

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЛАВРИШИН ЮЛІЯ ЮРІЇВНА

УДК 619:615.9:619:612.017:636.2.053

ДИСЕРТАЦІЯ

**ФАРМАКОКОРЕКЦІЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ МОЛОДНЯКУ ВЕЛИКОЇ
РОГАТОЇ ХУДОБИ ЗА КАДМІЄВОГО НАВАНТАЖЕННЯ**

21 – «Ветеринарна медицина»

211 – «Ветеринарна медицина»

Подається на здобуття освітньо-наукового ступеня доктора філософії.

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

_____ Ю. Ю. Лавришин

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

Львів – 2020

АНОТАЦІЯ

Лавришин Ю. Ю. Фармакокорекція імунної системи молодняка великої рогатої худоби за кадмієвого навантаження. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття освітньо-наукового ступеня доктора філософії галузі знань 21 «Ветеринарна медицина» за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина». – Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, Львів, 2020.

Дисертаційна робота присвячена вивченню впливу кормової добавки «Метісевіт» та ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» на стан клітинної і гуморальної ланок імунітету, активність системи антиоксидантного захисту та енергетичного обміну у молодняка великої рогатої худоби за умов кадмієвого навантаження. Результати проведених досліджень значно розширюють і поглиблюють сучасні уявлення про механізми хронічного перебігу даного токсикозу у молодняка тварин, вплив токсичних чинників на імунну функцію й антиоксидантний потенціал організму. Дослідження показали можливість фармакологічної корекції виявлених метаболічних змін у тварин за умов кадмієвого навантаження розробленими імунотропними засобами.

Комплексна оцінка морфологічних і біохімічних показників крові тварин дає змогу всебічно оцінити ступінь ураження організму молодняка великої рогатої худоби Кадмієм та вибрати способи корекції імунної системи при наявності в кормах для тварин даного токсиканту в кількостях, які перевищують допустимий добовий рівень.

У крові бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу встановлено вірогідне зниження кількості еритроцитів на 18,4 %, рівня гемоглобіну – на 14,1 %, гематокриту – на 12,1 %, а також збільшення кількості лейкоцитів на 11,9 %. У хворих тварин зафіксовано порушення

протеїнсинтезувальної функції печінки (зниження рівня загального протеїну на 9,0 %, альбумінів – на 16,5 %) та функціонального стану печінки (підвищення активності АЛАТ – на 37,7 %, АсАТ – на 25,1 %). При цьому зареєстровано зниження активності цитохромоксидази та сукцинатдегідрогенази, як ензимів-маркерів, що використовуються для оцінки енергетичного обміну та перебігу гіпоксії у тварин за різних негативних чинників.

За розвитку хронічного кадмієвого токсикозу у бугайців відбувається виснаження антиоксидантного потенціалу організму, у результаті якого знижується ензимна ланка (активність глутатіонпероксидази знизилася на 22,6 %, глутатіонредуктази – на 22,5 %, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази – на 24,3 %, каталази – на 17,8 %) та неензимна ланка (вміст вітаміну Е і А зменшився на 32,6 і 22,5 %) системи антиоксидантного захисту.

Згодовування бугайцям з кормом кадмію хлориду у дозі 0,04 мг/кг маси тварин спричиняло імунодепресивний вплив на активність імунної системи, на що вказує зниження показників клітинної і гуморальної ланок імунного захисту. Зокрема, у крові тварин встановлено зниження фагоцитарної активності нейтрофілів на 5,4 %, фагоцитраного індексу – на 18,2 %, БАСК і ЛАСК – на 8,5 і 3,3 %, кількості Т-лімфоцитів (зниження загальних на 3,5 %, активних – на 4,4 %, Т-хелперів – на 4,2 % та збільшення Т-супресорів на 2,5 %), зниження кількості В-лімфоцитів на 2,03 %, рівня імуноглобулінів – на 15,9 % та підвищення рівня ЦІК на 13,4 %.

На сучасному етапі перспективним є створення нових фармакологічних засобів для корекції токсичних уражень організму ксенобіотиками. З огляду на це, нами розроблено новий ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил», що містить інтерферон та розторопшу пляmistу. Уперше проведено його фармако-токсикологічну оцінку на лабораторних тваринах та молодняку великої рогатої худоби.

Визначено параметри гострої та хронічної токсичності, а також кумулятивні властивості ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» за

внутрішньошлункового і внутрішньом'язового застосування.

При визначенні параметрів гострої токсичності на лабораторних тваринах ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил» належить до IV класу токсичності, а саме до малотоксичних сполук. DL_{50} ліпосомального препарату за внутрішньошлункового та внутрішньом'язового введення білим щурам становить, відповідно 5166,66 та 5833,33 мг/кг маси тіла. Коефіцієнт кумуляції препарату «Ліпоінтерсил» становив більше 8,31 одиниці, що вказує про слабо виражені його кумулятивні властивості.

За визначення підгострої токсичності препарату «Ліпоінтерсил» встановлено, що введення його тваринам у дозах $1/50$ і $1/100$ DL_{50} впродовж 28 діб не викликало видимих клінічних ознак інтоксикації, а досліджувані гематологічні і біохімічні показники були на рівні показників тварин контрольної групи.

За введення лабораторним тваринам препарату «Ліпоінтерсил» у дозі $1/20$ DL_{50} встановлено зростання коефіцієнту маси легенів на 12,7 %, печінки – на 27,2 % ($P < 0,01$), серця – на 9,4 %, селезінки – на 6,8 % відносно контролю. При дослідженні морфологічних показників крові у щурів даної групи, виявлено тенденцію до зниження рівня гемоглобіну на 9,1 %, кількості еритроцитів на 9,7 % та збільшення кількості лейкоцитів на 32,7 % ($P < 0,05$). За дослідження лейкоцитарного профілю встановлено зниження кількості еозинофілів та лімфоцитів.

Науково обґрунтовано і експериментально підтверджено доцільність застосування ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» та кормової добавки «Метісевіт» бугайцям за кадмієвого навантаження.

Застосування кормової добавки «Метісевіт» та ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» бугайцям за кадмієвого навантаження спричиняло нормалізуючий вплив на показники білкового обміну, зокрема зростання вмісту загального протеїну, альбумінової фракції та відновлення альбуміново-глобулінового співвідношення. Разом з цим у сироватці крові бугайців на тлі кадмієвого навантаження зафіксовано зниження активності досліджуваних

трансаміназ. Так, встановлено, що на 20 добу досліду активність АЛАТ у сироватці крові бугайців, яким згодовували кормову добавку «Метісевіт», знизилася на 20 %, а у тварин, яким вводили ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил» – на 24,4 %. При цьому активність АсАТ у сироватці крові бугайців другої і третьої дослідних груп на 15 добу досліду відповідно знизилася на 10,9 і 14,9 % відносно контрольної групи.

Застосування кормової добавки «Метісевіт» та ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» бугайцям за кадмієвого навантаження спричиняло стимулювальний вплив на активність ензимів системи антиоксидантного захисту. Про що свідчать підвищення активності глутатіонпероксидази, глутатіонредукти, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та каталази у крові тварин дослідних груп стосовно контрольної. Підвищення вказаних ензимів у крові бугайців зумовлене згодовуванням кормової добавки «Метісевіт», яка містить два сильні антиоксиданти: Селен та вітамін Е. Застосування ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» сприяло вірогіднішому підвищенню активності ензимів глутатіонової системи антиоксидантного захисту, що можна пояснити впливом розторопші плямистої, яка входить до складу даного препарату.

Разом з цим застосування бугайцям на тлі кадмієвого навантаження кормової добавки «Метісевіт» та ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» викликало підвищення неензимної ланки системи антиоксидантного захисту, про що свідчить збільшення у крові рівня вітамінів А і Е.

Отже, як показали результати проведених досліджень, комплексне застосування кормової добавки «Метісевіт» і ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» більшою мірою впливали на антиоксидантний потенціал організму бугайців, ніж застосування тільки кормової добавки. Дані зміни в організмі бугайців пов'язані з комплексною дією як складників кормової добавки, так і ліпосомального препарату.

Згодовування кормової добавки «Метісевіт» бугайцям за кадмієвого навантаження спричиняло нормалізуючий вплив на імунну функцію організму. Про що вказує збільшення кількості загальних Т-лімфоцитів у

крові бугайців першої і другої дослідних груп на 3,28 і 5,69 %, активних Т-лімфоцитів – 3,79 і 5,2 %, Т-хелперів – 3,34 і 4,98 %, та В-лімфоцитів – 1,69 і 2,44 % відповідно.

При дослідженні показників неспецифічної резистентності організму, зокрема клітинної ланки, у крові бугайців, яким згодовували кормову добавку і застосовували ліпосомальний препарат зафіксовано підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів крові і зростання фагоцитарного індексу.

Позитивний вплив застосування кормової добавки «Метісевіт» та ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» встановлено і на гуморальну ланку природнього захисту організму бугайців за умов кадмієвого навантаження. Про що вказує зростання БАСК – на 6,2 і 8,9 % ($P < 0,001$), ЛАСК – 2,1 і 4,2 % ($P < 0,05-0,001$).

Дослідження показали, що сумісне застосування кормової добавки «Метісевіт» та ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» більшою мірою впливає на відновлення імунного й антиоксидантного потенціалу у тварин за кадмієвого навантаження, ніж згодовування тільки кормової добавки «Метісевіт». Кормова добавка «Метісевіт» і ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил» доповнюють призначену терапію і за умов сумісного застосування при кадмієвій інтоксикації проявляють високу лікувальну ефективність. Також варто зазначити високу ефективність використання препарату у ліпосомальній формі. Оскільки ліпосомальна форма ліпоінтерсилу проявляє більш виражену і тривалу дію.

Експериментально доведено коригувальний вплив кормової добавки «Метісевіт» та ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» на кисень-транспортну функцію крові, стан антиоксидантної та імунної систем, функціональний стан печінки молодняка великої рогатої худоби за умов тривалого надходження Кадмію.

На основі отриманих результатів експериментальних досліджень можна стверджувати, що кормова добавка «Метісевіт» та ліпосомальний

препарат «Ліпоінтерсил» за хронічного кадмієвого токсикозу бугайців, нормалізують морфологічні і біохімічні показники крові.

На основі одержаних результатів розроблено технічні умови України 21.2-00492990-020:2019. Препарат «Ліпоітерсил» затвержені ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок від 03.04.2019.

Наукову новизну досліджень і практичну значимість підтверджено патентом України на корисну модель № 118444, «Спосіб корекції морфологічних показників крові бугайців за кадмієвого навантаження», МПК (2017.01) и 2017 01622, заявл. 20.02.2017; опубл. 10.08.2017; Бюл. № 15.

Результати дисертаційної роботи використовується в освітньому процесі та науково-дослідній роботі студентів спеціальності 211 «Ветеринарна медицина» споріднених закладів вищої освіти України.

Ключові слова: фармакологія, токсикологія, молодняк великої рогатої худоби, лабораторні тварин, Кадмій, токсикоз, імунна система, ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил», кормова добавка «Метісевіт».

ANNOTATION

Lavryshyn Yu. Yu. Pharmacocorrection of the immune system of young cattle under cadmium load. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of the educational and scientific degree of the doctor of philosophy of the field of knowledge 21 «Veterinary medicine» on a specialty 211 «Veterinary medicine». – Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, 2020.

The dissertation is devoted to the study of the immunological potential of the body of young cattle under conditions of cadmium loading and the action of corrective factors. The conducted research made it possible to study in more depth the effect of Cadmium on the body of animals and to make appropriate additions to

the disclosure of the mechanisms of chronic toxicosis in animals, taking into account the state of the immune system.

Comprehensive assessment of morphological and biochemical parameters of animal blood, protective systems of the body allows to comprehensively assess the degree of damage to the body of young cattle with Cadmium and choose ways to correct the immune system in the presence of animal feed toxicant in quantities exceeding the daily allowance.

In the blood of bulls with experimental chronic cadmium toxicosis, a probable decrease in the number of erythrocytes by 18.4 %, hemoglobin level – by 14.1 %, hematocrit – by 12.1 %, as well as an increase in the number of leukocytes by 11.9 %. In sick animals, a violation of the protein-synthesizing function of the liver (decrease in the level of total protein by 9.0 %, albumin – by 16.5 %, increase in the content of globulins – by 2.6 %) and liver function (increase in ALT activity – by 37.7 %, AST – at 25.1 %). In addition, a decrease in the activity of cytochrome oxidase and succinate dehydrogenase as marker enzymes used to assess energy metabolism and the course of hypoxia in animals with various negative factors.

With the development of chronic cadmium toxicosis in bulls suppressed their antioxidant status, which reduces the enzyme link (glutathione peroxidase activity decreased by 22.6 %, glutathione reductase – by 22.5 %, glucose-6-phosphate dehydrogenase – by 24.3 %, catala by 17.8 %) and non-enzymatic link (the level of vitamin E and A decreased by 32.6 and 22.5 %) of the antioxidant defense system.

Feeding bulls with cadmium chloride feed at a dose of 0.04 m/kg body weight contributed to the suppression of the immune system, as indicated by a decrease in cellular, humoral and nonspecific immunity in bulls under cadmium load. In the blood of animals there was a decrease in phagocytic activity of neutrophils by 5.4 %, phagocytic index – by 18.2 %, BASK and LASK – by 8.5 and 3.3 %, the number of T lymphocytes (decrease in total by 3.53 %, active – by 4.39 %, T-helpers – by 4.19 % and an increase in T-suppressors by 2.48 %), a

decrease in the number of B-lymphocytes by 2.03 %, the level of immunoglobulins – by 15.9 % and increase level of the CEC by 13.4 %.

A new liposomal drug «Lipointersyl», made on the basis of interferon and milk thistle, has been developed. For the first time, its pharmaco-toxicological evaluation was performed on laboratory animals and young cattle.

The parameters of acute and chronic toxicity, as well as the cumulative properties of the liposomal drug «Lipointersyl» for intragastric and intramuscular use.

In determining the parameters of acute toxicity in laboratory animals, the liposomal drug «Lipointersyl» belongs to the IV class of toxicity, namely to low-toxic compounds. The DL_{50} of the liposomal drug by intragastric and intramuscular administration to white rats is 5166.66 and 5833.33 mg/kg body weight, respectively. The accumulation coefficient of the drug «Lipointersyl» was more than 8.31 units, which indicates a weak cumulative properties.

When establishing the subacute toxicity of the drug «Lipointersyl» it was found that the administration to experimental animals of this drug in doses of 1/50 and 1/100 DL_{50} for 28 days does not cause visible clinical signs of intoxication, and the studied hematological and biochemical parameters do not exceed the control animals.

With the introduction of the drug «Lipointersyl» at a dose of 1/20 DL_{50} found an increase in lung mass by 12.7 %, liver – by 27.2 % ($P < 0.01$), heart – by 9.4 %, spleen – by 6.8 % relative to the control group of rats. In the study of morphological parameters of the blood of rats of this group, there was a tendency to decrease the level of hemoglobin by 9.1 %, the number of erythrocytes by 9.7 % and a probable increase in the number of leukocytes by 32.7 % ($P < 0.05$). The study of the leukocyte profile revealed a probable decrease in eosinophils by 0.79 %, ($P < 0.01$) lymphocytes – by 2.6 % ($P < 0.05$).

The expediency of using the liposomal drug «Lipointersyl» and feed additive «Metisevit» for bulls under cadmium loading has been scientifically substantiated and experimentally confirmed. The corrective effect of Metisevit feed

supplement and Liposomersyl liposomal drug on blood oxygen-transport function, state of antioxidant and immune systems, functional state of liver of young cattle under conditions of long-term intake of Cadmium was experimentally proved.

Based on the results of our experimental studies, it can be argued that the feed additive «Metisevit» and liposomal drug «Lipointersyl» in chronic cadmium toxicosis of bulls, normalize the morphological and biochemical parameters of the blood.

The use of the feed additive Metisevit and the liposomal drug Lipointersyl in bulls under cadmium loading led to an improvement in protein metabolism, including an increase in total protein, albumin fraction and recovery of albumin-globulin ratio.

When feeding the feed additive «Metisevit» and the use of liposomal drug «Lipointersyl» in young cattle, under conditions of cadmium loading, the activity of AST and ALT in the serum of experimental bulls decreased. It was found that on the 20th day of the experiment, the activity of ALT in the serum of bulls fed the feed additive «Metisevit» decreased by 20 %, and in the experimental group of animals injected with liposomal drug «Lipointersyl» decreased by 24.4 %. The activity of AST in the serum of bulls of the second and third experimental groups on the 15th day of the experiment decreased by 10.9 and 14.9 % relative to the control group of animals.

The use of the feed additive Metisevit and the liposomal drug Lipointersyl in bulls under cadmium load helped to increase the antioxidant status of their body throughout the experiment, as indicated by increased activity of glutathione peroxidase, glutathione reductases, glucose-6-phosphide. The increase in these enzymes in the blood of bulls is due to the feeding of the feed additive «Metisevit», which contains two strong antioxidants: selenium and vitamin E.

The use of liposomal drug «Lipointersyl» contributed to a more likely increase in the activity of enzymes of the glutathione system of antioxidant protection due to milk thistle, which is part of this drug.

In addition, the use of feed additive «Metisevit» and liposomal drug

«Lipointersyl» for bulls, which are under conditions of cadmium loading, helped to increase the non-enzymatic system of antioxidant protection, namely vitamins A and E.

Therefore, the complex use of the feed additive «Metisevit» and the liposomal drug «Lipointersyl» contributed to a better activation of the antioxidant status of the body of bulls than the use of only the feed additive. These changes in the body of bulls are associated with the complex action of both the components of the feed additive and liposomal preparation.

Feeding Metisevit feed to bulls under a cadmium load helped to increase their immune status. Namely, it had a positive effect on the stimulation of T- and B-cell immunity in animals and increase the body's ability to actively synthesize protective antibodies, as indicated by an increase in total T-lymphocytes in the blood of bulls of experimental groups by 3.28 and 5.69 %, active T -lymphocytes – 3.79 and 5.2 %, T-helpers – 3.34 and 4.98 %, and B-lymphocytes – 1.69 and 2.44 %, respectively.

In the study of the phagocytic index in bulls fed a feed additive and used a liposomal preparation, an increase in the blood of bulls in both experimental groups was found starting from the 10th day of the experiment. On the 30th day of the experiment, the phagocytic index of blood of bulls of the third experimental group was the highest in comparison with the control and the second experimental group. On days 20 and 30 of the experiment, the phagocytic activity of neutrophils in the blood of bulls of the second experimental group increased by 4.7 and 3.5 %. With the additional use of the liposomal drug «Lipointersyl» bulls of the third experimental group found a more likely increase in their phagocytic activity compared with the second experimental group.

The positive effect of the use of feed additive «Metisevit» and liposomal drug «Lipointersyl» was found on the humoral part of the immunity of bulls under cadmium loading, as indicated by the growth of BASK – by 6.2 and 8.9 % ($P < 0.001$), LASK – 2.1 and 4.2 % ($P < 0.05-0.001$).

Additional use of the liposomal drug «Lipointersyl» in bulls under cadmium

load contributed to a more likely increase in antioxidant and immune systems compared to bulls, which were fed only a feed additive «Metisevit». Feed supplement «Metisevit» and liposomal drug «Lipointersyl» complement the prescribed therapy and under the conditions of combined use in cadmium intoxication show high therapeutic efficacy. It is also worth noting the effectiveness of the drug in liposomal form. Because the liposomal form of lipointersil has a more pronounced and long-lasting effect.

Based on the obtained results, the technical conditions of Ukraine 21.2-00492990-020: 2019 were developed. The drug «Lipoitersyl» is approved by SSRCI of veterinary drugs and feed additives as of 27.12.2019.

The scientific novelty of research and practical significance is confirmed by the patent of Ukraine for a utility model № 118444, «Method of correction of morphological parameters of the blood of bulls under cadmium loading», IPC (2017.01) and 2017 01622, application. 20.02.2017; publ. 10.08.2017; Bull. № 15.

The results of the dissertation are used in the educational process and research work of students majoring in 211 «Veterinary Medicine» related institutions of higher education in Ukraine.

Key words: pharmacology, toxicology, young cattle, laboratory animals, Cadmium, toxicosis, immune system, liposomal drug "Lipointersyl", feed additive «Metisevit».

Список публікацій здобувача

Статті у фахових наукових виданнях України:

1. **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 тварин. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького. Серія Ветеринарні науки.* – 2016. – Т. 18. – № 2 (66). – С. 100–111. (Здобувач зібрала та опрацювала літературу за темою статті).

2. Gutyj B., Lavryshyn Y., Binkevych V., Binkevych O., Paladischuk O., Strons'kyj J., Hariv I. Influence of «Metisevit» on the activity of enzyme and nonenzyme link of antioxidant protection under the bull's body cadmium loading. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія Ветеринарні науки.* – 2016. – Т. 18. – № 2 (66). – С. 52–58. (Здобувач провела дослідження та підготувала статтю до публікації).

3. Лавришин Ю. Ю., Гутий Б. В., Паладійчук О. Р., Віщур В. Я. Морфологічні показники крові бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія Ветеринарні науки.* – 2018. – Т. 20, № 88. – С. 108–114. (Здобувач брала участь у проведенні досліджень, аналізі отриманих результатів та написанні статті).

4. Лавришин Ю. Ю., Гутий Б. В. (2019). 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. – В. 20, № 2. – С. 317–324. (Здобувач провела дослідження та підготувала статтю до публікації).

5. Лавришин Ю. Ю., Гутий Б. В. Протеїнсинтезувальна функція печінки бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія Ветеринарні науки.* – 2019. – Т. 21, № 94. – С. 92–96. (Здобувач провела дослідження та підготувала статтю до публікації).

6. Лавришин Ю. Ю., Гутий Б. В., Пазюк І. С., Левківська Н. Д., Романович М. С., Драч М. П., Лісняк О. І. Вплив кадмієвого навантаження на активність ензимної ланки глутатіонової системи організму бугайців. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної*

медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія Ветеринарні науки. – 2019. – Т. 21, № 95. – С. 107–111. (Здобувач брала участь у проведенні досліджень, аналізі отриманих результатів та написанні статті).

7. **Lavryshyn Y. Y., Gutyj B. V., Leskiv K. Y., Hariv I. I., Yevtukh L. H., Shnaider V. L.** (2020). Influence of cadmium on the cellular part of the immune system of young cattle. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*. – Vol. 3, № 2. – P. 47–52. (Здобувач провела дослідження та підготувала статтю до публікації).

8. **Лавришин Ю. Ю.,** Гутий Б. В. Імунний статус організму бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу. *Вісник ПДАА*. 2020. № 2. С. 244–251. (Здобувач брала участь у проведенні досліджень, аналізі отриманих результатів та написанні статті).

