–281.

153. Нефьодова О. О., Білишко Д. В. Вплив важких металів на морфофункціональний стан печінки (огляд літератури). *Вісник проблем біології і медицини*, 2018. Вип.1 (т. 2). С. 27–30.

154. Нефьодова О. О., Білишко Д. В. Експериментальне визначення впливу хлориду кадмію при ізольованому введенні та в комбінації з цитратом селену на показники ембріогенезу щурів. *Вісник проблем біології і медицини*, 2018. Вип. 3. С. 301–305.

155. Нефьодова О. О., Задесенець І. П., Гальперин А. И. Влияние соединений кадмия и свинца на морфогенез внутренних органов в онтогенезе. *Вісник проблем біології і медицини*, 2017. Вип. 4(3). С. 61–66.

156. Нефьодова О. О., Задесенець І. П. Оцінка впливу кадмію хлориду на показники ембріогенезу щурів за умов корекції цитратом цинку при внутрішньошлунковому введенні. *Вісник проблем біології і медицини*, 2018. Вип. 3. С. 309–314.

157. Нечитайло Л. Я. Вміст кадмію і цинку в екосистемі Прикарпаття та вплив кадмієвої інтоксикації на мікроелементний статус організму

експериментальних тварин. *Медична та клінічна хімія*, 2018. Т. 20, № 4. С. 60–65.

158. Нечитайло Л. Я., Хопта Н. С. Вплив кадмієвої інтоксикації на біоелементний склад тканин і органів дослідних тварин. *Медична і клінічна хімія*, 2011. Т. 13, № 4. С. 210.

159. Ніколаєнко Т. В., Бесараб І. В., Почтарьова Г. О., Непійвода Х. Д., Лаврова К. В., Ступак Ю. А., Томачинська Л. І., Гарманчук Л. В. Вплив іонів свинцю на показники гепатобіліарної системи та азотистого катаболізму. *Медична хімія*, 2012. Т. 14, № 3. С. 60–63.

160. Номенклатура ферментов. Рекомендации Международного союза по номенклатуре и классификации ферментов, а также по единицам ферментов и символам кинетики ферментативных реакций. М., 1979. 320 с.

161. Ойвин И. А. Статистическа обработка результатов экспериментальных исследований. *Пат. физиол. и exper. Терапия*, 1960. № 4. С. 76–85.

162. Омельчук С. Т., Алексійчук В. Д. Морфо-функціональний стан печінки та зміни біохімічних показників крові щурів, які зазнали дії наночасток сульфїду свинцю у віддалені терміни дослідження. *Медичні перспективи*, 2014. Т. 19, № 2. С. 139–144.

163. Онул Н. М. Експериментальна оцінка ембріотоксичності свинцю як фактору малої інтенсивності. *Таврический медико-биологический вестник*, 2013. Т. 16, № 1(1). С. 165–168.

164. Островская С. С., Шаторная В. Ф. Иммунологические аспекты воздействия свинца и кадмия на организм. *Вісник проблем біології і медицини*, 2017. Вип. 2. С. 20–25.

165. Островська С. С. Вміст клітин кісткового мозку при дії радіації та свинцю. *Вісник проблем біології і медицини*, 2014. Вип. 3(3). С. 174–177.

166. Островська С. С., Гарець В. І., Шаторна В. Ф. Вплив свинцю на кровотворну функцію кісткового мозку (експериментальне дослідження). *Вісник проблем біології і медицини*, 2014. Вип. 3(1). С. 266–271.

167. Охріменко С., Сєдова К., Козлова О. Вплив хлориду кадмію на деякі показники прооксидантно-антиоксидантного балансу в тканинах щурів. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Біологія»*, 2014. Вип. 22(1126). С. 28–32.

168. Панас Н. Є., Антоняк Г. Л., Кондрацький С. Вплив Кадмію на процес гемопоезу та метаболізм в еритроцитах тварин за умов нестачі кисню. *Журнал агробіології та екології*, 2005. Т. 2. № 1-2. С. 113–123.

169. 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

170. Першин О. І., Воробець З. Д., Калинський М. І. Активність ферментів енергетичного обміну в еритроцитах білих щурів при дії іонів свинцю. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 2009. № 2. С. 135.

171. Пименова Л. М., Дервиз Г. Д. Определение гемоглобина крови гемоглобинцианидным методом с применением ацетонциангидрина. В кн.: Унифицированные методы клинических лабораторных исследований (под ред. В.В. Меньшикова). М. 1975. С. 103–113.

172. Пихтєєва О. Г. Порівняння токсикокінетики та токсикодинаміки CdCl<sub>2</sub> та екзогенного комплексу кадмію з металотіонеїном при інтраперитонеальному введенні лабораторним мишам. *Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки*, 2013. № 3. С. 40–43.

173. Плодиста Н. І., Осередчук Р. С. Основні шляхи забруднення агроєкосистем кадмієм та його вплив на організм тварин. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 2010. Т. 12, № 3(4). С. 249–254.

174. Попова А. А. Влияние минеральных и органических удобрений на состояние тяжелых металлов в почвах. *Агрoхимия*, 1991. № 3. С. 62–67.

175. Портянник С. В., Маменко О. М. Вплив екстракту лікарських рослин на екскрецію надлишку кадмію і свинцю із організму дійних корів. *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини*, 2015. Вип. 30(1). С. 228–234.

176. Пришляк А. М., Гнатюк М. С., Стахурська І. О. Інформаційний аналіз особливостей структурної перебудови шлуночків серця під впливом хлориду кадмію. *Таврический медико-биологический вестник*, 2013. Т. 16, № 1(1). С. 202–205.

177. Савенкова О. О. Моделюючий вплив ацетату свинцю та його комбінації з нанозалізом на ембріогенез експериментальних тварин. *Вісник проблем біології і медицини*, 2013. Вип. 3(2). С. 305–309.