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

9. **Lavryshyn Yu.Yu., Gutyj B.V., Paladiychuk O.R.** Influence of metisevit and lipointersil on morphological indices of bull blood under cadmium loading. *Colloquium-journal*, 2020, №18 (70), 10–14. (Здобувач провела дослідження та підготувала статтю до публікації).

Статті у журналах, які індексуються у наукометричній базі Web of science

10. Gutyj B., Stybel V., Darmohray L., **Lavryshyn Y.,** Turko I., Nachak 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. (Здобувач провела дослідження та підготувала статтю до публікації).

Патенти України на корисну модель:

11. Гутий Б. В., **Лавришин Ю. Ю.,** Паладійчук О. Р. Спосіб корекції

морфологічних показників крові бугайців за кадмієвого навантаження. Пат. № 118444, Україна: МПК (2017.01) и 2017 01622, заявл. 20.02.2017; опубл. 10.08.2017; Бюл. № 15. 9 с. (*Здобувач експериментально обґрунтувала спосіб корекції морфологічних показників крові бугайців за кадмієвого навантаження та підготувала матеріал для патенту*).

Наявність завершеної наукової розробки – технічні умови

12. Гутий Б. В., **Лавришин Ю. Ю.**, Курилас Л. В. (2019). Технічні умови України ТУ У 21.2–00492990-020:2019. Препарат «Ліпоінтерсил». Затверджені ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок від 03.04.2019. (*Дисертантка брала участь у проведенні дослідів, оформленні технічних умов*).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

Тези наукових доповідей:

13. **Лавришин Ю. Ю.**, Гутий Б. В., Паладійчук О. Р. Вплив кадмієвого навантаження на активність амінотрансфераз сироватки крові бугайців. *Матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні аспекти біології тварин, ветеринарної медицини та ветеринарно-санітарної експертизи»* 1–2 червня 2017 р. Дніпро. – 2017. – С. 169–170. (*Здобувач брала участь у проведенні досліджень, аналізі результатів та підготовці тез до друку*).

14. **Лавришин Ю. Ю.**, Гутий Б. В. Прооксидантно-антиоксидантний баланс організму молодняка великої рогатої худоби за кадмієвого навантаження. *Матеріали XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Молоді вчені у вирішенні Актуальних проблем біології, тваринництва та ветеринарної медицини»*, присвяченої доктору біологічних наук, професору Головачу Василю Миколайовичу. 8–9 грудня 2017 р. *Біологія тварин*. Львів, 2017. Т. 19, № 4. С. 123. (*Здобувачка брала участь у проведенні досліджень, аналізі результатів та підготовці тез до*

друку).

15. **Лавришин Ю. Ю.,** Гутий Б. В., Гуфрій Д.Ф. Морфологічні показники крові бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні проблеми сучасної біології, тваринництва та ветеринарної медицини» 4–5 жовтня 2018 р. *Біологія тварин*. Львів, 2018. Т. 20, № 3. С. 133. (Здобувачка брала участь у проведенні досліджень, аналізі результатів та підготовці тез до друку).

ЗМІСТ

	стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	19
ВСТУП	21
ОСНОВНА ЧАСТИНА	
1. РОЗДІЛ 1	
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	26
1.1 Поширення Кадмію в навколишньому середовищі та джерела його надходження до організму тварин	26
1.2 Імунодефіцитні стани організму тварин	31
1.3 Використання препаратів у ліпосомальній формі у ветеринарній медицині	37
Висновок до розділу 1	48
2. РОЗДІЛ 2	
ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	50
2.1 Схема проведення досліджень	50
2.2 Методи досліджень	55
3. РОЗДІЛ 3	
РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	58
3.1 Морфологічні показники крові бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу	58
3.2 Активність ензимів крові бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу	65
3.3 Протеїнсинтезувальна функція печінки бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу	75
3.4 Рівень вітамінів у крові бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу	79

3.5	Імунний статус організму бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу	82
3.6	Визначення параметрів гострої токсичності препарату «Ліпоінтерсил»	93
3.7	Кумулятивність препарату «Ліпоінтерсил»	96
3.8	Визначення параметрів токсичності препарату «Ліпоінтерсил» в підгострому досліді	99
3.9	Вплив метісевіту та ліпоінтерсилу на морфологічні показники крові бугайців за кадмієвого навантаження	104
3.10	Вплив метісевіту та ліпоінтерсилу на активність ензимів крові бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу	111
3.11	Вплив метісевіту та ліпоінтерсилу на протеїнсинтезувальну функцію печінки бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу	123
3.12.	Вплив метісевіту та ліпоінтерсилу на рівень вітамінів у крові бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу	127
3.13.	Вплив метісевіту та ліпоінтерсилу на імунний статус організму бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу	129
3.14	Висновки до розділу 3	144
4	РОЗДІЛ 4	
	АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	146
	ВИСНОВКИ	166
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	169
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ	170
	ДОДАТКИ	204

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

Г-6-ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа (К.Ф.1.1.1.49.)

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)

ЛАСК – лізоцимна активність сироватки крові

ЛДГ – лактатдегідрогеназа (К.Ф. 1.1.2.3.)

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

ЛФ – лужна фосфатаза (К.Ф. 3.1.3.1)

МДГ – малатдегідрогеназа (К.Ф. 1.1.1.37.)

ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів

САЗ – система антиоксидантного захисту

СДГ – сукцинатдегідрогеназа (К.Ф. 1.3.99.3.)

СОУ – ступінь небезпечності хімічних речовин

ТУ У – технічні умови України

ФА – фагоцитарна активність нейтрофілів

ФІ – фагоцитарний індекс

ФЧ – фагоцитарне число

ЦХО – цитохромоксидаза (К.Ф. 1.9.3.1.)

GSH – глутатіон

GSHG – глутатіон окиснений

NADPH – нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат відновлений

NAD – нікотинамідаденіндинуклеотид

ВСТУП

У зв'язку з погіршенням загального екологічного стану біосфери в цілому, велику зацікавленість викликає той факт, що більшість хвороб сільськогосподарських тварин прямо чи опосередковано пов'язано зі станом навколишнього середовища, який є або причиною виникнення захворювань, або сприяє їх розвитку.

Серед техногенних забруднюючих речовин серйозну небезпеку становлять важкі метали [1, 12]. Особливої уваги заслуговують сполуки Кадмію, оскільки цей елемент належить до першого класу екологічної небезпеки [8]. В організм тварин Кадмій, потрапляє в основному через корми (аліментарний) та повітря (інгаляційний) [13]. Перший шлях надходження елемента в організм великої рогатої худоби вважають основним. Спектр токсичних ефектів Кадмію є досить широким та залежить від експозиції. Особливістю біологічної дії Кадмію є його здатність негативно впливати на організм тварин за тривалого впливу низьких рівнів забруднення у зв'язку з високим коефіцієнтом біологічної кумуляції [29, 35, 120]. Токсичність сполук Кадмію залежить від типу та розчинності, а також від виду, віку, статі тварини та загального стану організму у даний момент [30].

За даними літератури більшість досліджень із вивчення токсичної дії Кадмію виконані на лабораторних тваринах та птиці [38]. Низка досліджень присвячена з'ясуванню впливу Кадмію на систему антиоксидантного захисту та інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів у корів та бугайців [42-46]. Проведені в останні роки дослідження вказують про тісний зв'язок між активністю антиоксидантної та імунної систем в організмі тварин за різних негативних чинників [45, 114, 117, 118].

Оскільки імунній системі належить ключова роль у адаптивних механізмах гомеостазу, вивчення основних біохімічних та імунологічних особливостей формування імунної відповіді в організмі молодняка великої

рогатої худоби за кадмієвого навантаження є актуальною проблемою. З'ясування механізму впливу Кадмію на організм молодняка великої рогатої худоби, з комплексним дослідженням його впливу на імунну систему проводяться вперше, що вказує про їх новизну. Також важливим є з'ясування можливості попередження й корекції зумовлених Кадмієм метаболічних порушень в організмі, в тому числі захисних систем організму.

У зв'язку з цим, науково-практичне зацікавлення становить створення препаратів у формі ліпосомальної емульсії на основі інтерферону та розторопші плямистої для підвищення імунного потенціалу та антиоксидантного захисту бугайців за кадмієвого токсикозу. Проведення досліджень у такому напрямку є актуальним і на часі та мають значну перспективу.

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

Мета і завдання досліджень. Мета роботи полягала у з'яванні біохімічних та імунологічних особливостей гомеостазу в організмі бугайців за кадмієвого токсикозу та впливу кормової добавки «Метісевіт» і ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил».

Для досягнення мети було поставлено такі завдання:

- визначити морфологічні, біохімічні та імунологічні показники крові бугайців за кадмієвого токсикозу;
- дослідити вплив кормової добавки «Метісевіт» на морфологічні показники крові, функціональний стан печінки, активність імунного й антиоксидантного захисту у бугайців за кадмієвого навантаження;

- у дослідях на лабораторних тваринах визначити параметри гострої і підгострої токсичності новоствореного ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил»;
- вивчити ступінь кумуляції та побічної дії препарату «Ліпоінтерсил»;
- дослідити вплив ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» на морфологічний склад крові, функціональний стан печінки, активність клітинної і гуморальної ланок імунної відповіді й антиоксидантний потенціал організму у бугайців за кадмієвого навантаження;
- розробити та затвердити технічні умови на ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил».

Об'єкт досліджень – експериментальний кадмієвий токсикоз у бугайців, ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил», кормова добавка «Метісевіт» їх безпечність та ефективність застосування у практиці ветеринарної медицини.

Предмет досліджень – морфологічні, біохімічні показники крові та клінічні показники за кадмієвого токсикозу у бугайців.

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

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі вперше проведено порівняльний аналіз і вивчено гематологічний профіль, стан клітинної і гуморальної ланок імунітету, клінічні показники й активність системи антиоксидантного захисту та функціональний стан печінки у бугайців за кадмієвого токсикозу та дії досліджуваних коригуючих чинників. Розроблено новий ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил», виготовлений на основі інтерферону та розторопші плямистої. Уперше проведено його фармакотоксикологічну оцінку на лабораторних тваринах та молодняку великої рогатої худоби. Встановлено параметри гострої та хронічної токсичності, а

також кумулятивні властивості ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» за внутрішньошлункового і внутрішньом'язового їх введення. Науково обґрунтовано і експериментально підтверджено доцільність застосування ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» та кормової добавки «Метісевіт» бугайцям за розвитку кадмієвого токсикозу. Експериментально доведено коригувальний вплив кормової добавки «Метісевіт» та ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» на кисень-транспортну функцію крові, стан антиоксидантної та імунної систем, функціональний стан печінки молодняка великої рогатої худоби за умов тривалого надходження Кадмію.

Наукову новизну досліджень і практичну значимість підтверджено патентом України на корисну модель № 118444, «Спосіб корекції морфологічних показників крові бугайців за кадмієвого навантаження», МПК (2017.01) u 2017 01622, заявл. 20.02.2017; опубл. 10.08.2017; Бюл. № 15.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено новий комплексний препарат у формі ліпосомальної емульсії «Ліпоінтерсил» та затверджено Технічні умови України. Теоретично обґрунтовано і практично доведено, що згодовування з кормом метісевіту та застосування ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» бугайцям за кадмієвого навантаження сприяє швидкому відновленню функціонального стану печінки, імунобіологічної, антиоксидантної та гемопоетичної функцій.

Результати досліджень значно розширюють існуючі уявлення щодо впливу Кадмію на стан захисних систем у молодняка великої рогатої худоби. Матеріали дисертаційної роботи використовуються в освітньому процесі та науково-дослідницькій роботі студентів спеціальностей 211 «Ветеринарна медицина» та слухачів післядипломної освіти Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького.

Особистий внесок здобувача. Дисертантка здійснила пошук і аналіз літератури за темою дисертаційної роботи, особисто провела увесь обсяг наукових досліджень та виконала статистичну обробку отриманих показників. Спільно з науковим керівником визначено мету і завдання

дисертаційної роботи, а також проведено аналіз одержаних результатів та формулювання висновків.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались, обговорювались та отримали позитивну оцінку на щорічних звітах Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького у 2016–2020 рр.; на XVII Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Молоді вчені у вирішенні актуальних проблем біології, тваринництва та ветеринарної медицини», присвячена 100-річчю від дня народження доктора біологічних наук Третевича Володимира Івановича (6–7 грудня 2018, Львів); II Міжнародній науково-практичній конференції викладачів і студентів «Актуальні аспекти біології тварин, ветеринарної медицини та ветеринарно-санітарної експертизи» (1–2 червня 2017, м. Дніпро), Всеукраїнська наукова конференція «Сучасні методи діагностики, лікування та профілактика у ветеринарній медицині» (29-30 жовтня 2018, Львів), VIII міжнародна науково-практична конференція «Ветеринарні препарати: розробка, контроль якості та застосування» (1–4 жовтня 2019, Львів).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових праць, у тому числі 8 статей у наукових фахових виданнях України, 1 стаття у виданні, включені до міжнародної наукометричної бази Web of science, 1 стаття у періодичних наукових виданнях інших держав, які входять до складу Європейського Союзу, 1 патент на корисну модель, 1 технічні умови та 3 тези наукових доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, результатів експериментальних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, пропозицій виробництву, списку використаних джерел (290 найменувань, у тому числі 113 латиницею). Робота викладена на 215 сторінках комп'ютерного тексту, містить 77 таблиць, 1 рисунок.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Поширення Кадмію в навколишньому середовищі та джерела його надходження до організму тварин

Антропогенне забруднення Кадмієм навколишнє середовище втричі перевищує природні джерела його надходження [1, 32, 182, 194, 290]. Основними джерелами потрапляння Кадмію в екосистеми є осади промислових і побутових стічних вод, промислові викиди, застосування фосфорних мінеральних добрив, вапнякових матеріалів, та викиди автотранспорту. Приблизно 80 % антропогенних викидів Кадмію пов'язані з виробництвом Купруму, Плюмбуму, Цинку і Кадмію [191]; біля 45 % загального забруднення цим елементом припадає на виплавку Кадмію з руд; 52 % Кадмію надходить в атмосферу внаслідок спалювання чи переробки виробів, що його вміщують. Значні кількості токсиканту можуть потрапляти у ґрунт при внесенні мінеральних добрив: вміст якого у фосфорних добривах, може коливатись від 0,76-0,77 г/т P₂O₅ (Росія) до 43-49 г/т P₂O₅ (Марокко) і навіть досягати 176-218 г/т P₂O₅ (Туніс) [12].

Широке застосування Кадмію у багатьох галузях, як от кольорова металургія, виробництво сплавів, металокераміки, полімерів, пігментів для скла, фарфору, гальванічних покриттів, тощо, зумовило біоконцентрацію Кадмію в компонентах екосистем, в тому числі в ґрунтах та рослинах, подальше надходження елемента в організм тварин [58].

У літосфері Кадмій тісно зв'язаний із сполуками Цинку, до якого подібний за фізичними і хімічними властивостями. Цинкові руди є основним промисловим джерелом Кадмію, а співвідношення між вмістом Кадмію і Цинку в них знаходиться в межах 1:100 – 1:1000 [52]. Виявляється Кадмій

також і в свинцевій руді. З природних порід найбільшим вмістом кадмію характеризуються базальт (0,19-0,22 мг/кг), сланці (0,30 мг/кг), граніт (0,10 мг/кг) [53].

Негативним наслідком антропогенної трансформації довкілля є значне зростання рівнів вмісту важких металів у його компонентах, зокрема, в ґрунтах і рослинах, серед яких Кадмій визнаний одним з найбільш небезпечних поллютантів [214, 287, 284, 289]. Забруднення ґрунту Кадмієм має незворотний характер, тому його надходження навіть у незначних кількостях протягом тривалого часу призводить до накопичення в ґрунті та міграції в системі «ґрунт – рослина – рослинницька продукція – організм тварин» [12, 74].

Суттєве значення в іммобілізації Кадмію має якісний склад гумусу. Відомо, що найліпше Кадмій акумулюють гідроксиди, тому в сорбованій на гідроксидах формі знаходиться значна кількість даного металу. Також варто зазначити, що у ґрунтах техногенно забруднених територій під впливом підприємств кольорової металургії підвищується вміст рухомих форм Кадмію порівняно з ґрунтами «умовно чистих» територій, що є одним з критеріїв визначення зон екологічного ризику [176, 199].

Кадмій, який потрапив у ґрунт, присутній у ньому, головним чином, у доступному для рослин стані [155]. Рухома форма Кадмію зумовлює порівняно високу міграційну його здатність в ландшафті та призводить до підвищеної забрудненості потоку речовин, що надходять із ґрунту в рослини [116, 196].

Аналіз експериментальних даних В. М. Гришко та Т. А. Демура дозволяє стверджувати, що Кадмій поглинається і акумулюється в кореневій системі проростків, а потім транспортується до листків. Найбільш інтенсивне поглинання Кадмію коренями відбувається в перші 7 год стресового впливу, тоді як у листках проростків – лише на 7-му год експозиції. Також варто відзначити, що поглинання Кадмію є функцією часу і має двофазний характер [35, 213].

Заходи щодо зниження рухливості Кадмію в ґрунті й зниження його нагромадження в рослинній продукції, повинні базуватися перш за все на обліку рівня забруднення території й фізико-хімічних властивостях ґрунтів, типу сільськогосподарського використання агроєкосистеми, відповідному підбору культур, сівозміни [63, 154].

Суттєвий вплив на проникнення Кадмію в рослини має рН ґрунту. Воно більше на кислих ґрунтах і зменшується з підвищенням рН, що зумовлене зниженням розчинності кадмію в ґрунтовому розчині і доступності для рослин. Тому вапнування кислих ґрунтів знижує вміст доступного для рослини Кадмію [143].

Висока токсичність Кадмію зумовлена його здатністю проникати в організм тварин і кумулюватися в ньому навіть при низьких його концентраціях [13, 31, 39, 188]. При потраплянні Кадмію в організм тварин через корми та воду, він після абсорбції біологічними поверхнями та біотранспорту через мембранні структури надходить у кров, де зв'язується з еритроцитами, сироватковими альбумінами та білками – специфічними транспортерами йонів металів [47, 102, 117, 179, 203].

Кадмій володіє високим ступенем депонування в нирках та печінці, що відповідно зумовлює порушення структури та функцій даних органів [165, 192, 193, 195, 220, 229]. Кадмій токсично впливає і на функцію щитоподібної залози. Він зменшує вміст тироксину в крові тварин [48, 204], порушує діяльність наднирників, гіпофізу та внутрішніх органів [58, 121, 216, 255, 256]. Також варто зазначити, що Кадмій негативно впливає на трансмембранну передачу гормональних сигналів у клітині [238, 251, 252, 276]. Також він гальмує процеси росту клітини, зупиняє клітинний цикл, що відкриває шлях до апоптозу: в низьких дозах пригнічує мітози клітин [50, 128, 232, 275]

При аналізі літературних джерел як вітчизняних, так і зарубіжних науковців токсична дія Кадмію на організм тварин полягає таким чином [61, 183, 184, 208, 264, 271]:

- дія на специфічні рецептори до йонів Ca та Mg; внутрішньоклітинні рецептори до Ca на мітохондріях, ендоплазматичний ретикулум [208];
- вплив на активність ензимів (конкурентне інгібування або алостерична активація металоензимів) [153, 265];
- впливає на активність гормонів [211, 269];
- вплив на металотіонеїни, які синтезуються в моноклеарних клітинах ретикулоендотеліальної системи організму [166, 231, 249];
- фізико-хімічний вплив на мембрани, в тому числі і на їх напівпроникні властивості до різних біологічних субстратів, їх пошкодження через активацію процесів пероксидного окиснення ліпідів та посиленого утворення вільних радикалів [64, 180, 230, 247].

Згідно досліджень Матолінець О. М. встановлено токсичний вплив Кадмію на організм лабораторних тварин [114]. Оскільки Кадмій є тіоловою отрутою з вираженою мембранолітичною дією, встановлено зменшення вмісту SH-груп у печінці щурів, який є наслідком зв'язування Кадмію із цими групами протеїнів [250]. За цих умов відбувається окиснення SH-груп та утворення металотіонеїнів, дія яких спрямована на зменшення токсичного впливу Кадмію [114]. Також варто зазначити, що частина SH-груп витрачається на знешкодження пероксирадикалів, що посилено утворюються під впливом ксенобіотика [78, 270]. Внаслідок руйнування плазматичних мембран гепатоцитів під дією Кадмію та виходу частини каталази із печінки в кров, було встановлено підвищення її активності [212]. Активність глутатіонредуктази, яка пов'язана з відновленням глутатіону та глутатіонпероксидазою в єдину функціональну систему, під впливом Кадмію протягом експерименту була знижена, що узгоджується із зменшенням вмісту SH-груп у крові і печінці тварин [114, 118, 262, 263].

Головко Л. Л. досліджуючи стан захисних систем організму білих щурів-самців за умов токсичної дії Кадмію, відзначає істотне зниження активності ензимів глутатіонової системи та церулоплазміну. В цьому дослідженні зафіксовано достовірне зростання еритроцитарного індексу

інтоксикації та вмісту молекул середньої маси, які утворюються в процесі пошкодження білків, пептидів та нуклеотидів [29].

Додавання Кадмію у вигляді сірчаної солі до інкубаційного середовища з вмістом рубця негативно впливає на досліджувані показники життєдіяльності мікроорганізмів. Зокрема, виявлено вірогідно нижче, порівняно до контролю, рН (на 4,5 %), нижчу целюлозолітичну, амілолітичну і протеолітичну активність відповідно на 20,3, 47,1 і 46,3 %. Також встановлено меншу кількість аміаку на 22,9 %. При цьому встановлено зменшення вмісту продуктів розщеплення вуглеводів – коротколанцюгових жирних кислот на 21,2 % [129].

Визначальним компонентом токсичної дії ряду Кадмію є пригнічення функціонального стану мітохондрій, що призводить до виснаження енергетичних ресурсів та відповідного порушення ряду життєво важливих процесів. Кадмій, проникаючи в клітини, взаємодіє з меркаптогрупами, що відіграють важливу роль у ензимних системах енергозабезпечення. Цей метал, зв'язуючись з фосфоліпідами і нуклеїновими кислотами, роз'єднує процес окиснювального фосфорильовання [89, 159, 217, 273, 285].

Наведенні дані Пришляк А. М. та співавторів вказують про токсичну дію Кадмію на організм тварин, яка проявляється у структурній перебудові шлуночків серця під впливом токсиканту та суттєвого зростання ентропії, відносної ентропії та вираженого зменшення надмірності. Варто також зауважити, що виражене збільшення ентропії та відносної ентропії вказує про нестабільність та дезорганізацію досліджуваної структурно-функціональної системи (лівий, правий шлуночки). Виявлене суттєве зниження надмірності у правому та лівому шлуночках серця вказує на те, що при дії на організм дослідних тварин Кадмію не тільки ушкоджуються кардіоміоцити, строма і судини лівого та правого шлуночків серця, але істотно знижуються їх резерви адаптації [139].