178. Свеженцов А. И., Коробко В. Н. Нетрадиционные кормовые добавки для животных: Монография. Днепропетровск: АРТ-ПРЕСС, 2004. С. 258.

179. Серветник Н. Р. Вплив іонів свинцю на імунобіологічні показники у курей-несучок. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*, 2014. № 3. С. 197–199.

180. Серветник Н. Р., Снітинський, В. В. Зміни гематологічного профілю у курей-несучок за аліментарного токсикозу ацетатом свинцю. *Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок*, 2014. Вип. 15, № 2-3. С. 103–106.

181. Си У., Пырина И. С., Кот Ю. Г., Кот Е. В., Перский Е. Э. Особенности цитотоксичности длительного введения ультрамалых доз ионов кадмия на фибробласты кожи, легкого, почек и роговицы крыс. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Біологія»*, 2015. Вип. 25. С. 332–340.

182. Си У., Харченко Т. С., Кот Е. В., Кот Ю. Г., Перский Е. Э. Оценка цитотоксичности малых концентраций ионов кадмия на клетки костного

мозга крыс *in vitro*. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія: Біологія*, 2018. Вип. 30. С. 68–76.

183. 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.

184. 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. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*. Львів, 2019. Т. 21, № 96. С. 141–146

185. 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

186. 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.

187. Снітинський В., Хірівський П., Ю. Корінець Екологічна оцінка вмісту Плюмбуму та Кадмію в рослинному опаді та ґрунтах Яворівського національного природного парку. *Вісник Львівського національного аграрного університету. Серія: Агронія*, 2019. № 23. С. 5–10.

188. Снітинський В., Дидів А. Вплив кадмію та свинцю на біохімічний склад буряку столового за використання різних систем удобрення. *Вісник Львівського національного аграрного університету. Серія: Агронія*, 2015. № 19. С. 21–25.

189. Степанчук В. В. Онтогенетичні особливості циркадіанних хроноритмів вільнорадикального гомеостазу за умов свинцевого отруєння. *Клінічна та експериментальна патологія*, 2014. Т. 13, № 2. С. 131–133.

190. Степанчук В. В., Шумко Н. М., Загарійчук О. В. Вплив кадмію хлориду на місячні хроноритми екскреторної функції нирок. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 2010. № 2. С. 145.

191. Талоха Н. І., Куртяк Б. М. Вплив Кадмію на метаболічну активність мікроорганізмів рубця великої рогатої худоби у дослідях *in vitro* і способи зниження його токсичної дії. *Біологія тварин*, 2010. Т. 12, № 1. С. 169–173.

192. Талоха Н. І., Куртяк Б. М. Вплив свинцю, кадмію і хрому (VI) на життєдіяльність мікроорганізмів рубця великої рогатої худоби у дослідях *in vitro* при додаванні селеніту натрію та вітаміну Е. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 2010. Т. 12, № 2(4). С. 299–303.

193. Трахтенберг И. М., Колесников В. С., Луковенко В. П. Тяжелые металлы во внешней среде: Современные гигиенические и токсикологические аспекты. Минск : Наука и техника, 1994. 285 с.

194. Трахтенберг І. М., Дмитруха Н. М., Козлов К. П., Апихтіна О. Л., Короленко Т. К., Краснокутська Л. М. Сучасні підходи щодо профілактики інтоксикацій важкими металами. *Таврический медико-биологический вестник*, 2012. Т. 15, № 1 (57). С. 253–257.

195. Трахтенберг І. М., Луговський С. П., Дмитруха Н. М. Свинцева небезпека в Україні: сучасні реалії, проблеми та шляхи вирішення. *Науковий журнал МОЗ України*, 2013. № 3 (4). С. 50–61.

196. Трубич Н. Я., Криницька І. Я. Динаміка показників ендогенної інтоксикації у щурів за умов гострого отруєння парацетамолом на тлі хронічного ураження солями кадмію та свинцю. *Науковий вісник Ужгородського університету. Сер.: Медицина*, 2010. Вип. 39. С. 31–34.

197. Тушницька Н. Й. Вплив селеніту натрію і вітаміну Е на ріст та якість м'яса коропа. *Рибогосподарська наука України*, 2012. № 3–4. С. 51–55.
198. Федоненко Е. В., Шарамок Т. С., Есипова Н. Б. Распределение свинца и кадмия в экосистеме самарского рыбоводного пруда. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія: Біологія*, 2007. № 788, Вип. 6. С. 104–109.
199. Флекей Н. В. Вивчення токсичного впливу кадмію хлориду на організм піддослідних тварин в умовах гострого дослідження. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 2015. № 1. С. 129–131.
200. Хижняк С. В., Прохорова А. О., Грищенко В. А., Степанов Л. І., Сорокіна Л. В., Томчук В. А. Функціонування антиоксидантної системи щурів за дії кадмію. *Український біохімічний журнал*, 2010. Т. 82, № 4. С. 105–111.
201. Хопта Н. С., Витвицький З. Я. Корекція порушень у мінеральній фазі кісткової тканини щурів, що виникає за умов кадмієво-нітритної інтоксикації. *Проблеми остеології*, 2012. Т. 15, № 1. С. 88–90.
202. Цехмістренко О. С., Цехмістренко С. І., Девича І. О., Пономаренко Н. В., Поліщук В. М., Яремчук Т. С. Вплив Сел-плексу та кадмієвого навантаження на ліпопероксидацію в організмі птиці. *Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва*, 2013. Вип. 9. С. 16–19.
203. Чала К. М., Ходоровська А. А., Чернікова Г. М., Попова І. С. Вплив тривалого вживання малих доз хлористого кадмію на екскреторну діяльність нирок у білих щурів за умов водного навантаження. *Буковинський медичний вісник*, 2018. Т. 22, № 1. С. 149–154.
204. Чалая О. С. Вплив токсичних доз кадмію та свинцю на ріст відгодівельних свиней. *Науково-технічний бюлетень*, 2013. № 109(2). С. 190–194.
205. Чалая О. С., Мащенко О. М. Фактори та інтенсивність впливу на міграцію плумбуму та кадмію з кормів у організм свиней. *Вісник Центру наукового забезпечення АПВ Харківської області*, 2013. Вип. 15. С. 200–204.



206. Чечуй О. Ф., Мілевський А. Д. Вплив кадмію хлориду на метаболічні показники у крові та печінці щурів за умов їх токсичного отруєння. *Біологія та валеологія*, 2012. Вип. 14. С. 100–106.

207. Шарандак П. В. Вплив мінеролу та Е-селену на функціональний стан нирок та печінки вівцематок Луганської області. *Аграрний вісник Причорномор'я. Ветеринарні науки*, 2013. Вип. 68. С. 318–322.

208. Шарандак П. В., Левченко В. І. Зниження негативного впливу сполук кадмію та плюмбуму на функціональний стан печінки овець у Луганській області. *Науковий вісник ветеринарної медицини*, 2014. Вип. 13. С. 266–270.

209. Шарипов К. О., Алмабекова А. А., Булыгин К. О., Яхин Р. Ф. Влияние новых соединений селена на некоторые показатели периферической крови кроликов при свинцовой интоксикации. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*, 2014. № 1. С. 100–104.

210. Шаторна В. Ф., Гарець В. І., Майор В. В., Колосова І. І., Савенкова О. О. Пошук нових біоантогоністів ацетату свинцю в експерименті. *Актуальні проблеми сучасної медицини*, 2013. Т. 13, Вип. 4. С. 191–195.

211. Шкумбатюк О. Й., Шкумбатюк Р. С., Лозовицька Т. М., Зубик С. В. Екотоксичний тривалий вплив кадмію на гематологічні показники у щурів. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 2010. Т. 12, № 3(2). С. 201–205.

212. Яковенко О. В., Самчук А. І., Кураєва І. В., Манічев В. Й. Особливості забруднення ґрунтів кадмієм та іншими важкими металами підприємствами кольорової металургії. *Мінералогічний журнал*, 2011. № 2. С. 96–100.

213. Яремчук Т. С., Цехмістренко С. І., Цехмістренко О. С., Пономаренко Н. В. Вплив селену на обмін енергії в організмі перепелів за дії

солей кадмію. *Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва*, 2012. Вип. 7. С. 52–55.

214. Achanzar W. E., Diwan B. A., Liu J. Cadmium-induced malignant transformation of human prostate epithelial cells. *Cancer Res*, 2001. Vol. 61. P. 455–458.

215. Alam J., Shibahara S., Smith A. Transcriptional activation of the heme oxygenase gene by heme and cadmium in mouse hepatoma cells. *J. Biol. Chem.*, 1989. Vol. 264. P. 6371–6375.

216. Antipin S. L., Zhukova I. A., Yugay K. D., Bobrytskaya O. N., Vodopyanova L. A., Longus N. I. (2016). Mineral additives as a factor of influence on processes of biosynthesis of microbiological protein of ruminant animals. *Scientific Messenger LNUVMBT named after S.Z. Gzhytskyj*, 2016. T.18, № 3(70). P. 3–7.

217. Aronsson K. A., Ekelund N. G. A. Biological effects of wood ash application to forest and aquatic ecosystems. *J. Environ. Qual.*, 2004. Vol. 33. P. 1595–1605.

218. Badisa V. L., Latinwo L. M., Odewumi C. O. Mechanism of DNA damage by cadmium and interplay of antioxidant enzymes and agents. *En virón Toxicol.*, 2007. Vol. 2. P. 144–151.

219. Barbier O., Jacquillet G., Tauc M., Cougnon M., Poujeol P. Effect of heavy metals on, and handling by, the kidney. *Nephron Physiol.*, 2005. Vol. 99 (4). P. 105–110.

220. Bem E. M., Piotrowski J. K., Dmuchowski C. Cadmium, zinc, copper and metallothionein levels in human liver. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.*, 1988. Vol. 60, № 6. P. 413–417.

221. Benedetti J. L., Samuel O., Dewailly E. Levels of cadmium in kidney and liver tissues among a Canadian population (Province of Quebec). *J. Toxicol. Environ. Health.*, 1999. Vol. 56. P. 145–163.

222. Bergkvist P., Jarvis N. Modeling organic carbon dynamics and cadmium fate in long-term sludge-amended soil. *J. Environ. Qual.*, 2004. Vol. 33. P. 181–191.

223. Berglund M., Akesson A., Nermell B. Intestinal absorption of dietary cadmium in women depends on body iron stores and fiber intake. *Environ. Health Perspect.*, 1994. Vol. 102. P. 1058–1066.

224. Berlin M., Fredriesson B., Linge G. Bone marrow changes in chronic cadmium poisoning in rabbits. *Journal of Occupational Medicine*, 1962. Vol.4, issue 1. P. 48.

225. Beyersmann D., Hechtenberg S. Cadmium, gene regulation, and cellular signaling in mammalian cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1997. Vol. 144. P. 247–261.

226. Borgman R. F., Chandra R. K. Immunopathology of chronic cadmium administration in mice. *Int. J. Immunopharmacol.*, 1986. Vol. 8. P. 813–817.

227. Borjesson J., Bellander T., Jarup L. In vitro analysis of cadmium in battery workers versus measurements of blood, urine and workplace air. *Occup. Environ. Med.*, 1997. Vol. 54. P. 424–431.