При надходженні Кадмію до організму тварин характерним є розвиток гемічної гіпоксії, у результаті чого порушується процес перенесення кисню

кров'ю, а також знижується рівень гемоглобіну в ній. Кадмій у реакції з оксигемоглобіном посилює гіперпродукцію активних форм кисню, які у свою чергу пошкоджують біологічні системи та проявляють виражену цитотоксичну дію, ініціюючи процеси пероксидного окиснення ліпідів [51, 170, 218, 219].

Кадмій відноситься до імунотоксикантів, які викликають порушення у функціонуванні імунної системи організму тварин, зниження резистентності до інфекцій, формування алергічних, аутоімунних та онкологічних патологій [5, 221, 286]. Кадмій сприяє зниженню клітинних та гуморальних показників, що беруть участь у неспецифічних і специфічних імунних реакціях організму тварин [187].

Саме тому розробка заходів підвищення імунного статусу організму сільськогосподарських тварин за кадмієвого навантаження є актуальною та потребує детального вивчення на молодняку великої рогатої худоби.

1.2. Імунодефіцитні стани організму тварин

Імунна система – це система захисту організму тварин, яка контролює у ньому функціонування ланок клітинного та гуморального імунітетів [71]. Імунна система постійно підтримує антигенну стабільність внутрішнього середовища їх організму і разом з іншими системами (серцево-судинною, нервовою, ендокринною) оберігає його гомеостаз [81, 258]. Вона відіграє головну роль у специфічному та протиінфекційному захисті та опосередковано бере участь у врегулюванні алергічних, запальних, аутоімунних та імунодефіцитних процесів на етапі гомеостатичної функції імунітету тварин [21].

Імунна система є сукупністю всіх лімфоїдних органів і скупчень лімфоїдних клітин організму тварин [83, 164]. За визначення імунологічного стану організму молодняку великої рогатої худоби використовують такі

поняття, як імунологічна реактивність та природна резистентність [156, 160, 171].

Однією з визначальних форм адаптаційних пристосувальних реакцій організму тварин до мінливих умов існування розглядається імунологічна реактивність [20, 55, 82, 137]. Вона характеризується здатністю організму відповідати імунними реакціями на дію специфічних антигенів навколишнього середовища [7, 56, 80, 138, 173].

Резистентність організму тварин підрозділяють на специфічний і неспецифічний захист [9]. Розрізняють також гуморальні і клітинні фактори захисту [10]. Основна відмінність неспецифічних захисних факторів від специфічних полягає у тому, що неспецифічний захист не “запам’ятовує” знайомство з конкретним чужорідним антигеном. Він не залежить від виду і місця дії конкретного агента, завжди реагує на будь-який антиген і за потреби є пусковим механізмом для початку дії специфічних факторів захисту [21, 185].

Варто зазначити, що основна функція імунної системи полягає у захисті організму тварин від генетично чужорідного впливу як внутрішнього, так і навколишнього середовища на основі притаманній лиш їй функції відрізнити власні структури організму від генетично чужорідних [21, 282, 283].

Однією з основних причин пригнічення реалізації генетичного потенціалу продуктивності тварин є зниження їх імунної резистентності організму. Це виникає за негативної дії різних факторів навколишнього середовища, а також неповноцінної годівлі, порушенню умов утримання та технологічних стресів, які знижують захисні реакції організму і сприяють виникненню імунодефіцитного стану [11, 279, 281].

Як екзогенні, так і ендогенні фактори, які впливають на розвиток імунної реакції в організмі тварин, є імуотропними. Залежно від ступеню негативної дії та від способу дії, вони можуть або посилювати або послаблювати імунну реакцію, а також повністю чи частково пригнічувати імунну відповідь [14, 148, 274, 277, 280].

До імунодефіцитів відносять різні форми недостатності імунної відповіді, які зумовлені порушенням процесів розпізнання, інактивації та видалення з організму чужорідних антигенів, а також їх продуктів [2, 122, 186, 253, 260]. Тварини з імунодефіцитним станом характеризуються підвищеною чутливістю до інфекцій, а також нездатністю до повноцінного вироблення імунітету [4, 123, 261].

Варто зазначити, що імунодефіцити за походженням і механізмом розвитку поділяють на первинні та вторинні [15, 17, 86, 88, 189]. В основі первинного імунодефіциту лежить генетично обумовлена нездатність організму тварин реалізувати ту чи іншу ланку імунної відповіді [16, 124, 257]. Він може бути викликаний ушкодженнями адаптивної імунної системи - Т- і В-клітин, а також вродженого імунітету – нейтрофілів, фагоцитів, комплементу, натуральних кілерних клітин (НК-клітин). На даний час відомо понад 20 форм первинних імунодефіцитів у тварин, які виникають у зв'язку з порушенням в системах Т- або В-клітин та системах інших лімфоїдних клітин. Первинні імунодефіцити залежно від виду порушених імунних функцій поділяють на дефіцит макрофагів, лімфоцитів, антитілосинтезуювальних клітин та гранулоцитів [19, 24, 147, 197].

Вторинні імунодефіцити – це порушення імунної системи тварин, що розвиваються у постнеонатальному періоді або у дорослих тварин і не є результатом генетичних дефектів [6, 91, 144]. Вторинні імунодефіцити спричинені впливом зовнішніх негативних факторів або захворюваннями, найчастіше вони мають змішаний характер, а саме порушення специфічної (клітинної і гуморальної) та неспецифічної відповіді [104, 106]. Вторинний імунодефіцит розвивається на тлі раніше нормально функціонуючої імунної системи, також він характеризується стійким значним зниженням кількісних і функціональних показників імунного статусу та є зоною ризику розвитку захворювань різної етіології. Варто також зазначити, що вторинні імунодефіцити у тварин, на відміну від первинних, у разі ліквідації основного захворювання можуть повністю зникати [149].

Імунодефіцит у тварин виникає при ураженні будь-якої ланки системи захисту і відповідно їх організм не може справитися із чужорідними агентами [148, 149].

Причини виникнення імунодефіцитів у тварин є досить різноманітними. Вони перш за все включають фактори внутрішньоутробного розвитку, у тому числі вплив материнського організму, і безпосередню дію на тварину фізичних, хімічних, біологічних і інших імунодепресивних факторів. Відзначено негативний вплив на імунну систему тварин техногенних стресів, тривалого транспортування, застосування токсичних речовин тощо [149].

Причину виникнення імунодефіцитних станів у тварин в ряді випадків встановити неможливо, саме тому основна увага приділяється характеристиці ураження Т- і В-лімфоцитів [70, 272]. Залежно від рівня порушень та локалізації дефектів розрізняють: гуморальні імунодефіцити з дефіцитом В-системи імунітету та імунодефіцитні стани з переважаючим дефектом клітинного імунітету. Також трапляються і комбіновані імунодефіцити, які супроводжуються ураженням як клітинних, так і гуморальних ланок імунітету. Як гуморальна, так і клітинна імунна відповідь – це комплексний процес, який розвивається в результаті взаємодії різних типів клітин, що у подальшому супроводжується виробленням специфічних антитіл [149].

Згідно даних світової літератури відомо, що причинами розвитку імунодефіцитних станів є інфекційні, аліментарні, метаболічні, злякисні новоутворення, автоімунні захворювання, екзогенні й ендогенні інтоксикації, порушення нейрогормональної регуляції, а також стани, що призводять до втрати імунокомпетентних клітин і імуноглобулінів [148, 149, 202].

Ряд авторів поділяють вторинні імунодефіцити, залежно від етіологічного чинника, на уточнені та не уточнені [175]. До перших відносять токсичний, інфекційний та метаболічний, з вказівкою конкретного діагнозу – захворювання, яке його викликало. До других відносять спонтанний – виставляється за відсутності будь-якого етіологічного чинника.

У молодняку великої рогатої худоби найчастіше трапляються інфекційний та токсичний імунодефіцит, де відповідно останній розвивається за умов тривалого впливу екзо- та ендотоксинів, а також ксенобіотиків.

За клінічною формою імунодефіцити у тварин поділяються на автоімунні, алергічні, імуно-проліферативні, паранеопластичні та змішані [223, 224].

Комплексний імунодефіцит є одним із найбільш поширених імунодефіцитів, серед різних захворювань тварин [21, 36, 131, 132]. Він об'єднує групу дефіцитів природної резистентності, антитілоутворення, гетерогенну як за патогенезом, так і за клінічними та лабораторними аналізами. Комплексний імунодефіцит характеризується зниженням рівня імуноглобулінів різних класів, яким передує недостатність Т- і В- клітинних ланок імунітету, що у подальшому призводить до розвитку рецидивуючих інфекційних захворювань [240]. У тварин з комплексним імунодефіцитом нормальна або знижена кількість В-лімфоцитів у периферичній крові часто поєднується з дефектом їх диференціації у відповідь на різноманітні стимули. Результатом дефекту диференціації В-клітин є відсутність плазмоцидів у лімфоїдних органах і порушення синтезу специфічних антитіл [108, 215].

Імунодефіцити у тварин проявляються зниженням або повною відсутністю імунної відповіді у результаті порушення однієї або декількох ланок імунної системи [21]:

- 1) порушення функції тимуса;
- 2) дефіцит або порушення функції В-клітин і антитіл;
- 3) дефіцит або порушення функції Т-клітин;
- 4) одночасний дефіцит Т- і В-лімфоцитів і порушення їх функцій;
- 5) дефіцит макрофагів;
- 6) дефіцит системи інтерферону;
- 7) дефіцит системи комплемента;
- 8) дефіцит системи інтерлейкінів.

Встановлено, що критичний імунологічний період виникає у

новонароджених телят до часу прийому молозива. А саме тоді, коли в крові телят відсутній достатній рівень імуноглобулінів, знижене число лейкоцитів, а також В-лімфоцитів. У подальшому імунний дефіцит у телят компенсується за рахунок клітинних і гуморальних факторів молозива корів. Після прийому молозива в крові телят зростає рівень глобулінів та створюється захисний бар'єр у епітеліальному шарі кишківника з імуноглобулінів-А, бактерицидних і противірусних субстанцій, макрофагів, лімфоцитів, лакто- і біфідобактерій. При несвоєчасному надходженні молозива у новонароджених порушуються формування як місцевої, так і загальної захисних функцій травного каналу та у подальшому розвитку первинного імунного дефіциту [21].

Також на основі проведених досліджень встановлено, що на розвиток імунодефіцитного стану в організмі тварин має значний вплив температура та вологість, адже різкі коливання температури та висока вологість повітря в приміщенні, як правило, викликають масові легеневі та шлунково-кишкові захворювання тварин, особливо молодняку [108, 113].

Основною клінічною ознакою вторинних імунодефіцитів у молодняку великої рогатої худоби є наявність і конкретні клінічні форми інфекційного синдрому – рецидивів і загострень інфекцій, які спричиняють умовно-патогенні мікроорганізми [21].

Як зазначає Маслянко Р.П. і співавтори, перебіг будь-якої інфекційної хвороби тварин значною мірою залежить від стану імунної системи макроорганізму. Особливе значення в цьому аспекті має клітинна ланка імунного захисту, насамперед рівень CD4+Т-хелперних лімфоцитів. Ці клітини виконують контрольні і регуляторні функції в макроорганізмі, при їх недостатності виникає імунодефіцит. Відновлювальні здатності імунної системи великі, тому усунення причин імунодефіциту, як правило призводить до відновлення рівня клінічної картини імунної системи [113].

Аналіз наведених літературних даних дозволяє зробити висновок про актуальність поглибленого вивчення стану імунної системи у молодняку

великої рогатої худоби. З'ясування цього питання також необхідне для розуміння резистентності та імунологічної реактивності молодняка великої рогатої худоби до Кадмію та розробки ефективного лікування та профілактики кадмієвого токсикозу.

1.3. Використання препаратів у ліпосомальній формі у ветеринарній медицині

Останнім часом відзначається підвищене зацікавлення лікарів ветеринарної медицини до ролі імунної системи і неспецифічної резистентності організму в патогенезі різних захворювань внутрішніх органів. Це пов'язано з тим, що порушення імунного реагування є важливим фактором, що визначає перебіг хвороби та її результат, а також знижує ефективність традиційних методів лікування [79].

Більшість захворювань у тварин супроводжуються розладами імунної системи та у подальшому розвитком вторинних імунодефіцитів. Тому є актуальним розробка і впровадження у ветеринарну медицину препаратів з імунотропними властивостями [73, 235].

Ефективність терапії лікарськими препаратами у ліпосомальній формі пояснюється структурною сумісністю ліпосом з клітинними мембранами і забезпеченням взаємодії на клітинному рівні [114].

Властиво тому створення нових класів ліків із покращеними фармакокінетичними властивостями є одним із найважливіших напрямків ветеринарної фармакології. Розробка ліпосомальної форми імуностимулювального препарату як методу їх «направленого» транспорту до уражених ділянок, тканин та органів організму є перспективним напрямком вирішенні даної проблеми. Наслідком численних фізико хімічних досліджень минулого століття було створення та фундаментальне вивчення фармакокінетики і фармакодинаміки ліпосомальних препаратів [37, 114].

Переваги ліпосом як транспортерів лікарських речовин полягають в тому, що вони отримані з природних фосфоліпідів ліпосоми, повністю підлягають біодеградації. Вони є біосумісні та придатні для включення в них багатьох фармакологічних агентів, зокрема ензимів, вітамінів, гормонів, імуномодуляторів, антибіотиків тощо. Основна перевага ліпосом є можливість доставки лікарських речовин всередину клітин. За певних умов їх мембрани можуть зливатися з клітинними мембранами шляхом злиття або ендоцитозу, що приводить до внутріклітинної доставки їх вмісту [66, 101].

Варто також зазначити, що лікарські речовини, які є включені в ліпосоми стають стійкішими, оскільки вони є ізольовані ліпідною мембраною від руйнівної дії зовнішніх факторів, а саме впливу ензимів біологічних рідин, крові тощо), і, таким чином, чинять меншу загальнотоксичну дію на організм тварин. Модифікуючи мембрану ліпосом сигнальними молекулами, що забезпечують «розпізнавання» клітини або органу-мішені, здійснюється спрямоване транспортування ліків. Ще однією особливістю ліпосомальних форм лікарських засобів є пролонговане вивільнення лікарських речовин із ліпосом, у результаті чого збільшується час дії препарату [65].

Іванова Н.М. і співавтори вказують про наступні переваги використання лікарської препаратів у ліпосомальній формі [101]:

- оскільки ліпосоми і клітинні мембрани побудовані, в основному, з речовин ліпідної природи, тому ліпосоми доставляють субстанцію усередину клітини;

- охороняють вміст ліпосоми від дії захисних систем та ензимів і, таким чином, збільшують концентрацію лікарської субстанції в організмі хворої тварини;

- знижують імуногенність субстанції;

- забезпечують поступове вивільнення лікарської речовини [69].

Варто зазначити, що ліпосоми, позбавлені властивостей антигена та надійно приховують свій «вантаж» від контакту з імунною системою і, відповідно, не викликають антигенної стимуляції. З точки зору біологічної

сумісності ліпосоми ідеальні як переносники лікарських засобів, оскільки їх мембрана складається з природних фосфоліпідів, що складає від 20 до 80 % її маси [101].

Застосування ліпосом як носія лікарських речовин дозволяє в одних випадках істотно збільшити біодоступність препарату, а в інших, навпаки, запобігти надмірному підвищенню його концентрації в крові, і таким чином знижуючи небезпеку передозування й зменшуючи побічний ефект на організм тварин [119].

Враховуючи особливості транспорту ліпосомальних фармакологічних препаратів, їх транслокацію крізь клітинні мембрани й метаболічні трансформації, можна зробити висновок про те, що вони мають унікальні властивості, пов'язані насамперед з особливостями їх фармакокінетики [119].

Прикріплений до клітини-мішені вектор з лікарською речовиною може бути захоплений клітиною шляхом ендоцитозу або шляхом злиття мембрани вектора (ліпосоми) з мембраною клітини. У будь-якому випадку лікарська речовина доставляється всередину клітини і за допомогою спеціальних прийомів може бути направлена в ядро, мітохондрії, ендоплазматичний ретикулум та інші органели. Концепція внутрішньоклітинної доставки лікарської речовини знаходиться в стадії активної розробки. Для її практичної реалізації важливими є знання про сигнальні послідовності білків, за допомогою яких вони направляються в різні клітинні структури. З використанням ліпосом можна здійснювати спрямовану доставку трансгенів і інших біологічно активних молекул, засновану на створенні кон'югатів ліпосом з антитілами або іншими лігандами [101].

Грищенко В.А та Томчук В.А. довели, що ліпосомальна форма біологічно активної добавки FLP-MD, яку виготовляють на основі фосфоліпідів молока, сприяє відновленню стану імунної системи за експериментальної гастроентеропатології мишей, диспепсії телят і токсичного гепатиту [37]. Введення даної добавки посилює ендокринну

функцію тимуса в нормі та в умовах імунодефіцитного стану, а також сприяє значно швидкому відновленню кількості Т-лімфоцитів.

Гевкан І.І. та співавтори застосовували ліпосомальний препарат «Ліпойод» коровам-первісткам. Вони встановили, що підшкірні ін'єкції препарату «Ліпойод» впродовж місяця забезпечували швидший прихід корів-первісток в охоту та їх запліднення ніж у тварин контрольної групи. Також встановлено, що за введення даного препарату впродовж місяця активність ензимів сироватки крові, вміст креатиніну, сечовини, загального протеїну та відсоткове співвідношення протеїнових фракцій сироватки крові залишалися в межах референтних показників, що вказує на відсутність токсичності препарату [28]. Також у корів з ознаками ендометриту застосовували ліпосомальний гормонально-вітамінний препарат «Арготон», у склад якого входили наночастинки срібла. Встановлено, що у дозі 30 мл через добу впродовж 6 діб препарат забезпечує відновлення репродуктивної функції у всіх дослідних корів з ендометритом. Використання наночастинок срібла в ліпосомальному препараті забезпечує пролонговане виділення йонів срібла, вітамінів і гормонів, внаслідок чого пригнічується патогенна мікрофлора і потужно активуються регенеративні процеси в ендометрії корів, що призводить до швидкого відновлення репродуктивної функції [27].

Понкало Л. І. та Віщур О. І. для підвищення адапційної здатності й імунобіологічної реактивності організму корів і телят застосовували ліпосомальний препарат, до складу якої входили вітаміни А, D₃, Е, лізин, метіонін і селеніт натрію. Парентеральне введення коровам в останній місяць тільності ліпосомальна емульсія призводить до зростання кількості еритроцитів, лейкоцитів та вмісту гемоглобіну у крові корів, а також народжених від них телят. Більшою мірою цей вплив був виражений у тварин дослідної групи, яким у склад досліджуваного препарату вводили селеніт натрію. Загалом проведені результати досліджень вказують про позитивний вплив введення коровам в останній період тільності вітамінів А, Е, D₃, метіоніну, лізину, окремо з оцтовокислим цинком або селенітом натрію на

досліджувані гематологічні та морфологічні показники кров [135]. Також застосування вказаної ліпосомальної емульсії призводить до зростання в молозиві 1-ої та 3-ої доби вмісту протеїну та жиру, зменшенню кількості соматичних клітин, що позитивно впливає на його якісний склад. Варто зазначити, що застосування у складі ліпосомальної емульсії селеніту натрію сприяє підвищенню середньодобових приростів маси тіла народжених телят [133]. У сироватці крові корів, а також народжених від них телят відзначали збільшення вмісту вітамінів А і Е, що позитивно впливає на активність неензимної ланки антиоксидантного захисту організму корів та їх телят [134]. Встановлено також позитивний вплив і на активність глутатіонової системи антиоксидантного захисту організму корів та новонароджених телят та пригнічення процесів пероксидного окиснення ліпідів. За цих умов вплив на активність досліджуваних біологічних систем в організмі корів і їх телят був виражений більшою мірою при застосуванні у складі ліпосомального препарату Селену, ніж Цинку [136].

Стравський Я. С. розробив способи імунокорекції організму корів у період сухостою в системі профілактики патології отелення та післяотельного періоду шляхом підшкірної ін'єкції 0,1 %-го герматранолу у ліпосомальній емульсії три дні за 60 і 30 діб до отелення та в день отелення. Встановлено корегувальний вплив даного препарату на функціональний стан імунної системи їх організму в період сухостою. Науковці пропонують використовувати герматранол у сухостійний період, як імуностимулятор для профілактики патології отелення та післяотельного періоду [157]. 0,1%-й ліпосомальна емульсія герматранолу, при ін'єкції коровам за 60 і 30 діб до родів та в день родів, сприяв зниженню вмісту дієнових кон'югатів на 25,0 %, а ТБК-активних продуктів на 26,0% на тлі підвищення активності каталази на 13,0 % [158].

Сливчук Ю. І. дослідив вплив комплексних гормонально-вітамінних препаратів гонадотропної дії у формі ліпосомальної емульсії на інтенсивність енергетичних процесів у мітохондріях тканин матки, серцевого м'яза, печінки

та надниркових залоз статевозрілих телиць. Встановлено, що ліпосомальна емульсія посилювала енергетичний обмін в мітохондріях клітин ендометрію, печінки, серцевого м'яза та надниркових залоз [152].

Рацький М. І. встановивши, що у корів з різним рівнем продуктивності в останній місяць тільності знижується активність гуморальних факторів захисту організму запропонував використовувати ліпосомальний препарат, у склад якого входять вітаміни А, D₃, Е, лецитин, L-метіонін, L-аргінін, натрію селеніт з дозою 0,04 мл на кг маси тіла тварини. Встановлено, що двохразова парентеральна ін'єкція коровам в останній місяць тільності даного ліпосомального препарату сприяє посиленню неспецифічної резистентності організму корів і одержаних від них телят. У дослідних тварин встановлено підвищення бактерицидної, лізоцимної та комплементарної активності сироватки крові, зменшення рівня циркулюючих імунних комплексів та молекул середньої маси [142]. Також даний ліпосомальний препарат проявляє стимулювальний вплив на активність клітинної і гуморальної ланки природної резистентності народжених від них телят. За цих умов ін'єкція телятам у 3-добовому віці досліджуваного препарату проявляє більш виражений вплив на досліджувані показники неспецифічної резистентності [140]. Введення коровам за 20 і 10 діб до передбачуваних родів даного препарату формі ліпосомальної емульсії призводить до підвищення у периферичній крові корів вмісту гемоглобіну, кількості еритроцитів та величини гематокриту. У крові телят, одержаних від корів яким вводили вітаміни А, D₃, Е, L-метіонін, L-аргінін, лецитин, натрію селеніт у формі ліпосомальної емульсії, кількість еритроцитів, вміст гемоглобіну, величина гематокриту та індекси червоної крові були вищими у порівнянні з тваринами контрольних груп [141].

Маринюк М. О. зі співавторами дослідили вплив нативних ліпосом та препарату «Мембраностабіл» на жирнокислотний склад ліпідів плазмалемі ентероцитів порожньої кишки новонароджених телят у період формування колострального імунітету. Встановлено, що застосування новонародженим

телятам нативних ліпосом та препарату «Мембраностабіл» у період формування колострального імунітету сприяє подовженню часу ненасиченості жирних кислот ліпідів плазмалеми ентероцитів. Це забезпечує максимальне всмоктування імуноглобулінів молозива в кишечнику новонароджених телят [107].

Чепурна В. А. із співавторами дослідили вплив ліпосомального препарату на основі етилтіосульфанілату на біохімічні показники крові та лейкограму в корів із клінічним запальним процесом молочної залози. Застосування ліпосомального препарату коровам сприяло їх видужанню та підвищенню загального протеїну і гемоглобіну. Триразове внутрішньом'язове введення даного препарату на основі етилтіосульфанілату сприяло зниженню кількості нейтрофільних гранулоцитів і підвищенню кількості лімфоцитів на 3 і 7 добу експерименту. Отримані результати вказують на згасання запального процесу у хворих корів [168]. Інтрацистернальне введення ліпосомального препарату спонукає зниження рівня ТБК–активних продуктів і гідроперекисів ліпідів та зростання глутатіонпероксидазної активності і рівня відновленого глутатіону до рівня показників клінічно здорових корів [169].

Співробітниками лабораторії імунології Інституту біології тварин НААН розроблено низку нових комплексних препаратів у формі ліпосомальної емульсії: «Ліповіт», «Ліпофлок», «Інтерфлок», «Цивітар», «Селцивіт», «Ковісцин» і «Вітармін» для посилення імунної і антиоксидантної систем у сільськогосподарських тварин за різних негативних чинників.

Огородник Н.З. за дії комплексних ліпосомальних препаратів з'ясувала біохімічні та імунологічні особливості гомеостазу в організмі свиней у різні онтогенетичні й фізіологічні періоди. Встановила, що внутрішньом'язова ін'єкція поросяткам за відлучення їх від свиноматок ліпосомального препарату «Ліпофлок», сприяє вірогідному підвищенню кількості Т-лімфоцитів-хелперів та В-лімфоцитів на 7-му добу після

відлучення від свиноматок та збільшує середньодобові прирости маси тіла на 20,8 % [125.]. Також встановлено нормалізувальну дію компонентів препарату «Інтерфлок» на імунну функцію та стан системи антиоксидантного захисту в організмі поросят при відлученні. Після застосування ліпосомального препарату «Цивітару» поросят за умов відлучення встановлено коригувальний вплив на фракційний склад протеїнів, а також на захисні системи організму: імунну та антиоксидантну. З метою підвищення показників імунної системи у поросят перед відлученням варто застосовувати препарат «Селцивіт». Для відновлення киснево-транспортної функції крові відлучених поросят, активності окремих сироваткових ензимів, рівня гострофазних протеїнів, вмісту структурних і резервних ліпідів та мінеральних елементів варто застосовувати ліпосомальний препарат «Ковісцин» [21].

Штапенко О. В. Гевкан І. І. застосовували ліпосомальний препарат на основі органічних сполук мікроелементів у кролів. Вони вивчили вплив комплексного ліпосомального препарату на показники оксидативного стресу та антиоксидантного статусу кролиць. Органічні форми досліджених мікроелементів у складі ліпосомального препарату сприяли захисту організму від пошкоджувальної дії активних форм кисню опосередковано через активацію ендогенних ензимів системи антиоксидантного захисту [174].

Забитівський Ю. М. та співавтори використовували ліпосомальний препарат до складу якого входили вітамінів А, Е та мікроелементів Zn, Se, I на корошових рибах з метою покращення їх фізіолого-біохімічного статусу. Вітаміни А і Е, а також мікроелементи Цинк, Селен та Йод на органічній основі в ліпосомальній формі, сприяють стабілізації мембран органів, стійкості тканин гепатопанкреасу та нирок до природного цитолізу. Застосування вітамінно-мінерального ліпосомального препарату у вигляді добавки до корму позитивно впливало на обмін Фосфору в організмі самиць коропа. Ліпосомальний препарат призводить до зменшення у сироватці крові сечової кислоти, що вказує про пришвидшення метаболізму протеїнів і

сприяє депонуванню азотистих речовин в ікрі [66].

Матолінець О. М. за кадмієвого токсикозу у щурів застосовувала новий ліпосомальний препарат до складу якого входить 0,2 г манітолу та 0,11 мг цитохрому С із розрахунку на 100 мг ліпосом. Дані складники застосовували при даному токсикозі оскільки розвиток кадмієвої інтоксикації у тварин супроводжується посиленням утворення вільних радикалів та посиленням процесів пероксидного окиснення ліпідів, а відповідно манітол і цитохром С є пастками гідроксильних та супероксиданіонрадикалів, а метіонін є донором сірки і метильних груп. Використання даного ліпосомального препарату суттєво покращило стан захисних систем організму тварин і, тим самим, попередило значні пошкодження, які здатний викликати цей важкий метал з властивою йому тропністю до тіолових груп [114].

Ястремська С. О. дослідила можливість корекції порушених за кадмієвого токсикозу окиснювальних процесів за допомогою холінфосфатидних ліпосом з включеними в них антиоксидантом манітолом і одним із ензимів ланцюга тканинного дихання - цитохромом С. Дослідниця встановила, що найбільш дієвою ліпосомальна терапія у молодих тварин. Застосування даного ліпосомального препарату хворим тваринам частково коригує порушення процесів вільнорадикального окиснення в плазмі крові та печінці, а також запобігає окиснювальній модифікації білків плазми крові та призводить до покращання показників активності мітохондріальних ензимів [177].

Мельничук Д. О. та співавтори за розвитку кадмієвого токсикозу у щурів застосовували ліпосомальну форму біологічно активної добавки FLP-MD на основі фосфоліпідів молока. Дана біологічна активна добавка проявляє репаративний ефект дії відносно пошкоджених мембранних структур з одночасним поліпшенням жовчотворної та жовчовидільної функцій печінки, а тому сприяють нормалізації обміну жовчних пігментів за дії на організм екопатогенних чинників [115].

Для попередження розвитку оксидативного стресу у тварин було розроблено два ліпосомальні препарати: «Бутаселмевіт» і «Бутаінтервіт» для корекції захисних систем організму. До складу даних препаратів входить розторопша плямиста [210, 227, 228, 242-246]. Імуностимулювальну дію розторопші плямистої проявляють флаволігнани об'єднані під загальною назвою – “Силімарин” [40, 41, 198, 200, 254]. Це суміш трьох ізомерів: силібіліну, силікрістину та силідіаніну [201, 226, 233, 266, 288]. Біологічна дія флаволігнанів на організм тварин і птиці досить різноманітна, і особливо важлива, гепатопротекторна і імуностимулювальна [84, 209, 267]. Вони пролонгують дію адреналіну і пригнічують гіалуронідазу, активують ряд ензимів – протеїнкаіназу, фосфодіестеразу, циклооксигеназу. Розторопша містить високий рівень вітамінів групи В, А, Е, К, попередники вітаміну Д, каротиноїди, широкий набір макроелементів – Магній, Ферум, Кальцій, Калій, та мікроелементів – Цинк, Купрум, Йод та Марганець [145, 268].

У процесі біотрансформації “Силімарину” в печінці тварин утворюються парні сполуки з глюкуроною кислотою і фосфосульфатами. Після кон'югації 80 % цих сполук виділяються зі жовчу в кишечник і там розщеплюються сапрофітною мікрофлорою. Варто зазначити, що в кишечнику 40 % виділеного “Силімарину” повторно реабсорбується і надходить у печінку, а звідти проникає у кров [178]. За такої ситуації можна стверджувати про ентеро-гепато-ентеральний кругообіг “Силімарину” [225, 227, 278].

В експериментальних дослідженнях на лабораторних тваринах [205], встановлено що ліпосомальні препарати, які містять розторопшу плямисту гальмують утворення токсичних продуктів пероксидації – гідроперекисів ліпідів, дієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів та відновлюють резерв печінкових ліпідів- і водорозчинних антиоксидантів [207].

У практиці ветеринарної медицини для посилення імунної системи використовують інтерферон [127, 151]. Інтерферон як один з ключових чинників захисних механізмів імунної системи тварин проявляє свій вплив

завдяки системній дії на організм за умов різних негативних чинників [87, 109]. Нині ефективність застосування ліпосомальних препаратів на основі інтерферонів, в тому числі й у ветеринарній медицині, не викликає сумнівів. Вона доведена численними клінічними дослідженнями [110]. І якщо спочатку такі дослідження були виконані на лабораторних тваринах, то згодом вони були проведені майже на всіх видах сільськогосподарських і домашніх тварин [100]. Інтерферони істотно впливають на В- і Т-ланцюг імунітету [90, 162], завдяки чому стабілізується імунний гомеостаз організму тварин [112]. Варто зазначити, що γ -інтерферони є особливо ефективними стимуляторами імунобіологічної реактивності організму, α - і β -типів [34, 161, 172]. Антибактеріальна активність інтерферону обумовлена підвищенням під його впливом синтезу імуноглобулінів, фагоцитарної активності, а також посиленням цитотоксичної активності природних кілерів [110, 167]. Інтерферони впливають на імунну систему організму тварин різними шляхами, викликаючи зміну експресії мембранних рецепторів і антигенів системи ГКГ; функціональної активності імунокомпетентних клітин; кількісного і якісного складу виділених цитокінів та продукції і секреції внутрішньоклітинних білків [103, 163].

Інтерферон виконує контрольню-регуляторну функцію, яка спрямована на підтримку сталості фізіологічних процесів [75, 105]. Під впливом інтерферону підвищується ефективність імунного розпізнавання антигену й фагоцитоз, спрямовані на елімінацію збудника або антигенно змінених клітин, а також відбувається корекція вторинних імунодефіцитів [57, 109]. Інтерферон є важливим фактором неспецифічної резистентності та проявляє антимікробні, антивірусні, антипроліферативні і імуномодулюючі властивості завдяки посиленню експресії поверхневих антигенів головного комплексу гістосумісності I і II класів, підвищенню ефекторних функцій макрофагів, зокрема продукції супероксидних та нітроксидних радикалів, збільшенню антигенопосередкованої цитотоксичності макрофагів, пов'язаної із експресією Fc γ -рецепторів IgG [68, 111].

Проблема низької ефективності введеного в організм інтерферону пов'язана з його активною деструкцією протеазами і з окиснювальним руйнуванням [67]. У зв'язку з цим використання разом з інтерфероном препаратів, що володіють антиоксидантними властивостями, може збільшити ефективність застосування інтерферону, або забезпечити той же ефект при використанні значно менших доз (за рахунок синергічної дії). Серед таких речовин особливе зацікавлення представляє розторопша плямиста.

Загалом, комплексне застосування інтерферонів на розторопші плямистої є перспективним для застосування у клінічній ветеринарній медицині. Це в першу чергу стосується використання цих чинників як засобів нормалізації антиоксидантного та імунного гомеостазу, стимуляції Т- і В-клітинної ланок імунітету.

Висновок до розділу 1

Проблема впливу техногенного забруднення довкілля на здоров'я сільськогосподарських тварин уже давно стала пріоритетною. У продовж багатьох років учені різних країн, проводять комплексні дослідження з вивчення забруднення довкілля Кадмієм і розробляють методи профілактики та лікування сільськогосподарських тварин за виникнення кадмієвого токсикозу.

У даних дослідженнях розкрито патогенез порушень функції серцево-судинної системи, центральної нервової, статевої системи та травного каналу за кадмієвого токсикозу у тварин. Встановлено порушення фізіологічних функцій організму та розлади обміну речовин. Є також ряд досліджень щодо впливу Кадмію на систему антиоксидантного захисту та інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів у тварин. Проведені в останні роки дослідження вказують про тісний зв'язок між активністю антиоксидантної та імунної систем в організмі тварин за різних негативних чинників.

Однак, досі немає повної і чіткої наукової інформації про дію Кадмію на імунну систему організму молодняка великої рогатої худоби, основним завданням якої є контроль за антигенним станом внутрішнього середовища організму.

З аналізу даних літератури видно, що вплив Кадмію на імунну систему у молодняка великої рогатої худоби вивчено недостатньо. Більша частина досліджень проведена тільки на лабораторних тваринах. Проте вони, в основному, висвітлюють лише окремі фрагменти цієї важливої науково-практичної проблеми.

Для попередження розвитку кадмієвого токсикозу у практиці ветеринарної медицини широко використовуються ліпосомальні препарати. Варто зауважити, що оскільки основна частина введеного Кадмію локалізована у середині клітини, саме тому ліпосоми завдяки піноцитозу чи злиттю з клітинною мембраною можуть направляти свій уміст усередину клітини. Це збільшує можливість попадання у клітину лікарської речовини у складі ліпосом і підвищення детоксикації кадмію.

Отже, ліпосоми допомагають довше зберігати високий рівень концентрації лікарських речовин у крові та у клітинах, а також допомагають їм проникати в ті ділянки організму, куди без ліпосом вони потрапити не можуть.

Для фармакокорекції імунної системи у молодняка великої рогатої худоби нами, в якості імуностимулюючого засобу було використано інтерферон та розторопшу пляmistу. Об'єднавши два компоненти в одній лікарській ліпосомальній формі ми мали на меті одержати ефективний препарат для корекції імунної системи за кадмієвого токсикозу у молодняка великої рогатої худоби, що і було основним завданням нашої роботи.

РОЗДІЛ 2

ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Схема проведення досліджень

Дисертаційну роботу виконано впродовж 2016–2020 рр. у лабораторії кафедри фармакології та токсикології ЛНУВМБ імені С. З. Гжицького, а також у фермерському господарстві Цана Р. с. Іванівці Жидачівського району Львівської області. Окремі дослідження проведено в лабораторії токсикології та фармакології Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок.

Методологічною основою вибору напрямку дисертаційної роботи були матеріали зарубіжної та вітчизняної літератури щодо негативного впливу Кадмію на організм тварин та людини. Властиво тому, дослідження були спрямовані на вивчення біохімічних особливостей регуляції імунної відповіді у бугайців за умов аліментарного навантаження Кадмієм та дії коригуючих чинників.

Для цього було закладено три серії досліджень: досліди на бугайцях та на щурах.

Мета першої серії досліджень полягала у з'ясуванні впливу кадмієвого навантаження на активність клітинної і гуморальної ланок імунної відповіді та окремі біохімічні показники крові у молодняку великої рогатої худоби. На основі літературних даних відомо, що згодовування кадмію хлориду у вигляді добавки до комбікорму у дозах 0,03 і 0,05 мг/кг маси тварини протягом 30 діб спричиняє розвиток хронічного кадмієвого токсикозу у молодняку великої рогатої худоби [63-66]. Саме тому дана серія включала довготривале згодовування кадмію хлориду у дозі 0,04 мг/кг маси тіла з метою виникнення хронічного перебігу токсикозу. За цих умов у крові бугайців визначали

- морфологічні та біохімічні показники крові;
- протеїнсинтезувальну функцію печінки та її функціональний стан;

- ензимну активність системи антиоксидантного захисту;
- показники імунної системи.

Дослід проведено на 10 бугайцях шестимісячного віку, яких розподілили на 2 групи, по 5 тварин у кожній: контрольну та дослідну групи. Тваринам дослідної групи впродовж місяця згодовували кадмію хлорид у дозі 0,04 мг/кг маси тіла у вигляді добавки до комбікорму. Тварини контрольної групи були на стандартному раціоні.

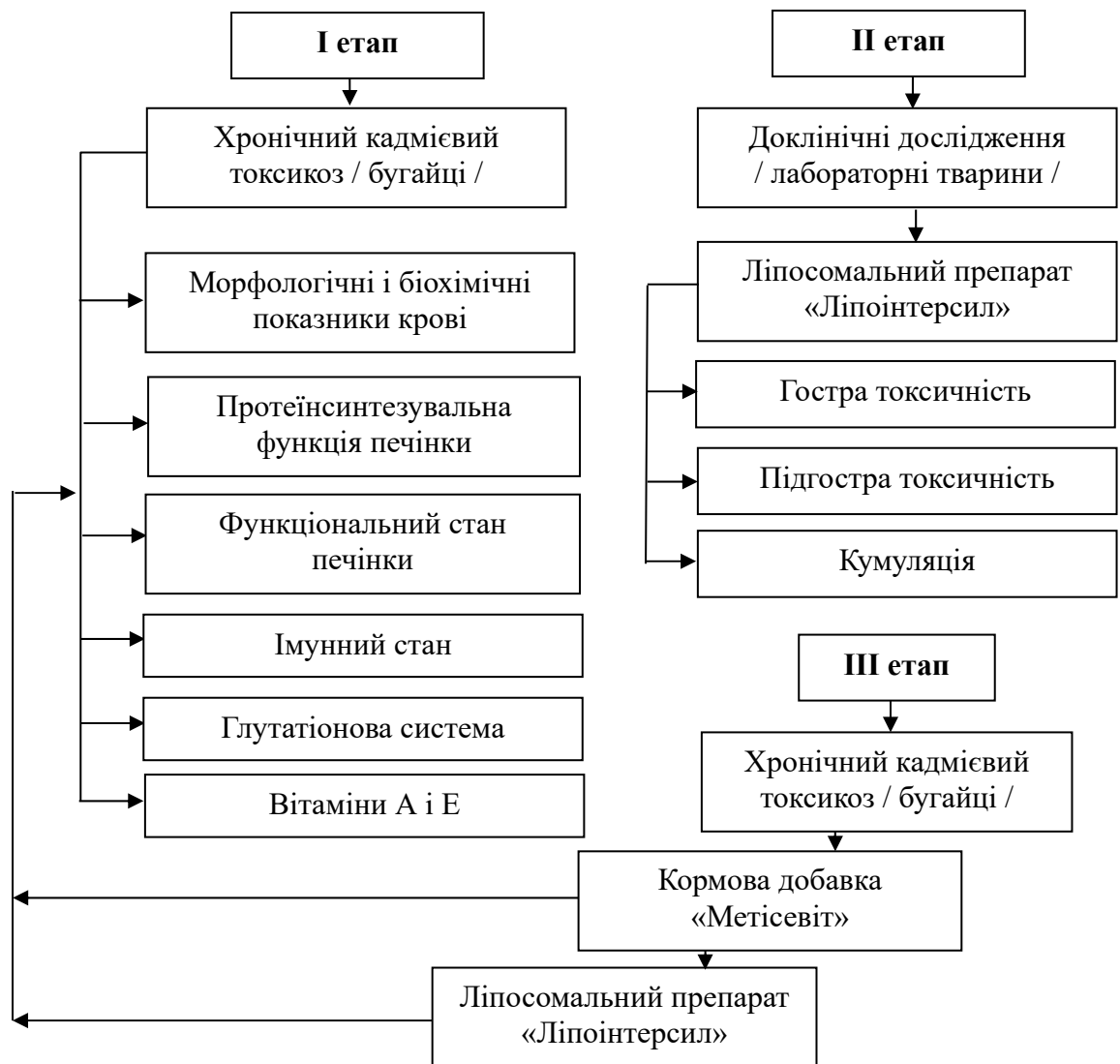


Рис. 2.1. Схема досліджень

Метою другої серії досліджень було провести доклінічні методи визначення токсичності новоствореного препарату «Ліпоінтерсил» на основі інтерферону та розторопші плямистої (гостру, підгостру та кумулятивні

властивості).

Гостру токсичність препарату «Ліпоінтерсил» визначали на білих щурах, 2–3-місячного віку, масою тіла 170–180 г за внутрішньошлункового та внутрішньом'язового введення. При цьому, параметри гострої токсичності досліджуваного препарату визначали у два етапи: орієнтовному та розгорнутому досліді. В орієнтованому досліді на кожну дозу препарату використовували по 3 тварини. При проведенні розгорнутого досліді було сформовано за принципом аналогів шість груп тварин по шість тварин у кожній.

При визначенні гострої токсичності за внутрішньошлункового введення в орієнтовному досліді препарат застосовували в дозах 1000, 3000, 5000 та 7000 мг/кг маси тіла. При проведенні розгорнутого досліді препарат вводили в діапазоні доз 3000, 4000, 5000, 6000 та 7000 мг/кг маси тіла. Досліджуваний препарат вводили зранку, натще внутрішньошлунково, одноразово за допомогою шприца із зондом.

При визначенні гострої токсичності за внутрішньом'язового введення в орієнтовному досліді препарат «Ліпоінтерсил» застосовували в дозах 2000, 4000, 6000 та 8000 мг/кг маси тіла. При проведенні розгорнутого досліді препарат застосовували в діапазоні доз 3000, 4000, 5000, 6000, 7000 та 8000 мг/кг маси тіла.

Після введення препарату, спостереження за лабораторними тваринами вели протягом 14 діб. При цьому враховували такі показники: зовнішній вигляд, поведінку тварин, стан шерсті, видимих слизових оболонок, відношення до корму, ритм, частоту дихання, час виникнення та характер інтоксикації, її важкість, перебіг, час загибелі тварин або їх одужання.

Після введення препарату враховували дозу та кількість тварин, які загинули, та вираховували середньосмертельну дозу (DL_{50}) досліджуваного препарату за методом Г. Кербера.

Визначення кумулятивних властивостей проводили на білих щурах 2–3-місячного віку, масою тіла 170–185 г тест-методом «субхронічної

токсичності» за К. S. Lim із співавторами, у модифікації К. К. Сидорова. Для проведення досліджень було сформовано 2 групи тварин (контрольну та дослідну) по 6 щурів в кожній. Тваринам дослідної групи досліджуваний засіб вводили упродовж 24 діб у дозі 1/10 DL₅₀. При цьому через кожні 4 доби дозу препарату збільшували у 1,5 рази. Середню сумарну введену дозу препарату на одну дослідну тварину визначали за К. К. Сидоровим. Коефіцієнт кумуляції вираховували за формулою Ю. Г. Кагана і В. В. Станкевич [150, 239]:

$$K_{\text{кум}} = DL_{50\ n} : DL_{50\ 1}$$

де: $K_{\text{кум}}$ – коефіцієнт кумуляції,

DL_{50 n} – середні летальні дози при n – разовому введенні

DL_{50 1} – середні летальні дози при одноразовому введенні

З метою вивчення впливу препарату на організм лабораторних тварин, на наступну добу після припинення застосування препарату «Ліпоінтерсил» щурів декапітували за умов легкого ефірного наркозу та відбирали кров для проведення гематологічних і біохімічних досліджень за загальновизнаними методиками та проводили визначення вагових коефіцієнтів маси внутрішніх органів.

Вивчення підгострої токсичності проводили на білих щурах 2–3-місячного віку, масою тіла 170–185 г. Для проведення дослідів було сформовано за принципом аналогів контрольну та 3 дослідні групи тварин, по 6 щурів в кожній.