228. Brzóska M. M., Moniuszko-Jakoniuk J. Interactions between cadmium and zinc in the organism. *Food Chem. Toxicol.*, 2001. Vol. 39. P. 967–980.

229. Brzóska M. M., Moniuszko-Jakoniuk J. The influence of calcium content in diet on cumulation and toxicity of cadmium in the organism. *Arch. Toxicol.*, 1998. Vol. 72. P. 63–73.

230. Brzóska M. M., Moniuszko-Jakoniuk J., Jurczuk M., Gałazyn-Sidorczuk M. Cadmium turnover and changes of zinc and copper body status of rats continuously exposed to cadmium and ethanol. *Alcohol and Alcoholism*, 2002. Vol. 37, № 3. P. 213–221.

231. Chaney R. L., Ryan J. A., Kukier U., Brown S. L. Heavy metal aspects of compost use. In: Stoffella PJ, Khan BA, editors. Compost utilization in

horticultural cropping systems. Boca Raton, FL: CRC Press LLC, 2001. P. 324–359.

232. Chaumard C., Forestier F., Quero A. M. Influence of inhaled cadmium on the immune response to influenza virus. *Arch. Environ. Health.*, 1991. V. 46, N 1. P. 50-56

233. Chien S. H., Carmona G., Prochnow L. I., Austin E. R. Cadmium availability from granulated and bulk-blended phosphate-potassium fertilizers. *J. Environ. Qual.*, 2003. Vol. 32. P. 1911–1914.

234. Chmielnicka J., Sowa B. Cadmium interaction with essential metals (Zn, Cu, Fe), metabolism metallothionein, and ceruloplasmin in pregnant rats and fetuses. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 1996. Vol. 35. P. 277–291.

235. Chorna V. I., Voroshylova N. V., Syrovatko V. A. Cadmium distribution in soils of Dnipropetrovsk oblast and its accumulation in crop production. *Ukrainian Journal of Ecology*, 2018. Vol. 8(1), P. 910–917.

236. Chowdhury B. A., Chandra R. K. Effect of zinc administration on cadmium induced suppression of natural killer cell activity in mice. *Immunol. Lett.*, 1989. N 22. P. 287–291.

237. Das S., Jana B. B. Distribution pattern of ambient cadmium in wetland ponds distributed along an industrial complex. *Chemosphere*, 2004. Vol. 55, № 2. P. 175–185.

238. Davis S. R., Cousins R. J. Metallothionein expression in animals: A physiological perspective on function. *J. Nutr.*, 2000. Vol. 130. P. 1085–1088.

239. Debacker V., Schiettecatte L. S., Jauniaux T. Influence of age, sex and body condition on zinc, copper, cadmium and metallothioneins in common guillemots (*Uria aalge*) stranded at the Belgian coast. *Mar. Environ. Res.*, 2001. № 5. P. 427-444.

240. Descotes J. Immunotoxicology of cadmium. *IARC Scin. Publ.*, 1992. V. 118. P. 385–390.

241. Eneman J. D., Potts R. J., Osier M. et al. Suppressed oxidant-induced apoptosis in cadmium adapted alveolar epithelial cells and its potential

involvement in cadmium carcinogenesis. *Toxicology*, 2000. Vol. 147, № 3. P. 215–228.

242. Fariss M. W. Cadmium toxicity: unique cytoprotective properties of alpha tocopheryl succinate in hepatocytes. *Toxicology*, 1991. Vol. 69. P. 63–77.

243. Figueiredo-Pereira M. E. Yakushin S., Cohen G. Disruption of the intracellular sulfhydryl homeostasis by cadmium-induced oxidative stress leads to protein thiolation and ubiquitination in neuronal cells. *J. Biol. Chem.*, 1998. Vol. 273. P. 12703–12709.

244. Fischbach F. T., Dunning M. B. Manual of Laboratory and Diagnostic Tests. N/Y.: Lippincott Williams Wilkins, 2008. 1344 p.

245. Fowler B. A., Whittaker M. H., Lipsky M. et al. Oxidative stress induced by lead, cadmium and arsenic mixtures: 30-day, 90-day, and 180-day drinking water studies in rats: an overview. *Biometals*, 2004. Vol. 17(5). P. 567–568.

246. Gerspacher C., Scheuber U., Schiera G. et al. The effect of cadmium on brain cells in culture. *Int. J. Mol. Med.*, 2009. Vol. 24 (3). P. 311–318.

247. Goering P. L., Waalkes M. P., Klaassen C. D. Toxicology of cadmium. In: Toxicology of metals. Biochemical Aspects. R. A. Goyer, M. G. Cherian (Eds.). *Handbook of Experimental Pharmacology*, New York: Springer-Verlag, 1995. Vol. 115. P. 189–214.

248. Greenspan B. J., Morrow P. E. The effects of in vitro and aerosol exposures to cadmium on phagocytosis by rat pulmonary macrophages. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 1984. N 4. P. 48–57.

249. Groten J. P., Sinkeldam E. J., Luten J. B. Comparison of the toxicity of inorganic and liver-incorporated cadmium: a 4-wk feeding study in rats. *Food Chem. Toxicol.*, 1990. Vol. 28, № 6. P. 435–441.

250. Gutyi B., Ostapiuk A., Kachmar N., Stadnytska O., Sobolev O., Binkevych V., Petryshak R., Petryshak O., Kulyaba O., Naumyuk A., Nedashkivsky V., Nedashkivska N., Magrelo N., Golodyuk I., Nazaruk N., Binkevych O. The effect of cadmium loading on protein synthesis function and

functional state of laying hens' liver. *Ukrainian Journal of Ecology*, 2019. Vol. 9(3). P. 222–226.