Тваринам контрольної групи вводили ізотонічний розчин натрію хлориду. Тваринам I дослідної групи препарат вводили у дозі – 1/20 DL₅₀, II – 1/50 DL₅₀, III – 1/100 DL₅₀. Препарат застосовували упродовж 28 діб.

Вивчення дезінтоксикаційної функції печінки проводили за допомогою тіопенталової проби [26]. З цією метою відбирали по 5 тварин з кожної групи і яким вводили 1%-ий розчин тіопенталу натрію в дозі 45 мг/кг. Після чого реєстрували середній час сну від моменту коли тварина приймала бокове положення.

Вивчення впливу препарату на м'язеву працездатність проводили за допомогою проби з плаванням за М. Л. Риловою [146]. Для цього використовували акваріум зі стовпом води 50 см³, з температурою 12–14 °С. Тваринам контрольної групи та дослідних груп прикріплювали до хвоста вантаж, який становив 10 % від маси тіла. Після чого реєстрували час плавання тварин. Показником працездатності є час, упродовж якого тварина може протриматися на воді до повного опускання на дно акваріума.

На наступну добу експерименту лабораторних тварин за легкого ефірного наркозу декапітували, відбирали проби крові, проводили гематологічні і біохімічні дослідження за загальновизнаними методиками та розтинали і визначали коефіцієнти маси органів, порівняно з контрольною групою.

Метою третьої серії досліджень було з'ясувати вплив кормової добавки «Метісевіт» та ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» на стан імунної системи організму молодняку великої рогатої худоби за кадмієвого навантаження. Досліди проводили на 15 бугайцях, з яких сформовано 3 групи по 5 тварин у кожній: контрольну та дві дослідні групи. Бугайцям контрольної групи протягом 30 діб згодовували з комбікормом кадмію хлорид у дозі 0,04 мг/кг маси тіла. Бугайцям першої дослідної групи протягом 30 діб згодовували кадмію хлорид у дозі 0,04 мг/кг маси тіла та задавали до раціону кормову добавку «Метісевіт» у дозі 0,36 г/кг корму (ТУ У 10.9-00492990-004:2014 Кормова добавка «Метісевіт»). Кормову добавку «Метісевіт» було розроблено на кафедрі фармакології та токсикології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, яка у своєму складі містить вітамін Е, Селен та метіфен (метіонін, фенарон, цеоліт).

Бугайцям другої дослідної групи з кормом протягом 30 діб згодовували кадмію хлорид у дозі 0,04 мг/кг маси тіла та задавали до раціону кормову добавку «Метісевіт» у вище вказаній дозі. На першу і сьому добу досліді бугайцям даної дослідної групи внутрішньом'язово вводили ліпосомальний

препарат «Ліпоінтерсил» у дозі 5 мл на тварину. До складу ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» входить інтерферон та розторопша плямиста. За впливу дослідних препаратів у крові бугайців за кадмієвого навантаження визначали:

- морфологічні та біохімічні показники крові;
- протеїнсинтезувальну функцію печінки та її функціональний стан;
- ензимну активність системи антиоксидантного захисту;
- рівень вітамінів А і Е;
- показники імунної системи.

За експериментального кадмієвого навантаження кров від бугайців брали на 1, 5, 10, 15, 20 та 30 доби після згодовування вищезгаданого токсиканту.

2.2. Методи досліджень.

У стабілізованій гепарином крові визначали: кількість еритроцитів та лейкоцитів – шляхом підрахунку на сітці Горяєва лічильної камери [25, 59]; концентрацію гемоглобіну – гемоглобінціанідним методом (з ацетонціангідрином) [130], концентрацію метгемоглобіну – за І. Ф. Боярчуком і співавт. (1966) [18]; величину гематокриту – за методом І. П. Кондрахіна (1983); індекси крові (МСV, МСН, МСНС) – шляхом математичних розрахунків.

Протеїнсинтезувальну функцію печінки визначали за рівнем у сироватці крові загального протеїну (біуретовою реакцією) і протеїнових фракцій (методом електрофорезу в поліакриламідному гелі) [241].

У сироватці крові досліджували: активність аланін-амінотрансферази (АлАТ) (К.Ф. 2.6.1.2.) і аспартат-амінотрансферази (АсАТ) і (К.Ф. 2.6.1.1.) – за методом Райтмана й Френкеля, в модифікації К. Г. Капетанакі (1962) [72, 259]; активність цитохромоксидази (ЦХО) (К.Ф.1.9.3.1.) – за методом В. А. Кетлінського і співавт. (1968) [77]; активність сукцинатдегідрогенази (СДГ) (К.Ф.1.3.99.3) – за методом Е. Куп і L. Abood [234]; активність

лактатдегідрогенази (ЛДГ) (К.Ф. 1.1.2.3.) – за методом I. Netilands (1956) [248]; активність малатдегідрогенази (МДГ) (К.Ф. 1.1.1.37.) – за методом D. Brdiczka (1971) [190]; активність каталази (КТ; К.Ф. 1.11.1.6) – за методом М. А. Королюк (1988) [85]; активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) (К.Ф.1.1.1.49.) – за методом N. Z. Vaquezetal (1967) [181]; активність глутатіонпероксидази (ГП) (К.Ф.1.11.1.9.) та глутатіонредуктази (ГР) (К.Ф.1.6.4.2.) – за методом В. В. Лемешко і співавт. (1985) [99].

Концентрацію вітамінів А і Е визначали методом високоефективної рідинної хроматографії [59].

Фагоцитарну реакцію нейтрофілів крові оцінювали за фагоцитарної активністю (ФА) та фагоцитарним індексом (ФІ) за методикою В. С. Гостева (1950) [3]. Нефелометричним методом визначали загальний вміст імуноглобулінів (цинк-сульфатним тестом). Вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦК) – преципітацією поліетиленгліколем (Гриневич Ю. А., Алферов А. Н., 1981) [33], загальну кількість Т і В-лімфоцитів методом спонтанного розеткоутворення [222]. Виділяли активні розеткоутворюючі лімфоцити з рецепторами, здатними приєднувати еритроцити барана без інкубації (Wansbrough-Jones M. et al., 1979), теофілінрезистентні (ТФР) лімфоцити-хелпери, які формують розетки після інкубації з теофіліном (Суровас В. М. с соавт., 1980) [22].

Визначення бактерицидної активності сироватки крові (БАСК) та лізоцимної активності (ЛАСК) проводили за методиками, адаптованими в лабораторії імунології ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок [22].

Коефіцієнти маси внутрішніх органів визначали як відношення маси органа в грамах до маси тіла тварини в кілограмах [62].

Дані гематологічних, біохімічних досліджень обробляли статистично з вирахуванням 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) [126], 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

3.1. Морфологічні показники крові бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу

Кров в організмі будь-якої тварини є відносно постійним та водночас рухливим середовищем, яке виконує значну кількість життєво важливих функцій для підтримання фізіологічного статусу організму. Картина крові показує загальний стан організму тварини. Кровотворна система завжди характеризує зміни, що відбуваються в організмі. Клінічний аналіз крові відображає ці зміни, але вони не є строго специфічними та інформативними. Першочергове значення в гемограмі належить не кількісній характеристиці системи, а співвідношенню і збалансованості її компонентів.

Уміст гемоглобіну в крові бугайців за умов кадмієвого навантаження наведено у таблиці 3.1. Встановлено, що рівень гемоглобіну у крові бугайців дослідної групи на 5 і 10 добу досліду зростав на 13 і 22 % відносно показників контрольної групи.

У подальшому рівень гемоглобіну у крові бугайців, яким здійснювали кадмієве навантаження, знижувався, де відповідно на 15 добу досліду він коливався у межах $98,9 \pm 1,86$ г/л, тоді як у крові контрольної групи він становив $102,1 \pm 2,90$ г/л. На 20 і 30 доби досліду рівень гемоглобіну у крові дослідної групи тварин знизився на 18 і 16,6 % відносно контрольної групи.

Розвиток хронічного кадмієвого токсикозу у молодняку ВРХ супроводжується утворенням у крові метгемоглобіну та розвитком тканинної гіпоксії. Встановлено, що у бугайців дослідної групи, вміст метгемоглобіну у їх крові протягом усього досліду зростав.

Таблиця 3.1

**Уміст гемоглобіну у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу
($M \pm m$, $n = 5$)**

Час дослідження крові (добы)	Гемоглобін (г/л)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	103,5±2,31	104,4±1,99
П'ята доба	102,9±2,54	116,6±1,60**
Десята доба	103,4±2,75	126,1±1,86***
П'ятнадцята доба	102,1±2,90	98,9±1,86
Двадцята доба	103,6±2,10	84,5±1,60***
Тридцята доба	103,9±2,50	86,7±1,58***

*Примітка. Ступінь вірогідності у цій і наступних таблицях порівняно з даними контрольної групи – $P < 0,05$ – *, $P < 0,001$ – ***

Слід відзначити, що найвищий рівень метгемоглобіну був на 15 і 20 доби досліду, де відповідно він зріс на 1,4 і 0,9 % відносно контрольної групи тварин.

Підвищений рівень метгемоглобіну у дослідної групи тварин пов'язаний із надходженням Кадмію в організм даних тварин та перетворенням оксигемоглобіну у метгемоглобін, у результаті чого порушується забезпечення киснем тканин організму.

Отже, утворення метгемоглобіну у крові бугайців за кадмієвого навантаження, відбувається у результаті окиснення гемоглобіну з утворенням супероксид-аніона, який у свою чергу запускає вільнорадикальні процеси та здійснює руйнівний вплив на клітинні мембрани, а також ініціює появу інших активних форм кисню.

Таблиця 3.2

**Уміст метгемоглобіну у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу
($M \pm m$, n = 5)**

Час дослідження крові (добы)	Метгемоглобін (%)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	3,9±0,055	4,1±0,081
П'ята доба	3,6±0,054	4,3±0,095***
Десята доба	4,0±0,055	4,8±0,089***
П'ятнадцята доба	3,8±0,074	5,2±0,099***
Двадцята доба	4,1±0,045	5,0±0,061***
Тридцята доба	4,0±0,050	4,8±0,092***

Важливим морфологічним показником крові є визначення середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті, який вказує на насичення еритроцита гемоглобіном. Встановлено, що середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті крові бугайців контрольної та дослідної груп на початку дослідження коливався у межах величин $14,55 \pm 0,35$ і $14,80 \pm 0,30$ пг. На 5 і 10 добу дослідження у крові дослідної групи бугайців встановлено збільшення середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті на 11,4 і 13,9% порівняно з контрольною групою тварин.

На 20 добу дослідження середній вміст в одному еритроциті у крові дослідної групи тварин, яким здійснювали кадмієве навантаження, знизився на 5 % порівняно з контрольною групою. Найнижчим середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті був у крові дослідної групи на 30 добу дослідження, де відповідно він становив $13,18 \pm 0,70$ пг.

Таблиця 3.3

**Середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті крові бугайців за
хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)**

Час дослідження крові (добы)	Середній вміст гемоглобіну в еритроциті (пг)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	14,55±0,35	14,80±0,30
П'ята доба	14,37±0,20	16,01±0,35**
Десята доба	14,77±0,23	16,83±0,29**
П'ятнадцята доба	14,42±0,30	14,38±0,50
Двадцята доба	14,49±0,33	13,76±0,46
Тридцята доба	14,43±0,31	13,18±0,70

При дослідженні кількості еритроцитів у крові бугайців дослідної групи, встановлено його підвищення на 5 і 10 доби досліду відповідно на 2 і 7 % порівняно з показниками контрольної групи тварин. На 15 добу досліду у крові тварин дослідної групи встановлено зниження кількості еритроцитів до 13,18±0,70 Т/л. Вірогідне зниження кількості еритроцитів спостерігали на 20 добу досліду, де відповідно до контрольної групи тварин, вона знизилася на 14 %. На 30 добу досліду кількість еритроцитів у крові бугайців, яким здійснювали кадмієве навантаження дещо зросла порівняно з попередньою добою дослідження, однак при порівнянні з показниками контрольної групи встановлено зниження даного показника лише на 9 %.

Відомо, що йони важких металів, у тому числі й Кадмію, прискорюють процеси утворення активних форм кисню у різних типах клітин, особливо в еритроцитах, провокуючи розвиток оксидативного стресу, що призводить до гемолізу еритроцитів. Також еритропенія може виникати за рахунок можливого інгібуючого впливу Кадмію на процеси синтезу

безпосередніх регуляторів процесів еритропоезу в кістковому мозку, передусім, еритропоетину.

Таблиця 3.4

Кількість еритроцитів у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (добы)	Еритроцити (Т/л)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	7,11±0,21	7,05±0,25
П'ята доба	7,16±0,22	7,28±0,19
Десята доба	7,00±0,25	7,49±0,43
П'ятнадцята доба	7,08±0,24	6,88±0,29
Двадцята доба	7,15±0,26	6,14±0,35*
Тридцята доба	7,20±0,24	6,58±0,45

Для визначення співвідношення між кількістю еритроцитів і насиченням їх гемоглобіном у клінічній практиці використовуються так звані індекси червоної крові, одним із яких є визначення середнього об'єму еритроцита. Встановлено, що на початку дослідження середній об'єм еритроцита у крові бугайців коливався у межах величин $46,00 \pm 1,11 - 46,81 \pm 1,15$ мкм³. У дослідній групі тварин, яким здійснювали кадмієве навантаження, середній об'єм еритроцита на 5 і 10 добу дослідження знизився на 1,7 і 12,2 % (табл. 3.5). Найнижчим середнім об'єм еритроцита був у крові дослідної групи на 15 добу дослідження, де відповідно він становив $40,70 \pm 1,85$ мкм³, тоді як у контрольній групі даний показник був значно вищим – $49,43 \pm 1,10$ мкм³.

Отже, результати досліджень вказують на те, що зменшення кількості еритроцитів крові дослідних тварин під впливом Кадмію може відбуватися за рахунок пригнічення процесів дозрівання еритроїдних клітин і збільшення

руйнації еритроцитів, наслідком чого є зменшення кисневої ємності крові.

Таблиця 3.5

Середній об'єм одного еритроцита крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (добы)	Середній об'єм одного еритроцита (мкм ³)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	46,00±1,11	46,81±1,15
П'ята доба	47,49±1,50	46,70±1,56
Десята доба	47,14±1,32	41,39±2,01*
П'ятнадцята доба	49,43±1,10	40,70±1,85**
Двадцята доба	46,15±1,24	47,23±1,60
Тридцята доба	47,22±1,18	47,11±1,30

За результатами досліджень виявлено зниження гематокритної величини у бугайців дослідної групи на 10, 15 та 20 доби дослідю. Так, на 10 добу дослідю гематокрит у крові дослідної групи знизився на 6 %, тоді як на 15 добу відповідно знизився на 20 %. Вірогідне зниження гематокритної величини спостерігали і на 20 добу дослідю, де відповідно у дослідної групи бугайців вона становила $0,29 \pm 0,014$ л/л, тоді як у контрольної групи – $0,33 \pm 0,010$ л/л (табл. 3.). На 30 добу дослідю гематокритна величина у тварин дослідної групи дещо зростала, однак порівняно з показниками контрольної групи вона знизилася на 8,8 % відповідно.

За результатами досліджень на 5 добу дослідю виявлено збільшення кількості лейкоцитів у крові тварин дослідної групи на 4 %, за рахунок збільшення інтенсивності лейкопоезу під дією Кадмію. На 10 добу дослідю кількість лейкоцитів у крові бугайців дослідної групи продовжувала зростати і відповідно становила $7,81 \pm 0,20$ Г/л. Вірогідне збільшення кількості лейкоцитів спостерігали на 15 добу дослідю, де відповідно з показниками

контрольної групи вона зросла на 12 %.

Таблиця 3.6

**Гематокрит крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу
($M \pm m$, $n = 5$)**

Час дослідження крові (доби)	Гематокрит (л/л)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	0,32±0,012	0,33±0,010
П'ята доба	0,34±0,010	0,34±0,015
Десята доба	0,33±0,009	0,31±0,014
П'ятнадцята доба	0,35±0,011	0,28±0,009**
Двадцята доба	0,33±0,010	0,29±0,014**
Тридцята доба	0,34±0,012	0,31±0,013

Таблиця 3.7

**Кількість лейкоцитів у крові бугайців за хронічного кадмієвого
токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)**

Час дослідження крові (доби)	Лейкоцити (Г/л)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	7,34±0,24	7,29±0,19
П'ята доба	7,35±0,35	7,64±0,56
Десята доба	7,31±0,30	7,81±0,20
П'ятнадцята доба	7,34±0,26	8,21±0,21*
Двадцята доба	7,39±0,30	7,97±0,30
Тридцята доба	7,31±0,32	7,74±0,35

На 20 добу досліду кількість лейкоцитів у крові бугайців, яким здійснювали кадмієве навантаження, залишалась високою і відповідно становила $7,81 \pm 0,20$ Г/л, що на 8 % була вищою за величини контрольної групи. На 30 добу досліду порівняно з попередньою добою кількість лейкоцитів у крові дослідної групи знижувалася до $7,74 \pm 0,35$ Г/л.

Отже, зміни гематологічних показників, які виявлені за дії Кадмію на клітини крові організму отруєних бугайців, полягають у порушеннях процесів еритропоезу та лейкопоезу. Результати досліджень вказують про збільшення вмісту лейкоцитів у крові тварин дослідної групи до $8,21 \pm 0,21$ Г/л. З'ясовано, що впродовж експерименту у крові бугайців зменшується загальна кількість еритроцитів, рівень гемоглобіну та середній вміст гемоглобіну в еритроциті. Дані зміни є причиною зниження здатності еритроцитів до транспорту кисню.

Результати досліджень опубліковані в наукових працях [54, 98].

3.2. Активність ензимів крові бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу

Одним із найважливіших ензимів, які беруть участь в обміні вуглеводів, є лактатдегідрогеназа. Вона здійснює відновлення пірвіноградної кислоти до молочної. Даний ензим належить до класу оксидоредуктаз і складається із 4-х поліпептидних субодиниць 2-х типів [22]. Активність лактатдегідрогенази у сироватці крові бугайців за кадмієвого навантаження наведена у таблиці 3.8. Встановлено, що на початку дослідження активність ензиму коливалася у межах величин $53,85 \pm 1,25$ – $54,08 \pm 1,32$ мкмоль/100мл/хв. Після згодовування хлориду кадмію у сироватці крові бугайців дослідної групи активність ЛДГ вірогідно підвищувалася вже починаючи з 15 доби досліду, де відносно контрольної групи вона зросла на

15,3 %. На 20 добу досліду активність ензиму у сироватці крові тварин дослідної групи продовжувала зростати до $63,75 \pm 1,80$ мкмоль/100мл/хв, що на 17,6 % була вищою за контрольні величини. На 30 добу досліду активність ЛДГ у сироватці крові бугайців, яким здійснювали кадмієве навантаження, дещо знизилася порівняно з попередньою добою, однак порівняно з контрольною групою була вищою на 10,4 %.

Таблиця 3.8

Активність лактатдегідрогенази у сироватці крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (добы)	Лактатдегідрогеназа (мкмоль/100мл/хв)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	$53,85 \pm 1,25$	$54,08 \pm 1,32$
П'ята доба	$54,11 \pm 1,15$	$56,86 \pm 1,86$
Десята доба	$53,75 \pm 1,61$	$61,54 \pm 2,10$
П'ятнадцята доба	$53,99 \pm 1,52$	$62,24 \pm 2,05^*$
Двадцята доба	$54,20 \pm 1,75$	$63,75 \pm 1,80^*$
Тридцята доба	$54,05 \pm 1,60$	$59,65 \pm 1,95$

Отже, за умов кадмієвого навантаження підвищення активності ЛДГ у сироватці крові молодняку великої рогатої худоби дослідної групи вказує про інтенсифікацію вуглеводного обміну.

Наступний ензим, який ми досліджували, була малатдегідрогеназа, яка каталізує перетворення оксалоацетату і малату за участі коферментів NAD^+ / $NADH$. Даний кофермент бере участь у багатьох метаболічних процесах, у тому числі у циклі трикарбонових кислот, гліюконеогенезі, синтезі амінокислот, а також сприяє обміну метаболітів між цитоплазмою і органелами.

Встановлено, що після згодовуванні хлориду кадмію бугайцям дослідної групи, активність малатдегідрогенази у їх сироватці крові вірогідно

зростала вже починаючи з 10 доби дослідю. На 15 добу дослідю активність ензиму зросла на 11,3 %, тоді як на 20 добу дослідю активність МДГ зросла на 11,5 % відносно показників контрольної групи тварин (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Активність малатдегідрогенази у сироватці крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (доби)	Малатдегідрогеназа (мкмоль/100мл/хв.)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	42,10±0,65	42,15±0,79
П'ята доба	41,85±0,80	43,26±0,95
Десята доба	41,91±0,94	45,19±0,88*
П'ятнадцята доба	42,00±0,97	46,73±0,92**
Двадцята доба	41,87±0,92	46,67±0,93**
Тридцята доба	42,02±0,90	45,70±0,99

Важливими ензимами-маркерами, які використовують для оцінки енергетичного обміну та перебігу гіпоксії є рівень активності цитохромоксидази та сукцинатдегідрогенази.

При дослідженні активності сукцинатдегідрогенази у сироватці крові тварин контрольної та дослідної групи, встановлено, що на початку дослідю активність ензиму коливалася у межах величин 11,20±0,30 і 11,32±0,38 ммоль/100мл/год. За кадмієвого навантаження активність сукцинатдегідрогенази у крові бугайців дослідної групи на 5 добу дослідю підвищилася на 3,7 %. У подальшому активність ензиму почала знижуватися, де відповідно на 15 добу дослідю вона знизилася на 12,8 % відносно контрольної групи бугайців. Найнижчою активність сукцинатдегідрогенази була у сироватці крові бугайців дослідної групи на 20 добу дослідю, де відповідно становила 9,29±0,12 ммоль/100мл/год тоді як у контрольній групі – 11,34±0,25 ммоль/100мл/год (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

**Активність сукцинатдегідрогенази у сироватці крові бугайців за
хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)**

Час дослідження крові (добы)	Сукцинатдегідрогеназа (ммоль/100мл/год)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	11,20±0,30	11,32±0,38
П'ята доба	11,27±0,39	11,69±0,43
Десята доба	11,22±0,40	10,50±0,16
П'ятнадцята доба	11,30±0,40	9,85±0,21**
Двадцята доба	11,34±0,25	9,29±0,12***
Тридцята доба	11,30±0,28	10,15±0,15**

На 30 добу досліду активність сукцинатдегідрогенази у сироватці крові бугайців, яким здійснювали кадмієве навантаження, порівняно з попередньою добою дещо зросла, однак порівняно з контрольною групою активність ензиму була нижчою на 10,2 %.

Аналогічні зміни спостерігали і при визначення активності цитохромоксидази. Активність ензиму у сироватці крові бугайців дослідної групи на 5 добу досліду знизилася до 17,85±0,41 ммоль/мл/год, тоді як у контрольній групі даний показник становив 18,15±0,35 ммоль/мл/год. Вірогідне зниження активності цитохромоксидази у сироватці крові тварин за умов кадмієвого навантаження спостерігали на 10 добу досліду, де порівняно з контрольною групою тварин активність ензиму знизилася на 5,4 %. На 15 добу досліду активність цитохромоксидази у сироватці крові тварин дослідної групи знизилася на 11,9 %, а на 20 добу – на 10,3 % відносно показників контрольної групи тварин (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Активність цитохромоксидази у сироватці крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (добы)	Цитохромоксидаза (ммоль/мл/год)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	18,23±0,28	18,19±0,25
П'ята доба	18,15±0,35	17,85±0,41
Десята доба	18,22±0,28	17,23±0,35*
П'ятнадцята доба	18,27±0,34	16,10±0,15***
Двадцята доба	18,21±0,22	16,33±0,16***
Тридцята доба	18,23±0,25	16,95±0,30*

Важливе значення має визначення функціонального стану печінки у бугайців за умов кадмієвого навантаження. Функціональний стан печінки у тварин досліджували за такими показниками як амінотрансферази. При дослідженні активності аланін-амінотрансферази встановлено, що у сироватці крові бугайців дослідної групи активність ензиму на 5 добу досліду підвищилася на 7,5 %, а на 10 добу – відповідно на 17,5 % відносно контрольної групи. На 15 добу досліду активність аланін-амінотрансферази у сироватці крові бугайців дослідної групи продовжувала знижуватися і відповідно становила $0,350 \pm 0,009$ мккат/л, тоді як у контрольної групи даний показник був значно вищим – $0,271 \pm 0,011$ мккат/л відповідно (табл. 3.11). На 20 добу досліду активність аланін-амінотрансферази у сироватці крові бугайців дослідної групи підвищилася на 37,8 %, а на 30 добу досліду – на 21,1 % відносно контрольної групи тварин.

Таблиця 3.11

**Активність аланін-амінотрансферази у сироватці крові бугайців за
хронічного кадмієвого токсикозу; ($M \pm m$, $n = 5$)**

Час дослідження крові (добы)	Аланін-амінотрансфераза (мккат/л)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	0,268±0,010	0,267±0,007
П'ята доба	0,266±0,009	0,286±0,006
Десята доба	0,268±0,011	0,315±0,015*
П'ятнадцята доба	0,271±0,011	0,350±0,009***
Двадцята доба	0,265±0,010	0,365±0,011***
Тридцята доба	0,270±0,012	0,327±0,006**

Аналогічні зміни спостерігаємо і при дослідженні активності аспартат-амінотрансферази, яка у сироватці крові бугайців, яким здійснювали кадмієве навантаження, зростала протягом усього досліду. Слід відзначити вірогідне підвищення активності даного ензиму вже починаючи з 5 доби досліду, де порівняно з контрольною групою, активність АсАТ підвищилася на 4,0 % відповідно (табл. 3.12). На 10 добу досліду активність ензиму продовжувала зростати і відповідно становила $0,510 \pm 0,006$ мккат/л. На 15 добу досліду активність АсАТ у сироватці крові дослідної групи бугайців підвищилася на 20,6 % порівняно з контрольною групою. Найвищою активність ензиму була на 20 добу досліду, де порівняно з контрольною групою вона зросла на 26,0 %.

Підвищення активності амінотрансфераз у сироватці крові бугайців, яким здійснювали кадмієве навантаження, зумовлено збільшенням проникності клітинних мембран гепатоцитів та мітохондріальних мембран і надходженням даних ензимів у кров'яне русло.

Таблиця 3.12

**Активність аспартат-амінотрансферази у сироватці крові бугайців за
хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)**

Час дослідження крові (доби)	Аспартат-амінотрансфераза (мккат/л)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	0,483±0,005	0,476±0,007
П'ята доба	0,478±0,005	0,495±0,006*
Десята доба	0,467±0,006	0,510±0,006***
П'ятнадцята доба	0,480±0,005	0,579±0,009***
Двадцята доба	0,475±0,006	0,594±0,007***
Тридцята доба	0,481±0,005	0,566±0,008***

Каталаза та глутатіонзалежні пероксидази забезпечують одну з перших ліній захисту клітин від агресивної дії вільних радикалів. Встановлено, що за кадмієвого навантаження у перші доби досліді у крові бугайців активізується ензимна ланка антиоксидантної системи.

При дослідженні активності глутатіонпероксидази у сироватці крові бугайців за кадмієвого навантаження встановлено її підвищення у дослідній групі на 5 і 10 доби досліді. З 15 доби досліді активність ензиму почала знижуватися і найнижчої активності досягала на 20 добу досліді, де порівняно з контрольною групою вона знизилася на 22,6 % (табл. 3.13). Вірогідне зниження активності глутатіонпероксидази у сироватці крові дослідній групі тварин спостерігали і на 30 добу досліді.

Активність глутатіонредуктази, яка є відповідальною за поповнення внутрішньоклітинного пулу відновленого глутатіону, зростає на 5 і 10 доби досліді, де відносно початкових величин вона зросла на 5,4 і 13,2 % (табл. 3.14). Підтримання високого рівня активності глутатіонредуктази можливо обумовлене високою інтенсивністю дегідрогеназних реакцій пентозофосфатного шунту, що забезпечує зв'язок антиоксидантної системи та

вуглеводного обміну в організмі.

Таблиця 3.13

Активність глутатіонпероксидази у сироватці крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (доби)	Глутатіонпероксидаза (нмоль NADPH/хв на 1 мг білка)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	36,6±1,55	37,0±1,42
П'ята доба	36,7±1,50	38,5±1,47
Десята доба	36,3±1,35	39,7±1,56
П'ятнадцята доба	36,6±1,39	33,4±1,29
Двадцята доба	36,8±1,45	28,5±1,13**
Тридцята доба	37,1±1,55	29,9±1,60*

Таблиця 3.14

Активність глутатіонредуктази у сироватці крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (доби)	Глутатіонредуктаза (нмоль NADPH/хв на 1 мг білка)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	1,65±0,045	1,67±0,035
П'ята доба	1,68±0,055	1,76±0,045
Десята доба	1,67±0,050	1,89±0,081*
П'ятнадцята доба	1,70±0,051	1,60±0,036
Двадцята доба	1,69±0,044	1,31±0,074**
Тридцята доба	1,64±0,035	1,42±0,055***

На 15 добу досліду активність ензиму у сироватці крові бугайців

дослідної групи знизилася до $1,60 \pm 0,036$ нмоль NADPH/хв на 1мг білка. На 20 і 30 доби дослідів активність ензиму, що досліджувався, у сироватці крові хворих тварин знизився на 22,5 і 13,4 % відносно показників контрольної групи.

Пригнічення активності ензимів глутатіонової системи організму бугайців дослідної групи зумовлене розвитком оксидативного стресу, викликаного згодовування кадмію.

Наступний ензим, який ми досліджували, була активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, основна функція якого полягає у відновленні НАДФ до НАДФН, необхідного для переходу окисненого глутатіону (GSSG) у відновлену форму. Встановлено, що активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази у сироватці крові бугайців дослідної групи на 5 добу дослідів вірогідно знизилася на 13,3 %, тоді як на 10 добу дослідів активність підвищилася до $0,79 \pm 0,041$ нмоль NADPH/хв на 1мг білка (табл. 3.15). У подальшому спостерігали підвищення активності даного ензиму у крові тварин дослідної групи, де порівняно з контрольною групою вона зросла на 22,1 %.

На 20 і 30 доби дослідів активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази у крові дослідної групи знизилася на 24,3 і 18,7 % відносно показників контрольної групи.

Отже, отримані результати щодо пригнічення глюкозо-6-фосфатдегідрогенази вказують про зменшення активності катаболізму глюкози пентозофосфатним шляхом і, відповідно, зменшення інтенсивності відновлення NADP в еритроцитах тварин під впливом Кадмію. Вірогідно, установлений ефект може відігравати роль у метаболічних порушеннях стану системи антиоксидантного захисту і функціональних характеристик еритроцитів (зменшення резистентності до гемолізу, зміни в процесах транспорту молекул Оксигену за тривалого надходження кадмію в організм бугайців.

Таблиця 3.15

Активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази у сироватці крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (добы)	Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа (нмоль NADPH/хв на 1 мг білка)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	0,69±0,019	0,72±0,020
П'ята доба	0,75±0,021	0,65±0,027*
Десята доба	0,71±0,018	0,79±0,041
П'ятнадцята доба	0,68±0,024	0,83±0,035**
Двадцята доба	0,74±0,025	0,56±0,030**
Тридцята доба	0,75±0,021	0,61±0,028**

За дії на організм бугайців кадмію утворюються токсичні сполуки вільних радикалів, у тому числі пероксид водню, для нейтралізації якого найважливішу роль відіграє каталаза. Встановлено, що у сироватці крові бугайців, яким згодували хлорид кадмію, активність каталази на 5 добу досліді підвищилась на 2,3 % відносно контрольної групи тварин. Найвищою активність даного ензиму у крові дослідної групи була на 10 добу досліді, де відповідно вона коливалася у межах $6,99 \pm 0,28$ одиниць (табл. 3.16). Починаючи з 15 добы досліді активність каталази почала знижуватися і вірогідне зниження даного ензиму спостерігали на 20 і 30 добу, де порівняно з контрольною групою активність каталази знизилася відповідно на 17,8 і 11,8 %.

Таблиця 3.16

Активність каталази у сироватці крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (доби)	Каталаза (одиниці)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	6,58±0,19	6,62±0,22
П'ята доба	6,57±0,17	6,72±0,10
Десята доба	6,62±0,20	6,99±0,28
П'ятнадцята доба	6,60±0,18	6,41±0,10
Двадцята доба	6,59±0,17	5,42±0,25**
Тридцята доба	6,63±0,21	5,85±0,32*

Отже, тривале згодовування хлориду кадмію бугайцям дослідної групи протягом 30 діб призводить до вірогідного зниження активності ензимної ланки антиоксидантної системи. За цих умов максимальне зменшення активності антиоксидантних ензимів реєстрували на 20 і 30 доби досліді.

Результати досліджень опубліковані в наукових працях [96, 97]

3.3. Протеїнсинтезувальна функція печінки бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу

Активність системи гемостазу прямо пов'язана із функціональним станом печінки. Гепатоцити є основним місцем синтезу протеїнів системи згортання крові та плазміногену – основного проензиму системи фібринолізу.

Протеїни крові тварин, перебуваючи у тісному функціональному зв'язку з білками різних тканин, віддзеркалюють ті зміни, які настають у

тканинах і органах організму за розладів у них процесів метаболізму, спричинених патологічними чинниками. Саме тому рівень загального протеїну і його фракцій у крові бугайців за експериментального кадмієвого токсикозу, відображає протеїнсентизувальну функцію печінки та ефективність проведеного лікування.

Рівень загального протеїну у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу наведено у таблиці 3.17. Встановлено, що на початку досліду рівень загального протеїну у крові бугайців контрольної та дослідної груп коливався у межах $67,8 \pm 1,12$ – $67,1 \pm 1,13$ г/л.

Таблиця 3.17

Рівень загального протеїну у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (доби)	Загальний протеїн (г/л)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	$67,8 \pm 1,12$	$67,1 \pm 1,13$
П'ята доба	$68,2 \pm 1,10$	$66,3 \pm 1,15$
Десята доба	$68,1 \pm 1,15$	$64,6 \pm 1,18^*$
П'ятнадцята доба	$67,8 \pm 1,11$	$63,0 \pm 1,12^*$
Двадцята доба	$68,0 \pm 1,13$	$61,9 \pm 1,14^{**}$
Тридцята доба	$67,7 \pm 1,11$	$63,8 \pm 1,16^*$

При згодовуванні бугайцям хлориду кадмію у дозі 0,04 мг/кг маси тіла тварини, рівень загального протеїну у їх крові вірогідно знижувався вже починаючи з 10 доби досліду, де відповідно з показниками контрольної групи тварин він знизився на 5,1 %. На 15 добу досліду рівень загального протеїну у крові бугайців дослідної групи знизився на 7 % відносно контрольної групи. Найнижчого рівня він досяг на 20 добу досліду, де відповідно коливався у межах $61,9 \pm 1,14$ г/л, тоді як у контрольної групи тварин даний показник становив $68,0 \pm 1,13$ г/л.

Зниження рівня загального протеїну у крові бугайців дослідної групи за умов кадмієвого навантаження відбувалося за рахунок зниження рівня альбумінів.

Як видно з даних таблиці 3.18 у крові бугайців дослідної групи рівень альбумінів на початку досліду становив $41,3 \pm 1,06$ г/л. На 5 і 10 добу досліду рівень альбумінів у крові тварин дослідної групи знизився на 3,6 і 8,7 % відносно контрольної групи тварин. У подальшому рівень альбумінів у крові бугайців, яким здійснювали кадмієве навантаження, знизився до $36,7 \pm 1,43$ г/л. Найнижчим рівень альбумінів у крові тварин дослідної групи був на 20 добу досліду, де порівняно з контрольною групою він знизився на 16,5% відповідно.

Таблиця 3.18

**Рівень альбумінів у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу
($M \pm m$, n = 5)**

Час дослідження крові (доби)	Альбуміни (г/л)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	$41,5 \pm 1,20$	$41,3 \pm 1,06$
П'ята доба	$41,4 \pm 1,13$	$39,9 \pm 2,02$
Десята доба	$41,2 \pm 0,91$	$37,6 \pm 1,61^*$
П'ятнадцята доба	$41,5 \pm 1,23$	$36,7 \pm 1,43^*$
Двадцята доба	$41,3 \pm 1,05$	$34,5 \pm 1,35^{**}$
Тридцята доба	$41,4 \pm 1,01$	$36,4 \pm 1,25^*$

На тлі загальної гіпопротеїнемії встановлено суттєву диспропорцію між альбумінами і глобулінами у сироватці крові хворих тварин. Встановлено, що рівень глобулінів дещо зростав у крові бугайців, яким здійснювали кадмієве навантаження. Найвищого рівня він досягав на 20 і 30 добу досліду, де відповідно коливався у межах величин $27,4 \pm 1,15$ – $27,4 \pm 1,06$ г/л, тоді як у контрольної групи тварин даний показник становив $26,7 \pm 0,76$ і $26,3 \pm 0,60$ г/л.

Таблиця 3.19

**Рівень глобулінів у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу
($M \pm m$, n = 5)**

Час дослідження крові (добы)	Глобуліни (г/л)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	26,3±0,60	25,8±1,00
П'ята доба	26,8±0,87	26,4±0,98
Десята доба	26,9±0,95	27,0±1,03
П'ятнадцята доба	26,3±0,99	26,3±0,50
Двадцята доба	26,7±0,76	27,4±1,15
Тридцята доба	26,3±0,60	27,4±1,06

Підвищення рівня глобулінів у сироватці крові бугайців відображає інтенсивність запальних процесів в їхньому організмі за кадмієвого навантаження.

Отже, при згодовуванні бугайцям з кормом кадмію хлориду у дозі 0,04 мг/кг маси тіла тварини протягом 30-ти діб у тварин пригнічується протеїнсинтезувальна функція печінки, яка проявляється зниженням загального протеїну крові, зниженням рівня альбумінів та збільшенням рівня глобулінів.

Результати досліджень опубліковані в наукових працях [95].

3.4. Рівень вітамінів у крові бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу

На основі попередніх досліджень встановлено, що Кадмій при потраплянні в організм молодняка великої рогатої худоби активізує інтенсивність радикалоутворення та посилює процеси пероксидного окиснення ліпідів. У результаті чого пригнічується ензимна ланка системи антиоксидантного захисту організму тварин. Саме тому важливим є також дослідження неензимної ланки даної системи, до якої входять вітаміни, які характеризуються високими донорськими властивостями, оскільки знижують кількість вільного кисню у клітині, шляхом активації його утилізації та здатністю відновлювати радикали ліпідів. Усі вони відносяться до «прямих» антиоксидантів, оскільки безпосередньо взаємодіють з активними формами кисню, продуктами пероксидного окиснення ліпідів та вільними радикалами

Одним із основних вітамінів, які володіють антиоксидантними властивостями є вітамін Е. Механізм фармакологічної дії вітаміну Е полягає у тому, що він запобігає окисненню жирів, жирних кислот та стеринів. Вітамін Е стабілізує клітинні мембрани та внутріклітинні утворення, що є необхідною передумовою захисту ядерного хроматину та ДНК від руйнівної дії вільних радикалів.

Рівень вітаміну Е у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу наведений у таблиці 3.20. Встановлено вірогідне підвищення вітаміну Е у крові дослідної групи бугайців на 5 добу досліду, яким згодовували з кормом хлорид кадмію у дозі 0,04 мг/кг маси тіла тварини. У подальшому рівень вітаміну Е продовжував знижуватися, де порівняно з контрольною групою на 10 добу досліду знизився на 9,5 % відповідно. На 15 добу досліду рівень вітаміну знизився до $3,4 \pm 0,12$ мкмоль/л, тоді як у контрольної групи тварин він становив $4,0 \pm 0,06$ мкмоль/л. Найнижчим рівень вітаміну Е був на 20 добу досліду, де порівняно з показниками контрольної групи він знизився на 32,6 %. На 30 добу рівень вітаміну порівняно з попередньою добою зріс,

однак при порівнянні з контрольною групою був нижчим на 17,9 % (табл. 3.20).

Таблиця 3.20

**Рівень вітаміну Е у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу
($M \pm m$, n = 5)**

Час дослідження крові (доби)	Вітамін Е (мкмоль/л)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	4,1±0,05	4,0±0,07
П'ята доба	4,0±0,07	4,4±0,10*
Десята доба	4,2±0,08	3,8±0,09*
П'ятнадцята доба	4,0±0,06	3,4±0,12**
Двадцята доба	4,3±0,09	2,9±0,10***
Тридцята доба	3,9±0,06	3,2±0,11***

Вітамін Е (токоферол) охороняє вітамін А від окиснення як в кишечнику, так і в тканинах. Якщо є нестача вітаміну Е, то вітамін А не буде засвоюватись у відповідній кількості, і тому ці два вітаміни потрібно приймати разом.

Вітамін А є потужним акцептором пероксидних радикалів, що пов'язано із його здатністю активно перехоплювати пероксидні сполуки. Антиоксидантні ефекти даного вітаміну мають також і опосередкований характер, оскільки ретинол, як відомо, бере активну участь у синтезі сірковмісних амінокислот в організмі, зокрема L-цистеїну. Останній є, водночас, структурним компонентом глутатіону і, завдяки наявності у її складі функціонально високоактивної сульфгідрильної групи – визначальною в реалізації його антиоксидантних ефектів.

Вміст вітаміну А у крові бугайців за умов згодовування хлориду кадмію наведений у таблиці 3.21. Слід відзначити, що внаслідок дії Кадмію порушується засвоєння каротину та перетворення його у ретинол, що

негативно відбивається на здоров'ї тварин. Так, у дослідах на бугайцях чорно-рябої породи було виявлено, що Кадмій перешкоджає нормальному засвоєнню каротину, в результаті руйнування вітаміну А в рубці.

Таблиця 3.21

**Рівень вітаміну А у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу
($M \pm m$, n = 5)**

Час дослідження крові (доби)	Вітамін А (мкмоль/л)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	0,83±0,029	0,80±0,030
П'ята доба	0,79±0,031	0,83±0,015
Десята доба	0,85±0,025	0,74±0,020
П'ятнадцята доба	0,81±0,020	0,67±0,011***
Двадцята доба	0,80±0,026	0,62±0,035***
Тридцята доба	0,78±0,024	0,69±0,018*

Встановлено вірогідне зниження вітаміну А у крові бугайців дослідної групи на 15 добу досліду, де порівняно з контрольною групою тварин він знизився на 17,3 %. У подальшому рівень вітаміну А продовжував знижуватися і на 20 добу досліду досягав 0,62±0,035 мкмоль/л, тоді як у контролі даний показник становив 0,80±0,026 мкмоль/л. На 30 добу досліду рівень вітаміну А у крові дослідної групи знизився на 11,5 %.

Таким чином згодовування бугайцям хлориду кадмію у дозі 0,04 мг/кг маси тіла тварини, призводить до пригнічення неензимної ланки системи антиоксидантної системи організму тварин, на що вказує зниження рівня вітамінів А і Е.

Результати досліджень опубліковані в наукових працях [93].

3.5. Імунний статус організму бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу

Імунна система є однією з найважливіших гомеостатичних систем організму, яка визначає ступінь здоров'я тварин, їхні адаптаційні можливості [21]. Будучи індикатором фізіологічного стану організму, вона чітко реагує на зміни умов навколишнього середовища, надходження в організм важких металів, в тому числі Кадмію.

Встановлено, що за умов кадмієвого навантаження фагоцитарна активність нейтрофілів у крові бугайців дослідної групи починаючи з 15 доби дослідження знижувалася. Вірогідне зниження даного показника спостерігали на 25 і 30 доби дослідження, де відповідно з контрольною групою фагоцитарна активність нейтрофілів знизилася на 5,4 і 4,1 % відповідно (табл. 3.22).

Таблиця 3.22

Фагоцитарна активність нейтрофілів у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (доби)	Фагоцитарна активність (%)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	57,3±1,95	57,1±2,10
П'ята доба	56,9±2,11	57,8±2,05
Десята доба	57,1±1,75	55,8±2,25
П'ятнадцята доба	57,3±1,80	54,2±1,50
Двадцята доба	56,8±1,03	51,4±1,14**
Тридцята доба	57,0±1,06	52,9±0,95*

При дослідженні фагоцитарного індексу у дослідних тварин встановлено, що на початку дослідження він коливався у межах 9,75±0,26 і 9,73±0,27 од. При згодовуванні кадмію бугайцям дослідної групи встановлено вірогідне зниження фагоцитарного індексу на 15, 20 і 30 доби дослідження

(табл. 3.23).

Таблиця 3.23

**Фагоцитарний індекс крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу
($M \pm m$, n = 5)**

Час дослідження крові (добы)	Фагоцитарний індекс (од.)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	9,75±0,26	9,73±0,27
П'ята доба	9,78±0,34	9,95±0,35
Десята доба	9,70±0,28	8,78±0,41
П'ятнадцята доба	9,74±0,30	8,45±0,23**
Двадцята доба	9,77±0,21	7,99±0,37**
Тридцята доба	9,74±0,32	8,61±0,40*

Найнижчий фагоцитарний індекс був на 20 добу досліду, де порівняно з контрольною групою він знизився на 18,2 %. На 30 добу досліду фагоцитарний індекс крові бугайців дослідної групи порівняно з попередньою добою зріс, однак при порівнянні з контролем залишався на низькому рівні. Дане зниження фагоцитарного індексу вказує на пригнічення фагоцитарної активності лейкоцитів.