251. Gutyj B. V., Gufriy D. F., Binkevych V. Y., Vasiv R. O., Demus N. V., Leskiv K. Y., Binkevych O. M., Pavliv O. V. Influence of cadmium loading on glutathione system of antioxidant protection of the bullocks' bodies. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies*, 2018. T. 20(92). P. 34–40. doi: 10.32718/nvlvet9207.

252. Gutyj B. V., Ostapyuk A. Y., Sobolev O. I., Vishchur V. J., Gubash O. P., Kurtyak B. M., Kovalskyi Y. V., Darmohray L. M., Hunchak A. V., Tsisaryk O. Y., Shcherbatyy A. R., Farionik T. V., Savchuk L. B., Palyadichuk O. R., Hrymak K. Cadmium burden impact on morphological and biochemical blood indicators of poultry. *Ukrainian Journal of Ecology*, 2019. Vol. 9(1), 236-239

253. Gutyj B., Binkevych V., Binkevych O. Hematological changes of rats after cadmium toxicosis. *Наук. вісник ЛНУВМБТ ім. С.З. Гжицького. Львів*, 2016. Т. 18. № 1 (65). Ч. 2. С. 165–167.

254. Gutyj B., Hufrii D., Hunchak V., Binkevych V., Binkevych O., Vishchur V. Monitoring of rats weight and growth after prolonged cadmium toxicosis. *Наук. вісник ЛНУВМБТ ім. С.З. Гжицького. Львів*, 2016. Т. 18. № 1 (65). Ч. 1. С. 235–238.

255. Gutyj B., Nazaruk N., Levkivska A., Shcherbatyj A., Sobolev A., Vavrysevych J., Hachak Y., Bilyk O., Vishchur V., Guta Z. The influence of nitrate and cadmium load on protein and nitric metabolism in young cattle. *Ukrainian Journal of Ecology*, 2017. Vol. 7(2). P. 9–13.

256. 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(4). P. 589–596.

257. Hart B. A., Lee C. H., Shukla G. S. Characterization of cadmium-induced apoptosis in rat lung epithelial cells: evidence for the participation of oxidant stress. *Toxicology*, 1999. Vol. 133. P. 43–58.

258. He L., Wang B., Hay E. B., Nebert D. W. Discovery of ZIP transporters that participate in cadmium damage to testis and kidney. *Toxicol. Applied Pharmacol.*, 2009. Vol. 238. P. 250–257.

259. Hengstler J. G., Bolm-Audorf U., Faldum A. Occupational exposure to heavy metals: DNA damage induction and DNA repair inhibition prove co-exposures to cadmium, cobalt and lead as more dangerous than hitherto expected. *Carcinogenesis*, 2003. Vol. 24, № 1. P. 63–73.

260. Hogan G. R. Cadmium treatment and lead-induced suppression of splenic erythropoiesis. *J. Toxicol. Environ. Health.*, 1992. Vol. 35, № 1. P. 1–6.

261. Holden H. Cadmium and pulmonary emphysema. *Lancet*. 1980. Vol. 1, № 8178. P. 1137.

262. Honda R., Tawara K., Nishijo M. Cadmium exposure and trace elements in human breast milk. *Toxicology*, 2003. Vol. 186. P. 255–259.

263. Horiguchi H., Teranishi H., Niiya K. Hypoproduction of erythropoietin contributes to anemia in chronic cadmium intoxication: clinical study on Itai-itai disease in Japan. *Arch. Toxicol.*, 1994. Vol. 68, № 10. P. 632–636.

264. Hossain Z., Huq F. Studies on the interaction between Cd<sup>2+</sup> ions and nucleobases and nucleotides. *J. Inorg. Biochem.*, 2002. Vol. 90. P. 97–105.

265. Ikeda M., Zhang Z.-W., Moon C.-S. Possible effects of environmental cadmium exposure on kidney function in the Japanese general population. *Int. Arch. Environ. Health.*, 2000. Vol. 73. P. 15–25.

266. Jacobson K. B., Turner J. E. The interaction of cadmium and certain other ions with proteins and nucleic acids. *Toxicology*, 1980. Vol. 16. P. 1–37.

267. Jarup L., Akesson A. Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2009. Vol. 238(3). P. 201–208.

268. Jin T., Nordberg M., Frech W. Cadmium biomonitoring and renal dysfunction among a population environmentally exposed to cadmium from smelting in China (ChinaCad). *Biometals*, 2002. Vol. 15. P. 397–410.

269. Jin P., Ringertz N. R. Cadmium induces transcription of proto-oncogenes: c-jun and c-myc in rat L6 myoblasts. *J. Biol. Chem.*, 1990. Vol. 265. P. 14061–14064.

270. Jin Y. H., Clark A. B., Slebos R. J. C. Cadmium is a mutagen that acts by inhibiting mismatch repair. *Nat. Genet.*, 2003. Vol. 34. P. 326–329.

271. Johri N., Jacquillet G., Unwin R. J. Heavy metal poisoning: The effects of cadmium on the kidney. *Biology of Metals*, 2010. Vol. 23(5), P. 783–792.

272. Julson B., Mixon K., Smith H. Evidence Central: Skeletal lead release during bone resorption: effect of bisphosphate treatment in a pilot study. *Environ. Health Perspect*, 2002. Vol. 110. P. 1017–1024.

273. Jung D., Bolm Audorff U., Faldum A. Immunotoxicity of co-exposures to heavy metals: In vitro studies and results from occupational exposure to cadmium, cobalt and lead. *EXCLI Journal*, 2003. №2. P. 31–44.

274. Jurczuk M., Brzóska M. M., Rogalska J., Moniuszko-Jakoniuk J. Iron body status of rats chronically exposed to cadmium and ethanol. *Alcohol and Alcoholism.*, 2003. Vol. 38, № 3. P. 202–207.

275. Kikuchi Y., Nomiyama T., Kumagai N. Uptake of cadmium in meals from digestive tract of young non-smoking Japanese female volunteers. *J. Occup. Health*, 2003. Vol. 45. P. 43–52.