Проведені дослідження показників фагоцитарного індексу та фагоцитарної активності нейтрофілів дали можливість вивчити особливості їх змін і визначити важливу роль неспецифічної ланки імунної системи у патогенезі кадмієвого токсикозу у молодняку великої рогатої худоби.

При дослідженні гуморальної ланки імунної системи бугайців за кадмієвого навантаження встановлено незначне підвищення бактерицидної активності сироватки крові тварин на 5 добу досліду, з подальшим її зниженням у наступні періоди досліджень (табл. 3.24).

Таблиця 3.24

Бактерицидна активність сироватки крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (доби)	БАСК (%)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	55,6±0,70	55,7±0,59
П'ята доба	55,9±0,59	56,6±0,85
Десята доба	55,7±0,71	54,3±0,41
П'ятнадцята доба	56,0±0,63	51,4±0,70**
Двадцята доба	55,8±0,67	47,3±0,35***
Тридцята доба	55,7±0,60	49,7±0,84***

Вірогідне зниження бактерицидної активності сироватки крові бугайців дослідної групи відмічаємо на 15 добу дослідження, де порівняно з контрольною групою вона знизилася на 4,6 %. На 20 добу дослідження БАСК бугайців, яким згодували Кадмій, становила 47,3±0,35 %, тоді як у контрольній групі даний показник становив 55,8±0,67 %. На 30 добу дослідження бактерицидна активність сироватки крові бугайців дослідної групи була нижчою на 6,0 %.

При визначенні лізоцимної активності сироватки крові встановлено вірогідне її зниження вже починаючи з 10 доби дослідження, де відповідно з контрольною групою тварин вона знизилася на 1,9 %. На 15 і 20 доби дослідження лізоцимна активність сироватки крові бугайців дослідної групи коливалася у межах 20,3±0,30 і 19,4±0,70 %, тоді як у контролі даний показник становив 23,0±0,55 і 22,7±0,42 % (табл. 3.25). На 30 добу дослідження лізоцимна активність сироватки крові бугайців дослідної групи знизилася на 2,7 %.

Дані результати досліджень можуть вказувати на негативний вплив Кадмію на пригнічення гуморальних чинників резистентності організму бугайців.

Таблиця 3.25

Лізоцимна активність сироватки крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (доби)	ЛАСК (%)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	22,6±0,51	22,7±0,45
П'ята доба	22,9±0,47	23,4±0,24
Десята доба	22,5±0,50	20,6±0,64*
П'ятнадцята доба	23,0±0,55	20,3±0,30**
Двадцята доба	22,7±0,42	19,4±0,70**
Тридцята доба	22,8±0,47	20,1±0,24***

Одним з індикаторів стану імунного статусу організму є рівень циркулюючих імунних комплексів у крові. Тривала циркуляція в організмі імунних комплексів навіть при незначному підвищенні їх рівня призводить до утворення накопичень останніх в тканинах, підвищеної агрегації і адгезії тромбоцитів, що, в свою чергу, спричиняє порушення мікроциркуляції крові та облітерацію судин гемомікроциркуляторного русла, пошкодження і некроз тканин [21].

У тварин контрольної та дослідної груп рівень циркулюючих імунних комплексів коливався у межах $67,4 \pm 1,10$ і $67,1 \pm 2,10$ ммоль/л. Після згодовування хлориду кадмію у бугайців дослідної групи рівень циркулюючих комплексів вірогідно зростав на 10 добу досліду на 7,2 % відносно контрольної групи. На 15 і 20 доби досліду рівень циркулюючих імунних комплексів у крові тварин дослідної групи відповідно зріс на 9,7 і 13,4 % (табл. 3.26).

На 30 добу досліду рівень циркулюючих імунних комплексів у крові бугайців дослідної групи дещо знизився, однак порівняно з контрольною групою він був вищим на 12,6 % відповідно.

Таблиця 3.26

Циркулюючі імунні комплекси у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (доби)	ЦІК (ммоль/л)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	67,4±1,10	67,1±2,10
П'ята доба	67,1±1,50	69,4±2,50
Десята доба	67,8±2,10	72,7±3,10*
П'ятнадцята доба	67,9±1,80	74,5±1,90*
Двадцята доба	67,2±1,67	76,2±2,30**
Тридцята доба	67,4±2,11	75,9±2,64**

Важливе значення при вивченні імунної відповіді організму за умов кадмієвого навантаження має дослідження кількісного складу лейкоцитів, і зокрема Т- і В-лімфоцитів, як провідних імунокомпетентних клітин крові, оскільки вони характеризують рівень захисних сил організму та стан специфічного імунітету.

Встановлено, що при згодовуванні бугайцям з кормом хлориду кадмію кількість В-лімфоцитів на 5 добу досліду становила 17,54±0,9 5%. На 10 добу досліду кількість В-лімфоцитів у крові тварин дослідної групи знизилася на 0,72 % відносно величин контрольної групи. Слід відзначити, що кількість В-лімфоцитів у крові дослідної групи вірогідно знижувалася з 15 доби досліду, де порівняно з контрольною групою вона знизилася на 1,19 % відповідно. Найнижчою кількістю В-лімфоцитів була на 20 добу досліду, де відповідно становила 15,12±0,37 % (табл. 3.27).

Кількість В-лімфоцитів у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (добы)	В-лімфоцити (%)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	17,06±0,80	17,10±0,65
П'ята доба	17,11±0,74	17,54±0,95
Десята доба	17,07±0,61	16,35±0,47
П'ятнадцята доба	17,06±0,48	15,87±0,40*
Двадцята доба	17,15±0,50	15,12±0,37*
Тридцята доба	17,13±0,75	16,20±0,95

Важливе значення при вивченні клітинної ланки імунної системи організму тварин має визначення кількості Т-лімфоцитів. Встановлено, що на початку дослідження кількість Т-лімфоцитів у крові тварин контрольної та дослідної груп коливалися у межах $40,70 \pm 3,62$ і $40,85 \pm 2,54$ %. У подальшому кількість Т-лімфоцитів у крові дослідної групи порівняно з контрольною зросла на 0,31 %. Найнижчою кількістю Т-лімфоцитів була у дослідній групі тварин на 20 добу дослідження, де порівняно з контрольною групою даний показник знизився на 3,63 % (табл. 3.28).

Результати досліджень кількості Т-активних лімфоцитів у крові бугайців дослідної групи вказують, що згодовування тваринам хлориду кадмію у дозі 0,04 мг/ кг маси тварини сприяє зниженню кількості даного показника починаючи з 10 доби дослідження. Варто зауважити, що найнижчою кількістю Т-активних лімфоцитів у крові бугайців дослідної групи була на 20 добу дослідження, де порівняно з контрольною групою вона знизилася на 4,39 % (табл. 3.29). На 30 добу дослідження кількість Т-активних лімфоцитів у крові дослідної групи порівняно з попередньою добою зросла до $33,22 \pm 1,10$ %.

Таблиця 3.28

Кількість Т-лімфоцитів у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (доби)	Т-лімфоцити (%)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	40,70±3,62	40,85±2,54
П'ята доба	41,25±2,59	41,56±3,25
Десята доба	40,94±2,71	39,42±4,11
П'ятнадцята доба	40,85±1,10	38,16±1,85
Двадцята доба	41,10±1,34	37,47±1,65
Тридцята доба	41,14±1,98	39,12±2,88

Таблиця 3.29

Кількість Т-активних лімфоцитів у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (доби)	Т-активні (%)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	35,15±0,95	35,33±0,86
П'ята доба	35,23±1,08	34,54±1,00
Десята доба	34,95±0,87	33,75±0,95
П'ятнадцята доба	34,74±0,97	32,35±0,85
Двадцята доба	35,21±1,00	30,82±1,05*
Тридцята доба	35,05±0,99	33,22±1,10

Т-хелпери є індукторами імунної відповіді, вони регулюють її силу на чужорідний антиген та контролюють сталість внутрішнього середовища організму. Також вони спричиняють підвищенню вироблення антитіл [21, 76].

Встановлено, що у крові дослідної групи бугайців вірогідно знижується кількість Т-хелперних лімфоцитів на 15, 20 та 30 доби дослідю. Відповідно на 15 добу дослідю кількість досліджуваного показника у крові бугайців дослідної групи знизилася на 1,73 %, на 20 добу – на 4,19 % та на 30 добу дослідю – на 3,53 % порівняно з показниками контрольної групи (табл. 3.30).

Отже, зниження Т-хелперних лімфоцитів вказує про імунну недостатність, що розвивається у бугайців за кадмієвого навантаження.

Таблиця 3.30

Кількість Т-хелперів у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (доби)	Т-хелпери (%)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	32,46±0,84	32,39±0,57
П'ята доба	32,13±0,95	31,47±0,74
Десята доба	32,90±0,75	30,81±0,65
П'ятнадцята доба	32,54±0,90	29,67±0,75*
Двадцята доба	32,30±1,00	28,11±0,56**
Тридцята доба	32,84±0,76	29,31±0,60*

Також важливе значення у дослідженні клітинної ланки імунної системи мають Т-супресори, які представляють собою найважливіший механізм, що забезпечує внутрішню саморегуляцію системи імунітету. Клітини-супресори з одного боку обмежують імунну відповідь на антиген, запобігаючи таким чином розвиток алергічної реакції, а з іншого боку, запобігають можливості аутоімунних реакцій.

На основі проведених досліджень встановлено, що кількість Т-супресорів у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу на 5 добу дослідю зростає на 0,58 %, а на 10 добу дослідю – на 1,01 % відносно

контрольних величин. Вірогідне збільшення кількості Т-супресорів у крові бугайців дослідної групи відмічали на 20 добу досліду, де відповідно вони становили $21,58 \pm 0,35$ %, тоді як у контролі даний показник становив $19,10 \pm 0,49$ % (табл. 3.31).

Таблиця 3.31

Кількість Т-супресорів у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (доби)	Т-супресори (%)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	$19,12 \pm 0,52$	$19,10 \pm 0,54$
П'ята доба	$18,95 \pm 0,60$	$19,53 \pm 0,42$
Десята доба	$19,20 \pm 0,51$	$20,21 \pm 0,39$
П'ятнадцята доба	$19,05 \pm 0,59$	$20,86 \pm 0,50^*$
Двадцята доба	$19,10 \pm 0,49$	$21,58 \pm 0,35^{**}$
Тридцята доба	$19,15 \pm 0,54$	$20,11 \pm 0,50$

Стан імунітету тварин за кадмієвого навантаження істотно залежить від співвідношення Т-хелперів і Т-супресорів. Встановлено, що імунорегуляторний індекс крові бугайців дослідної групи вірогідно знижувався вже починаючи з 10 доби досліду, де відповідно він становив $1,52 \pm 0,039$ проти $1,71 \pm 0,080$. На 15 і 20 доби досліду даний показник відповідно знизився у тварин дослідної групи на 17 і 23,1 % порівняно з показниками контрольної групи (табл. 3.32).

На 30 добу досліду імунорегуляторний індекс крові бугайців дослідної групи залишався нижчим ніж у контрольній. Таке зниження імунорегуляторного індексу є характерним для імунодефіцитних станів.

Таблиця 3.32

Імунорегуляторний індекс крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (добы)	Імунорегуляторний індекс	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	1,70±0,085	1,70±0,075
П'ята доба	1,70±0,069	1,61±0,046
Десята доба	1,71±0,080	1,52±0,039*
П'ятнадцята доба	1,71±0,075	1,42±0,050*
Двадцята доба	1,69±0,064	1,30±0,060**
Тридцята доба	1,71±0,070	1,46±0,049*

Серед білків сироватки крові бугайців за кадмієвого навантаження вирішальне значення мають імуноглобуліни різних класів. Особлива цінність визначення імуноглобулінів у крові тварин полягає в тому, що вони є кінцевими продуктами В-системи імунітету, а їх концентрація корелює зі стійкістю їх проти захворювань різної етіології, в тому числі кадмієвого токсикозу.

Результати досліджень (табл. 3.33) показали, що у бугайців за кадмієвого токсикозу, концентрація імуноглобулінів вірогідно знижується вже починаючи з 10 доби дослідження, де порівняно з контрольною групою даний показник знизився на 9,0 %. На 15 добу дослідження концентрація імуноглобулінів у крові дослідної групи становила $19,1 \pm 0,57$ г/л, тоді як у контрольній групі – відповідно $22,4 \pm 0,70$ г/л.

На 20 добу дослідження концентрація імуноглобулінів у крові бугайців, яким здійснювали кадмієве навантаження, знизилася на 15,9 % відносно контрольної групи.

Таблиця 3.33

Концентрація імуноглобулінів у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (доби)	Імуноглобуліни (г/л)	
	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Початкові величини	22,4±0,65	22,3±0,61
П'ята доба	22,1±0,64	21,4±0,35
Десята доба	22,3±0,59	20,3±0,51*
П'ятнадцята доба	22,4±0,70	19,1±0,57**
Двадцята доба	22,0±0,64	18,5±0,50**
Тридцята доба	22,2±0,62	19,2±0,49**

Зниження концентрації імуноглобулінів у крові бугайців дослідної групи можливо зумовлене їх інтенсивним використанням у нейтралізації токсинів, які потрапляю в організм тварин.

Отже, згодовування кадмію хлориду бугайцям дослідної групи сприяє пригніченню гуморальної, неспецифічної та клітинної ланок імунної системи.

Результати досліджень опубліковані в наукових працях [94, 236].

3.6 Визначення параметрів гострої токсичності препарату «Ліпоінтерсил»

Визначення параметрів гострої токсичності препарату «Ліпоінтерсил» проводили в орієнтовному та розгорнутих дослідях.

За визначення в орієнтовному досліді гострої токсичності препарату на білих щурах за внутрішньошлункового застосування, було встановлено, що застосування препарату «Ліпоінтерсил» у дозах 1000 та 3000 мг/кг не викликало загибелі тварин. Тоді як, за застосування препарату у дозі 5000 та 7000 мг/кг викликало загибель, відповідно, 66,6 та 100 % тварин. Результати визначення гострої токсичності в орієнтовному досліді наведено у таблиці 3.34.

Таблиця 3.34

Показники токсичності препарату «Ліпоінтерсил» на білих щурах

Кількість тварин у групі	Доза препарату, мг/кг	Число загиблих тварин	
		всього	у %
3	1000	0	0
3	3000	0	0
3	5000	2	66,6
3	7000	3	100

При проведенні розгорнутого дослідю було встановлено, що застосування препарату «Ліпоінтерсил» у дозі 4000 мг/кг маси тіла і вище спричиняв клінічні ознаки інтоксикації через 5–7 годин, які характеризувалися порушенням координації рухів, тремором окремих м'язів. Загибель щурів проходила протягом 1–4 доби в прямій залежності від дози введеного препарату. Результати визначення DL_{50} на білих щурах наведено в таблиці 3.35.

Таблиця 3.35

**Визначення DL₅₀ препарату «Ліпоінтерсил» за внутрішньо
шлункового введення білим щурах**

Доза препарату, (мг/кг)	3000	4000	5000	6000	7000
Вижило	6	5	3	2	0
Загинуло	0	1	3	4	6
Z	0,5	2	3,5	5	
d	1000	1000	1000	1000	
z d	500	2000	3500	5000	

DL₅₀ розраховували за формулою:

$$DL_{50} = DL_{100} - \Sigma (z d) / m,$$

де: DL₁₀₀ – доза, від якої загинули всі тварини;

Σ – символ суми;

z – половина загальної кількості тварин, які загинули від двох наступних доз;

d – різниця двох наступних доз;

m – кількість тварин у групі на кожну дозу

Згідно з формулою DL₅₀ препарату «Ліпоінтерсил» складала:

$$DL_{50} = 7000 - (11000:6) = 7000 - 1833,33 = 5166,66 \text{ мг/кг.}$$

У подальшому проводили визначення гострої токсичності препарату «Ліпоінтерсил» за внутрішньом'язового застосування. В орієнтовному досліді було встановлено, що застосування препарату у дозі 2000 мг/кг не викликало загибелі тварин, тоді як за введення Ліпоінтерсилу в дозі 8000 мг/кг відзначали 100 % загибель. Результати визначення гострої токсичності в орієнтовному досліді наведено у таблиці 3.36.

Таблиця 3.36

Показники токсичності препарату «Ліпоінтерсил» на білих щурах

Кількість тварин у групі	Доза препарату, мг/кг	Число загиблих тварин	
		всього	у %
3	2000	0	0
3	4000	1	33,3
3	6000	2	66,6
3	8000	3	100

При проведенні розгорнутого дослідження було встановлено, що застосування препарату «Ліпоінтерсил» у дозі 5000 мг/кг маси тіла і вище, вже через 4–5 годин відмічали появу клінічних ознак інтоксикації, які характеризувалися тремором окремих м'язів, порушенням координації рухів. Загибель тварин наступала протягом 1–5 діб. Кількість тварин, що загинули, була в прямій залежності від дози введеного препарату. Результати визначення DL_{50} на білих щурах наведено у таблиці 3.37.

Таблиця 3.37

Визначення DL_{50} препарату «Ліпоінтерсил» за внутрішньом'язового введення білим щурам

Доза препарату, (мг/кг)	3000	4000	5000	6000	7000	8000
Вижило	6	5	4	3	2	0
Загинуло	0	1	2	3	4	6
Z	0,5	1,5	2,5	3,5	5	
d	1000	1000	1000	1000	1000	
z d	500	1500	2500	3500	5000	

DL_{50} розраховували за формулою:

$$DL_{50} = DL_{100} - \Sigma (z d) / m,$$

де: DL_{100} – доза, від якої загинули всі тварини;

Σ – символ суми;

z – половина загальної кількості тварин, які загинули від двох наступних доз;

d – різниця двох наступних доз;

m – кількість тварин у групі на кожну дозу

Згідно з формулою DL_{50} препарату «Ліпоінтерсил» складала:

$$DL_{50} = 8000 - (13000:6) = 8000 - 2166,66 = 5833,33 \text{ мг/кг.}$$

Отже, препарат «Ліпоінтерсил» згідно СОУ 85.2-37-736:2011 [23] належить до IV класу токсичності (малотоксичні речовини). DL_{50} за внутрішньошлункового та внутрішньом'язового введення білим щурам становить, відповідно 5166,66 та 5833,33 мг/кг маси тіла.

3.7 Кумулятивність препарату «Ліпоінтерсил»

При визначенні кумулятивних властивостей препарату «Ліпоінтерсил» загибелі дослідних тварин упродовж дослідів не було виявлено. При цьому тварини були активними добре поїдали корми, шерсть була густою, блискучою.

Сумарна середня введена доза на одного щура становила:

$$DL_{50n} = (583,3 \cdot 4) + (874,95 \cdot 4) + (1312,4 \cdot 4) + (1968,6 \cdot 4) + (2952,9 \cdot 4) + (4429,4 \cdot 4) = 48486,2 \text{ мг/кг.}$$

Згідно з формулою, коефіцієнт кумуляції ($K_{\text{кум}}$) становить:

$$K_{\text{кум}} = 48486,2:5833,3 = 8,31 \text{ одиниць}$$

Отже, коефіцієнт кумуляції препарату «Ліпоінтерсил» становив більше 8,31 одиниці, що вказує про слабо виражені його кумулятивні властивості.

У подальшому проводили визначення вагових коефіцієнтів маси внутрішніх органів. Результати досліджень наведено у таблиці 3.38.

Таблиця 3.38

Коефіцієнти маси внутрішніх органів білих щурів ($M \pm m$, $n=6$)

Органи	Групи тварин	
	контроль	дослід
Печінка	31,3±1,1	28,2±1,0*
Серце	4,07±0,26	4,16±0,22
Селезінка	3,87±0,42	4,11±0,39
Нирка ліва	3,71±0,21	3,51±0,23
Нирка права	3,52±0,21	3,34±0,17
Легені	9,82±0,59	10,81±1,01
Маса	210,2±2,3	205,9±3,6

Як видно з даних наведених у таблиці 3.38, 24-добове введення препарату «Ліпоінтерсил» у наростаючих дозах у тварин дослідної групи викликало вірогідне зменшення коефіцієнтів маси печінки на 9,9 % ($P < 0,05$) та тенденцію до зниження вагових коефіцієнтів маси нирок. Зокрема, коефіцієнти маси правої нирки були зниженими на 5,1 % та лівої на 5,4 %, порівняно до показників контрольної групи тварин. Вагові коефіцієнти маси серця, селезінки і легень тварин дослідної групи дещо були вищими за показники контрольної групи.

Отже, довготривале щоденне введення протягом 24 діб «Ліпоінтерсилу» мало вплив на функціональний стан печінки та нирок.

За дослідження морфологічних показників крові щурів за внутрішньом'язового введення препарату «Ліпоінтерсил» у зростаючих дозах, нами встановлено підвищення рівня гемоглобіну на 7,7 % та кількості еритроцитів на 4 % відносно показників контрольної групи.

Нами виявлені зміни показників лейкоцитарного профілю. Встановлено збільшення, порівняно з контрольною групою, кількості нейтрофілів на 4,2 % та зниження кількості лімфоцитів на 3,3 %, еозинофілів – на 0,26 % та моноцитів – на 0,6 %.

Таблиця 3.39

**Морфологічні показники крові білих щурів на 24-ту добу досліду з
вивчення кумулятивних властивостей препарату «Ліпоінтерсил»
($M \pm m$, n=6)**

Показники	Група	
	контроль	дослідна
Гемоглобін, г/л	121,4±1,89	130,7±2,75**
Еритроцити, Т/л	6,21±0,67	6,46±0,69
Гематокрит, %	37,9±1,01	39,6±1,24
Лейкоцити, Г/л	11,20±2,11	11,91±3,14
Еозинофіли, %	2,11±0,11	1,85±0,10
Нейтрофіли, %	23,3±1,68	27,5±0,79*
Лімфоцити, %	72,4±1,75	69,1±1,61
Моноцити, %	2,1±0,42	1,5±0,69

Довготривале введення препарату «Ліпоінтерсил» у зростаючих дозах суттєво впливало на деякі біохімічні показники дослідних тварин (табл. 3.40). А саме, активність АлАТ вірогідно підвищилась, на 14,8 % ($P < 0,05$), АсАТ – на 12,3 % ($P < 0,05$) та лужної фосфатази – на 28,6 % ($P < 0,05$) порівняно з щурами контрольної групи.

При дослідженні рівня загального протеїну то встановлено, що у дослідної групи даний показник становив $63,3 \pm 1,30$ г/л тоді як у контрольної групи він був дещо вищим і відповідно становив $68,5 \pm 1,74$ г/л.

На порушення функціонального стану нирок та печінки, за таких умов, вказувало зростання на 15,8 % ($P < 0,05$) рівня креатиніну та зниження концентрації сечовини у сироватці крові на 13,1 % відносно показників контрольної групи.