276. Kim J., Sharma R. P. Cadmium-induced apoptosis in murine macrophages is antagonized by antioxidants and caspase inhibitors. *J. Toxicol. Environ. Health. A*, 2006. V. 69, № 12. P. 1181–1201.

277. Kushnir I., Murska, S. (2017). Problems of mammary gland diseases and prospects for the development of new anti mastitis preparations. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 2017. T.19(82). P. 93–96. <https://doi.org/10.15421/nvlvet8219>.

278. Lavryshyn Y. Y., Gutyj B. V. Protein synthesis function of bulls liver at experimental chronic cadmium toxicity. *Scientific Messenger of Lviv*



*National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences*, 2019. T. 21(94). P. 92–96. doi: 10.32718/nvlvet9417.

279. Lavryshyn Y. Y., Gutyj B. V., Palyadichuk O. R., Vishchur V. Y. Morphological blood indices of the Bull in experimental chronic cadmium toxicosis. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies*, 2018. T. 20(88). P. 108–114. doi: 10.32718/nvlvet8820.

280. Lavryshyn Y. Y., Gutyj B. V., Paziuk I. S., Levkivska N. D., Romanovych M. S., Drach M. P., Lisnyak O. I. The effect of cadmium loading on the activity of the enzyme link of the glutathione system of bull organism. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences*, 2019. T. 21(95). P. 107–111. doi: 10.32718/nvlvet9520.

281. Leazer T. M., Liu Y., Klaasen C. D. Cadmium absorption and its relationship to divalent metal transporter-1 in the pregnant rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2002. Vol. 185. P. 18–24.

282. Lin C. J., Yang P. C., Hsu M. T. Induction of pulmonary fibrosis in organ-cultured rat lung by cadmium chloride and transforming growth factor-beta1. *Toxicology*, 1998. Vol. 127. P. 157–166.

283. Lopotychn 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.

284. Martyshuk T. V., Gutyj B. V. Influence of feed additive “Butaselmavit-Plus” on antioxidant status of rats in conditions of oxidative stress. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Agricultural sciences*, 2019. T. 21(90). P. 76–81. doi: 10.32718/nvlvet-a9013.

285. Mason K. E., Brown J. A., Young J. O., Nesbit R. R. Cadmium-induced injury of the rat testis. *The Anatomical Record*, 2005. Vol.149, issue 1. P. 135–147.

286. Muller L. Consequences of cadmium toxicity in rat hepatocytes: effects of cadmium on the glutathione-peroxidase system. *Toxicol. Lett.*, 1986. Vol. 30, № 3. P. 259–265.

287. Nam D. H., Lee D. P. Monitoring for Pb and Cd pollution using feral pigeons in rural, urban, and industrial environments of Korea. *Sci. Total Environ.*, 2006. Vol. 15, № 357 (1–3). P. 288–295.

288. Nordberg G. F., Goyer R., Nordberg M. Comparative toxicity of cadmium<sup>6</sup> metallothionein and cadmium chloride on mouse kidney. *Arch Pathol.*, 1975, Vol. 99. P. 192–197.

289. Oishi S., Nakagawa J., Ando M. Effects of ingestion of cadmium-polluted rice or low-dose cadmium-supplemented diet on the endogenous metal balance in female rats. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2001. Vol. 84, № 1-3. P. 155–167.

290. Olsson I. M., Bensryd I., Lundh T. et al. Cadmium in blood and urine--impact of sex, age, dietary intake, iron status, and former smoking--association with renal effects. *Environ. Health Perspect.*, 2002. Vol. 110. P. 1185–1190.

291. Ostapyuk A. Y., Gutyj B. V. (2018). Influence of cadmium loading on morphological parameters of blood of the Laying Hens. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies*, 2018. T. 20(88). P. 48–52. doi: 10.32718/nvlvet8808.

292. Ostapyuk A. Y., Gutyj B. V. Influence of cadmium sulfate at different doses on the functional state of the liver of laying chicken. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences*, 2019. T. 21(94). P. 103–108. doi: 10.32718/nvlvet9419.

293. Ostapyuk A. Y., Gutyj B. V. Influence of milk thistle, methifene and sylimevit on the morphological parameters of laying hens in experimental chronic cadmium toxicosis. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 2020. Vol. 3(1). P. 42–46.

294. Packer L. Protective role of vitamin E in biological systems. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1991. № 53. P. 1050–1055.

295. Panuccio M. R., Sorgonà A., Rizzo M., Cacco G. Cadmium adsorption on vermiculite, zeolite and pumice: batch experimental studies. *Journal of Environmental Management*, 2009. V. 90. № 1. P. 364–374.

296. Pathak N., Khandelwal S. Influence of cadmium on murine thymocytes: potentiation of apoptosis and oxidative stress. *Toxicol. Lett.*, 2006. V. 165. P. 121–132.

297. Pathak N., Khandelwal S. Role of Oxidative Stress and Apoptosis in Cadmium Induced Thymic Atrophy and Splenomegaly in Mice. *Toxicol. Lett.* 2007. Vol. 169 (2). P. 95–108.

298. Popovic M., Me Neit F. E., Chettle D. R. Impact of occupational exposure on lead levels in women. *Environ. Health Perspect.*, 2003. Vol. 113. N 4. P. 478–484.

299. Pourahmand J., O'Brien P. J. A comparison of hepatocyte cytotoxic mechanisms for Cu and Cd. *Toxicology*, 2000. V. 143, N 3. P. 263–273.

300. Priya P. N., Pillai A., Gupta S. Effect of simultaneous exposure to lead and cadmium on gonadotropin binding and steroidogenesis on granulosa cells: an in vitro study. *Indian J. Exp. Biol.*, 2004. Vol. 42 (2). P. 143–148.

301. Radosavljević T., Mladenović D. Oxidative stress in rat liver during acute cadmium and ethanol intoxication. *J. Serb. Chem. Soc.*, 2012. Vol. 77(2). P. 159–176.

302. Ryan J. A., Pahren H. R., Lucas J. B. Controlling cadmium in the human food chain: a review and rationale based on health effects. *Environ. Res.*, 1982. Vol. 28, № 2. P. 251–302.

303. Sakata S., Iwami K., Enoki Y. Effects of cadmium on in vitro and in vivo erythropoiesis: erythroid progenitor cells (CFU-E), iron, and erythropoietin in cadmium-induced iron deficiency anemia. *Exp. Hematol.*, 1988. Vol. 16, № 7. P. 581–587.

304. Sarcar S., Yadav P., Trivedi R. Cadmium-induced lipid peroxidation and the status of the antioxidant system in rat tissues. *Med. Biol.*, 2005. Vol. 9, № 3. P. 144–149.

305. Sarkar S., Pooman J. Cadmium-induced peroxidation and antioxidant enzymes in rat tissues: role of vitamin E and selenium. *Trace Element and Electrolyte*, 1997. V. 14, N 1. P. 41–45.

306. Shah K. Cadmium metal detoxification and hyperaccumulators. Detoxification of heavy metals. Eds. I. Sheramei, A. Varma. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2011. P. 181–203.

307. Shimoda R., Nagamine T., Takagi H. Induction of apoptosis in cells by cadmium: quantitative negative correlation between basal or induced metallothionein concentration and apoptotic rate. *Mol. Gen. Toxicol.*, 2001. Vol. 64. P. 208–215.

308. Shukla A., Shukla G. S., Srimal R. C. Cadmium-induced alterations in blood-brain barrier permeability and its possible correlation with decreased microvessel antioxidant potential in rat. *Hum. Exp. Toxicol.*, 1996. Vol. 15. P. 400–405.

309. Siddiqui M. F. Cadmium induced renal toxicity in male rats, *Rattus rattus*. *Eastern Journal of Medicine*, 2010. Vol.15 (3). P. 93–96.

310. 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.

311. 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*, Vol. 2, № 3. P. 15–18.

312. Waalkes M. P. Cadmium carcinogenesis. *Mutat. Res.*, 2003. Vol. 533. P. 107–120.

313. Waalkes M. P., Diwan B. A. Cadmium-induced inhibition of the growth and metastasis of human lung carcinoma xenografts: role of apoptosis. *Carcinogenesis*, 1999. Vol. 20. P. 65–70.

314. Waalkes M. P., Rehm S. Chronic toxic and carcinogenic effects of cadmium chloride in male DBA/2Ncr and NFS/NCr mice: strain-dependent

association with tumors of the hematopoietic system, injection site, liver, and lung. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 1994. Vol. 23. P. 21–31.

315. Wang Bo, Du Yanli Cadmium and its neurotoxic effects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013. Vol. 4(5). doi: 10.1155/2013/898034.

316. Yiin S. J., Chern C. L., Sheu J. Y. Cadmium induced liver, heart, and spleen lipid peroxidation in rats and protection by selenium. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2000. Vol. 78. P. 219–230.

317. Yucesoy B., Turhan A., Ure M. et al. Effects of occupational lead and cadmium exposure on some immunoregulatory cytokine levels in man. *Toxicology*, 1997. V. 21, N 1-2. P. 143–147.

318. Zhou W., Saran R., Liu J. Metal sensing by DNA. *Chem. Rev.*, 2017. Vol. 117. P. 8272–8325.

## **ДОДАТКИ**

## 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. Гжицького. 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 у наукометричній базі Web of Science**

6. Lopotychn 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)*

### **Технічні умови**

8. Гутий Б. В., Слободян С. О., Курилас Л. В. 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 провела експериментальну частину роботи, обробку даних, їх аналіз та підготовку 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.



## АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Міжнародна науково-практична конференція “Інноваційність розвитку сучасного аграрного виробництва”, присвячена 90-річчю з дня народження ректора Стояновського С. В. (Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, 25–26 жовтня 2012, м. Львів) – *виступ на секційному засіданні*);

Міжнародна науково-практична конференція “Інноваційність розвитку сучасного аграрного виробництва”, присвячена 230-річчю ветеринарної освіти і науки в Україні (Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, 30–31 жовтня 2014, м. Львів);

Всеукраїнська наукова конференція «Сучасні методи діагностики, лікування та профілактика у ветеринарній медицині» (Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, 29–30 жовтня 2018, Львів) – *виступ на секційному засіданні*.


VIII Міжнародна науково-практична конференція “Ветеринарні препарати: розробка, контроль якості та застосування» (ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок, 1–4 жовтня 2019, Львів) – *виступ на секційному засіданні*.

ДКПШ 10.91.10

УКНД 65.120

**ПОГОДЖЕНО**

Директор ДНДКІ ветпрепаратів  
та кормових добавок,  
д.вет.н., професор  
академік НААН

  
І. Я. Коцюмбас  
“ 10 ” \_\_\_\_\_ 2019 р.



**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Ректор національного  
університету ветеринарної  
медицини та біотехнологій  
ім. С.З.Гжицького  
д.вет.н., професор

  
В.В. Стібель  
“ 09 ” \_\_\_\_\_ 2019 р.



**КОРМОВА ДОБАВКА**

**Метісвіт плюс**

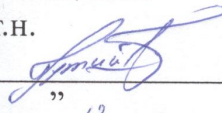
Технічні умови

**ТУ У 10.9 – 00492990-018:2019**

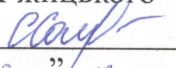
(Введено вперше) \_\_\_\_\_  
Дата надання чинності \_\_\_\_\_  
Чинні до \_\_\_\_\_

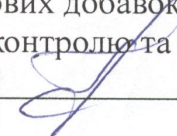
**РОЗРОБЛЕНО**

Професор кафедри фармакології  
та токсикології ЛНУВМБ імені  
С.З. Гжицького  
д.вет.н.

  
Б.В. Гутий  
“ 07 ” \_\_\_\_\_ 12 \_\_\_\_\_ 2019р.

Асистент кафедри біотехнології  
та радіології ЛНУВМБ імені  
С.З. Гжицького

  
С.О. Слободян  
“ 09 ” \_\_\_\_\_ 12 \_\_\_\_\_ 2019 р.

Старший науковий співробітник  
ДНДКІ ветпрепаратів та  
кормових добавок, відділ  
держконтролю та стандартизації  
  
Л.В. Курилас

УКРАЇНА



# ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 77053

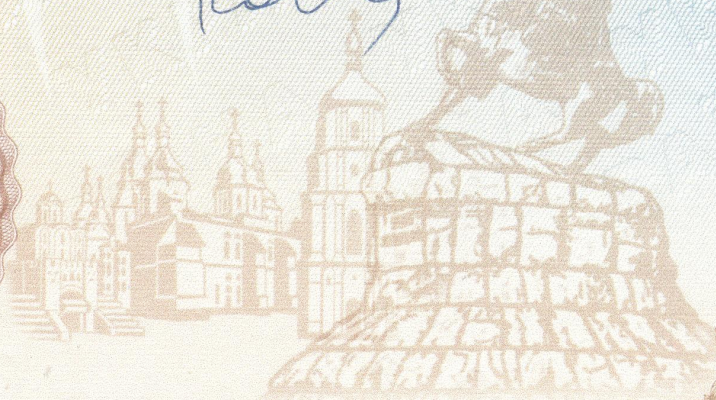
**СПОСІБ ПІДВИЩЕННЯ ПРОДУКТИВНОСТІ І ЯКОСТІ  
ПРОДУКЦІЇ БУГАЙЦІВ НА ВІДГОДІВЛІ В УМОВАХ  
ЗАБРУДНЕННЯ ДОВКІЛЛЯ РАДІОНУКЛІДАМИ**

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **25.01.2013.**

Голова Державної служби  
інтелектуальної власності України

М.В. Ковіня



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор Львівського  
національного університету  
ветеринарної медицини та  
біотехнологій імені С. З. Гжицького

І. Б. Турко

2020 р.

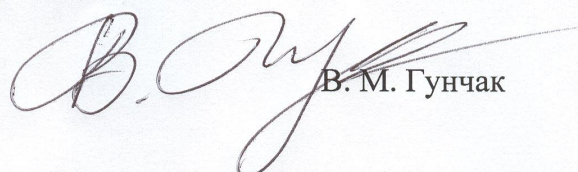


**Акт**

**про впровадження результатів дисертаційної  
роботи у навчальний процес**

Цим актом стверджується, що результати дисертаційної роботи Слободян Соломії Оліківни на тему «Фармакокорекція системи антиоксидантного захисту організму тварин за свинцево-кадмієвого навантаження», що подана на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.04 – «Ветеринарна фармакологія та токсикологія» використовуються на кафедрі фармакології та токсикології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького у науково-дослідній роботі, впроваджено до навчального процесу при читанні лекцій та проведенні лабораторно-практичних занять із дисципліни «Ветеринарна фармакологія», «Ветеринарна токсикологія» для студентів, що навчаються за ОПП «Магістр», спеціальності «Ветеринарна медицина» (прот. № 17 від 12 лютого 2020 р.)

Завідувач кафедри фармакології  
та токсикології, д.вет.н., професор

  
В. М. Гунчак

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи

д.е.н., професор Ю.І. Данько



2020 р.

Акт

**про впровадження результатів дисертаційної  
роботи у навчальний процес**

Цим актом стверджується, що результати дисертаційної роботи Слободян Соломії Оліківни на тему: «Фармакокорекція системи антиоксидантного захисту організму тварин за свинцево-кадмієвого навантаження», що подана на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.04 – «Ветеринарна фармакологія та токсикологія» використовується на кафедрі ветсанекспертизи, мікробіології, зоогієни та безпеки і якості продуктів тваринництва Сумського національного аграрного університету у науково-дослідній роботі, впроваджено до навчального процесу при читанні лекцій та проведенні лабораторно-практичних занять із дисципліни «Біобезпеки, біоетики та ветеринарної екології» для студентів, що навчаються за ОПП «Магістр», спеціальності «Ветеринарна медицина» (протокол № 3 від жовтня 2020 р.).

Завідувач кафедри ветсанекспертизи,  
мікробіології, зоогієни та безпеки  
і якості продуктів тваринництва СНАУ,  
доктор ветеринарних наук, професор

Т. І. Фотіна

«Затверджую»

Директор СПП «Україна»



В.Л.Стрибулевич

«Затверджую»

Перший проректор ЛНУВМБ



І.Б.Турко

А К Т

Комісія у складі професора кафедри фармакології та токсикології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З.Гжицького професора Гутого Б.В., доцента кафедри фармакології та токсикології Харіва І.І, здобувачки Слободян С.О., директора СПП «Україна» Стрибулевича В.Л. склали даний акт про те, що у СПП «Україна» Дубровицького району Рівненської області було досліджено корми на вміст кадмію та свинцю та випробувану кормову добавку «Метісевіт плюс» на бугайцях 6-місячного віку (у дозі 0,5 г/кг комбікорму).

Про що розписуємось:

Стрибулевич В.Л. \_\_\_\_\_

Гутий Б.В. \_\_\_\_\_

Харів І.І. \_\_\_\_\_

Слободян С.О. \_\_\_\_\_