Таблиця 3.40

Біохімічні показники крові білих щурів у кінці досліду з визначення кумулятивних властивостей препарату «Ліпоінтерсил» ($M \pm m$, $n=6$)

Показники	Групи тварин	
	контроль	дослідна
Протеїн загальний, г/л	68,5±1,74	63,3±1,30*
Альбуміни, г/л	29,3±0,89	26,09±1,53
Глобуліни, г/л	39,2±2,16	37,21±4,08
АлАТ, Од/л	83,1±3,52	95,4±3,44*
АсАТ, Од/л	161,1±4,68	180,9±5,52*
ЛФ, Од/л	147,0±25,6	189,0±19,5*
Креатинін, мкмоль/л	91,2±3,8	105,6±5,5*
Сечовина, ммоль/л	6,02±0,23	5,23±0,57

Отже, за умов довготривалого (24 доби) щоденного введення у зростаючих дозах препарат «Ліпоінтерсил» викликає незначну деструкцію мембран гепатоцитів, про що вказує підвищення активності аланін-, аспартат-амінотрансфераз та лужної фосфатази.

3.8. Визначення параметрів токсичності препарату «Ліпоінтерсил» в підгострому досліді

При проведенні досліду з вивчення підгострої токсичності упродовж усього періоду експерименту загибелі лабораторних щурів не встановлено. При цьому тварини були активними, шкіра еластична, слизові оболонки природнього блідо-рожевого кольору, секреція збережена.

Надзвичайно важливим етапом досліджень було визначення дезінтоксикаційної функції печінки та м'язевої працездатності. Результати тіопенталової проби і проби з плаванням, які були проведені після останнього

введення препарату в підгострому досліді, наведено в таблиці 3.41.

Таблиця 3.41

Результати проведення функціональних проб ($M \pm m$, $n=6$)

Група тварин	Препарат у дозі	Тіопенталова проба	Проба з плаванням
		середній час сну, хв	середній час плавання, хв
1	контрольна	28,6±1,71	12,68±1,62
2	1/20 DL ₅₀	35,9±1,74*	9,12±1,47*
3	1/50 DL ₅₀	31,3±0,74	10,96±1,71
4	1/100 DL ₅₀	29,7±1,81	12,97±1,64

Вірогідне збільшення середнього часу сну ($P < 0,05$) з одночасним зменшенням середнього часу плавання ($P < 0,05$) спостерігали у тварин 2 групи, що вказує на порушення дезінтоксикаційної функції печінки у загальній пригнічуючій дії на організм, викликаних довготривалим введенням препарату у дозі 1/20 DL₅₀. Препарат у дозах 1/50 DL₅₀ і 1/100 DL₅₀ не впливав на результати функціональних проб. Це пов'язано з нормальним функціонуванням печінкової тканини і відсутністю негативного впливу на організм тварин даних дослідних груп.

На 29 добу досліду, після введення препарату у дозах 1/50 DL₅₀ та 1/100 DL₅₀ вірогідних змін коефіцієнтів маси внутрішніх органів, порівняно з контрольною групою, нами не встановлено.

На 29 добу досліду, після введення препарату у дозі 1/20 DL₅₀ встановлено зростання коефіцієнту маси легені на 12,7 %, печінки – на 27,2 % ($P < 0,01$), серця – на 9,4 %, селезінки – на 6,8 % відносно контрольної групи щурів.

Таблиця 3.42

**Коефіцієнти маси внутрішніх органів білих щурів на 29 добу
за вивчення підгострої токсичності препарату «Ліпоінтерсил»
($M \pm m$, $n=6$)**

Внутрішні органи	Дози препарату			
	Контроль	1/20 DL ₅₀	1/50 DL ₅₀	1/100 DL ₅₀
Легені	9,4±0,34	10,6±1,41	9,2±0,37	9,5±0,71
Печінка	33,1±0,49	42,1±1,80**	36,3±0,71*	33,7±0,44
Нирка права	3,3±0,21	3,6±0,20	3,4±0,10	3,2±0,20
Нирка ліва	3,7±0,22	3,9±0,18	3,5±0,17	3,6±0,10
Серце	3,85±0,16	4,21±0,35	4,10±0,40	4,0±0,41
Селезінка	3,95±0,34	4,22±0,30	4,06±0,42	3,98±0,46
Маса тіла	195,8±2,5	201,4±8,54	195,6±3,11	205,5±7,08

За введення препарату «Ліпоінтерсил» у дозі 1/20 DL₅₀ після дослідження морфологічних показників крові щурів, встановлено тенденцію до зниження рівня гемоглобіну на 9,1 %, кількості еритроцитів на 9,7 % та вірогідне підвищення кількості лейкоцитів на 32,7 % ($P < 0,05$) порівняно з контрольною групою тварин (табл. 3.43).

Після введення препарату «Ліпоінтерсил» в дозі 1/50 DL₅₀ та 1/100 DL₅₀ кількість еритроцитів зросла на 6,9 і 9,7 %, а вміст гемоглобіну – на 6,9 і 12,5 %, відповідно.

За дослідження лейкоцитарного профілю у щурів яким вводили препарат у дозі 1/20 DL₅₀ нами встановлено вірогідне зниження еозинофілів на 0,79 %, ($P < 0,01$) лімфоцитів – на 2,6 % ($P < 0,05$) відносно контрольної групи тварин. Також встановлено збільшення кількості моноцитів на 0,5 %, та нейтрофілів – на 2,9 % порівняно з показниками контрольної групи.

Таблиця 3.43

Морфологічні показники крові білих щурів за вивчення підгострої токсичності препарату «Ліпоінтерсил» ($M \pm m$, $n=6$)

Показники	Група			
	К	1/20	1/50	1/100
Гемоглобін, г/л	120,1±1,74	109,2±3,27*	128,4±4,54	135,1±2,47**
Еритроцити, Т/л	7,2±0,67	6,5±0,41	7,7±0,54	7,9±0,41
Гематокрит, %	36,9±1,01	34,5±1,56	37,0±3,15	37,2±2,40
Лейкоцити, Г/л	9,52±2,11	12,63±1,88*	10,51±2,91	9,84±2,45
Еозинофіли, %	2,11±0,11	1,32±0,15**	1,84±0,18	2,08±0,20
Нейтрофіли, %	23,3±1,68	26,2±1,71	22,5±1,50	21,8±2,01
Лімфоцити, %	72,4±1,75	69,8±2,47*	73,3±1,98	73,8±2,65
Моноцити, %	2,1±0,42	2,6±0,28	2,3±0,55	2,3±0,33

При дослідженні функціонального стану печінки у щурів дослідних груп встановлено підвищення активності амінотрансфераз у їх сироватці крові. Так, при введенні препарату «Ліпоінтерсил» у дозі 1/20 DL₅₀ активність АЛАТ та АсАТ підвищилася на 24,1 (P<0,05) і 22,2 % (P<0,01), а при дозі 1/50 DL₅₀ препарату активність даних ензимів підвищилася на 15,3 і 5,8 % відносно контрольної групи тварин.

За аналізом функціонального стану печінки у щурів на основі оцінки показників, що характеризують протеїнсинтезувальну та дезінтоксикаційну її функції нами встановлено, що за введення білим щурам 1/20 DL₅₀ дози препарату «Ліпоінтерсил» у них пригнічується синтез протеїнів.

Зокрема, у щурів, яким вводили препарат у дозі 1/100 DL₅₀ рівень загального протеїну підвищився на 8,8 %, альбумінів – на 11 % та глобулінів – на 6,1 % відносно контрольних величин. При введенні щурам препарату «Ліпоінтерсил» у дозі 1/20 DL₅₀ встановлено пригнічення протеїнсинтезувальної функції печінки, на що вказує зниження рівня

загального протеїну на 4,2 %, альбумінів – на 23,6 % ($P < 0,05$) та збільшення рівня глобулінів на 10,2 % відносно контролю.

Таблиця 3.44

Біохімічні показники крові білих щурів на 29-у добу досліду після вивчення підгострої токсичності препарату «Ліпоінтерсил» ($M \pm m$, $n=6$)

Показники	Групи тварин			
	Контрольна	1/20 ЛД ₅₀	1/50 ЛД ₅₀	1/100 ЛД ₅₀
Протеїн загальний, г/л	68,4±1,74	65,5±4,25	72,1±5,10	74,4±4,11
Альбуміни, г/л	29,2±0,89	22,3±2,41*	29,7±2,85	32,8±3,23
Глобуліни, г/л	39,2±2,16	43,2±3,89	42,4±5,24	41,6±4,36
АлАТ, Од/л	80,2±3,55	99,5±5,98*	92,5±6,65	81,1±7,25
АсАТ, Од/л	161,0±4,69	196,7±9,85**	170,4±10,25	160,4±8,96
ЛФ, Од/л	148,5±23,8	210,2±15,6*	179,6±25,8	156,5±33,5
Креатинін, мкмоль/л	91,4±3,7	116,2±8,9*	96,5±9,8	93,5±10,2
Сечовина, ммоль/л	6,03±0,21	4,95±0,35*	5,21±0,31*	6,54±0,26

Вірогідне зростання у сироватці першої дослідної групи рівня креатиніну на 27,1 % ($P < 0,05$) та зниження концентрації сечовини на 17,9 % ($P < 0,05$) вказує на наявні системні порушення в роботі не тільки печінки, а також і нирок.

Отже, підсумовуючи результати проведених досліджень можна стверджувати, що введення піддослідним тваринам препарату «Ліпоінтерсил» у дозах 1/50 і 1/100 DL₅₀ впродовж 28 діб не викликає видимих клінічних ознак інтоксикації, а досліджувані гематологічні і біохімічні показники не виходять за межі показників тварин контрольної групи.

3.9. Вплив метісєвіту та ліпоінтерсилу на морфологічні показники крові бугайців за кадмієвого навантаження

При застосуванні кормової добавки «Метісєвіт» та препарату «Ліпоінтерсил» встановлено, що у крові бугайців другої та третьої дослідної групи за умов кадмієвого навантаження вміст гемоглобіну протягом усього дослідження зростає. Однак варто зазначити, що після застосування метісєвіту у крові другої дослідної групи бугайців вміст гемоглобіну на 15, 20 і 30 добу зріс відповідно на 9,1, 22,4 і 19,0 % відносно показників контрольної групи тварин (табл. 3.45).

Таблиця 3.45

Вплив метісєвіту та ліпоінтерсилу на вміст гемоглобіну у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (добы)	Гемоглобін (г/л)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісєвіт	Дослідна 3 Метісєвіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	104,4±1,99	103,5±2,31	103,5±2,31
1 доба	105,0±1,87	104,1±2,24	103,9±2,85
5 доба	116,6±1,60	110,8±1,98*	111,5±3,11
10 доба	126,1±1,86	118,0±2,33	120,2±1,57
15 доба	98,9±1,86	107,9±2,10*	113,7±3,06**
20 доба	84,5±1,60	103,4±3,10***	112,4±1,90***
30 доба	86,7±1,58	103,2±2,45***	113,2±1,98***

Одночасне застосування метісєвіту та ліпоінтерсилу бугайцям третьої дослідної групи сприяло вірогіднішому підвищенню вмісту гемоглобіну, ніж застосування тільки метісєвіту. Встановлено, що вміст гемоглобіну на 15 і

20 доби досліджу у крові третьої дослідної групи зріс на 15 і 33 % відносно контрольних величин. На 30 добу досліджу вміст гемоглобіну у крові даної дослідної групи становив $113,2 \pm 1,98$ г/л, що на 30,6 % був вищим за показники контрольної групи тварин.

Встановлено, що розвиток хронічного кадмієвого токсикозу у тварин супроводжується підвищенням вмістом метгемоглобіну. Дослідні препарати «Метісевіт» і «Ліпоінтерсил» сприяли зниженню досліджуваного показника протягом усього досліджу. Так, у крові тварин другої дослідної групи рівень метгемоглобіну коливався у межах $4,0 \pm 0,059$ – $4,4 \pm 0,074$ %, тоді як у третьої дослідної групи тварин даний показник був дещо нижчим, і відповідно становив $3,8 \pm 0,064$ і $3,9 \pm 0,090$ % (табл. 3.46).

Таблиця 3.46

Вплив метісевіту та ліпоінтерсилу на вміст метгемоглобіну у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (доби)	Метгемоглобін (%)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісевіт	Дослідна 3 Метісевіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	$4,1 \pm 0,081$	$3,9 \pm 0,067$	$4,0 \pm 0,093$
1 доба	$4,2 \pm 0,075$	$4,0 \pm 0,059$	$3,8 \pm 0,064$
5 доба	$4,3 \pm 0,095$	$4,0 \pm 0,090^*$	$3,9 \pm 0,072^*$
10 доба	$4,8 \pm 0,089$	$4,1 \pm 0,064^{***}$	$3,9 \pm 0,090^{***}$
15 доба	$5,2 \pm 0,099$	$4,1 \pm 0,080^{***}$	$3,8 \pm 0,056^{***}$
20 доба	$5,0 \pm 0,061$	$4,4 \pm 0,074^{***}$	$3,9 \pm 0,083^{***}$
30 доба	$4,8 \pm 0,092$	$4,2 \pm 0,081^{***}$	$3,8 \pm 0,078^{***}$

При дослідженні впливу метісевіту та ліпоінтерсилу на середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті крові бугайців за хронічного кадмієвого

токсикозу встановлено, що даний показник на 15 і 20 доби досліджу був вищим на 5,5 і 5,4 % відносно контрольної групи. Відомо, що даний показник вказує на насичення еритроцита гемоглобіном (табл. 3.47).

Таблиця 3.47

Вплив метісєвіту та ліпоінтерсилу на середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу
($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (доби)	Середній вміст гемоглобіну в еритроциті (пг)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісєвіт	Дослідна 3 Метісєвіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	14,81±0,30	14,68±0,24	14,68±0,32
1 доба	14,85±0,32	14,66±0,35	14,47±0,28
5 доба	16,01±0,35	15,41±0,29	15,46±0,30
10 доба	16,83±0,29	16,32±0,47	16,49±0,32
15 доба	14,38±0,50	15,17±0,42	15,68±0,34*
20 доба	13,76±0,46	14,50±0,33	15,54±0,42*
30 доба	13,18±0,70	14,58±0,34	15,72±0,41*

У третьої дослідної групи тварин на 10 добу досліджу встановлено найвищий середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті крові бугайців. У подальшому відзначаємо зниження даного показника, однак при порівнянні з показниками контрольної групи середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті на 15 і 20 доби досліджу зріс на 9,0 і 12,9 % відповідно. На 30 добу досліджу відзначаємо підвищення даного показника до 15,72±0,41 пг, тоді як у контрольної групи середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті становив 13,18±0,70 пг.

Встановлено, що за кадмієвого навантаження знижується кількість еритроцитів у крові бугайців. На 15 добу досліду відмічаємо найнижчу кількість еритроцитів у крові тварин контрольної групи. Застосування препаратів «Метісевіт» і «Ліпоінтерсил» сприяло вірогідному збільшенню кількості еритроцитів у другої та третьої дослідної групи починаючи з 15 доби досліду. Кількість еритроцитів у крові другої дослідної групи у вказаний період зросла на 3,3 %, а у третьої – на 5,4 % відповідно. Після згодовування метісевіту бугайцям другої дослідної групи на 20 добу досліду встановлено збільшення кількості еритроцитів на 16,1 %, а на 30 добу досліду – на 7,6 % відповідно (табл. 3.48).

Таблиця 3.48

Вплив метісевіту та ліпоінтерсилу на кількість еритроцитів у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (доби)	Еритроцити (Т/л)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісевіт	Дослідна 3 Метісевіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	7,05±0,25	7,05±0,20	7,05±0,20
1 доба	7,07±0,20	7,10±0,22	7,18±0,23
5 доба	7,28±0,19	7,19±0,18	7,21±0,22
10 доба	7,49±0,43	7,23±0,29	7,29±0,20
15 доба	6,88±0,29	7,11±0,26	7,25±0,27
20 доба	6,14±0,35	7,13±0,27*	7,23±0,29*
30 доба	6,58±0,45	7,08±0,33	7,20±0,34*

У крові третьої дослідної групи бугайців, яким поряд із згодовуванням метісевіту застосовували ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил» встановлено збільшення кількості еритроцитів на 20 і 30 доби досліду

відповідно на 17,8 і 9,4 % відносно показників контрольної групи тварин.

При визначенні середнього об'єму одного еритроцита у бугайців другої дослідної групи встановлено його підвищення протягом усього дослідження. Так, на 10 і 15 доби дослідження даний показник був вищим за контроль на 6,9 і 3,7 % відповідно. На 20 добу дослідження відмічаємо незначне збільшення середнього об'єму одного еритроцита у крові бугайців другої дослідної групи порівняно з попередньою добою (табл. 3.49).

Таблиця 3.49

Вплив метісевіту та ліпоінтерсилу на середній об'єм одного еритроцита крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (доби)	Середній об'єм одного еритроцита (мкм ³)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісевіт	Дослідна 3 Метісевіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	46,81±1,15	45,39±1,23	45,39±1,20
1 доба	46,68±1,45	46,48±1,25	47,16±1,34
5 доба	46,70±1,56	47,29±1,63	47,16±1,65
10 доба	41,39±2,01	44,26±1,59	48,0±1,84*
15 доба	40,70±1,85	42,19±1,62	45,52±1,70*
20 доба	47,23±1,60	43,47±1,75	47,02±1,45
30 доба	47,11±1,30	45,19±1,51	47,22±1,47

У крові бугайців третьої дослідної групи встановлено нормалізацію досліджуваного показника протягом усього дослідження. Найвищим середній об'єм одного еритроцита був у крові бугайців, яким поряд із згодуванням метісевіту застосовували ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил». Встановлено що на 10 і 15 добу дослідження даний показник зріс на 16 і 11,8 % відносно показників контрольної групи.

За кадмієвого навантаження у бугайців контрольної групи встановлено зниження гематокритної величини до $0,28 \pm 0,009$ л/л. При застосуванні дослідних препаратів бугайцям за кадмієвого навантаження встановлено підвищення гематокриту, де відповідно він коливався у межах фізіологічних величин (табл. 3.50).

Таблиця 3.50

Вплив метісєвіту та ліпоінтерсилу на гематокрит крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (добы)	Гематокрит (л/л)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісєвіт	Дослідна 3 Метісєвіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	$0,33 \pm 0,010$	$0,32 \pm 0,014$	$0,32 \pm 0,012$
1 доба	$0,33 \pm 0,011$	$0,33 \pm 0,012$	$0,34 \pm 0,010$
5 доба	$0,34 \pm 0,015$	$0,34 \pm 0,014$	$0,34 \pm 0,012$
10 доба	$0,31 \pm 0,014$	$0,32 \pm 0,009$	$0,35 \pm 0,011$
15 доба	$0,28 \pm 0,009$	$0,30 \pm 0,012$	$0,33 \pm 0,014^*$
20 доба	$0,29 \pm 0,014$	$0,31 \pm 0,011$	$0,34 \pm 0,012^*$
30 доба	$0,31 \pm 0,013$	$0,32 \pm 0,016$	$0,34 \pm 0,013$

На 20 добу досліду рівень гематокриту у бугайців третьої дослідної групи вірогідно зріс на 17,2 % відносно контрольної групи.

Вплив метісєвіту та ліпоінтерсилу на кількість лейкоцитів у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу наведений у таблиці 3.51. Встановлено, що на 5 добу досліду після застосування метісєвіту у дослідних телят кількість лейкоцитів у їх крові знизилася на 2,9 %, а на 10 добу – на 4,6 %. На 15 добу досліду у тварин другої дослідної групи встановлено незначне підвищення кількості лейкоцитів у їх крові порівняно з

попередньою добою, однак при порівнянні з контрольною групою даний показник був нижчим на 4,8 %. На 20 добу досліду у крові другої дослідної групи тварин кількість лейкоцитів становила $7,67 \pm 0,25$ Г/л, тоді як у контрольної групи – $7,97 \pm 0,30$ Г/л. На 30 добу досліду кількість лейкоцитів у крові даної дослідної групи знизилася на 3,5 % відносно контрольної групи бугайців.

Таблиця 3.51

Вплив метісєвіту та ліпоінтерсилу на кількість лейкоцитів у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (добы)	Лейкоцити (Г/л)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісєвіт	Дослідна 3 Метісєвіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	$7,29 \pm 0,19$	$7,31 \pm 0,23$	$7,32 \pm 0,21$
1 доба	$7,31 \pm 0,21$	$7,31 \pm 0,17$	$7,33 \pm 0,18$
5 доба	$7,64 \pm 0,56$	$7,42 \pm 0,23$	$7,36 \pm 0,20$
10 доба	$7,81 \pm 0,20$	$7,45 \pm 0,31$	$7,38 \pm 0,33^*$
15 доба	$8,21 \pm 0,21$	$7,82 \pm 0,27$	$7,40 \pm 0,19^*$
20 доба	$7,97 \pm 0,30$	$7,67 \pm 0,25$	$7,37 \pm 0,21^*$
30 доба	$7,74 \pm 0,35$	$7,47 \pm 0,30$	$7,34 \pm 0,22$

При застосуванні ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» за кадмієвого навантаження та згодовуванні метісєвіту встановлено зниження кількості лейкоцитів у крові третьої дослідної групи на 5 добу досліду на 3,7 %. На 10 добу досліду кількість лейкоцитів у крові дослідної групи бугайців, яким застосовували ліпоінтерсил знизилася на 5,5 %, а на 15 добу досліду – на 9,9 % відносно показників контрольної групи. На 20 і 30 доби досліду кількість лейкоцитів у крові третьої дослідної групи коливалася у

межах фізіологічних величин.

Отже, кормова добавка «Метісевіт» та ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил» за кадмієвого навантаження у бугайців сприяли нормалізації морфологічних показників крові. Варто зазначити що додаткове застосування препарату «Ліпоінтерсил» сприяло кращій нормалізації вказаних показників, ніж згодовування тільки кормової добавки «Метісевіт».

Результати досліджень опубліковані в наукових працях [49, 237].

3.10. Вплив метісевіту та ліпоінтерсилу на активність ензимів крові бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу

Одним з найбільш інформативних показників щодо стану енергозабезпечення життєвоважливих органів тварин виступає ензим лактатдегідрогеназа. Останнього пов'язують із його важливим значенням як термінального гліколітичного ензиму. На основі проведеного дослідження встановлено, що за кадмієвого навантаження підвищується активність ЛДГ у сироватці крові бугайців контрольної групи.

У сироватці крові другої дослідної групи тварин встановлено зниження активності ЛДГ вже починаючи з 5 доби досліді. Так, на 10 добу досліді активність ензиму знизилася на 8,7 %, на 15 добу – на 8,8 %, на 20 добу – на 11,5 % відносно контрольної групи тварин.

Застосування ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» дослідним тваринам сприяло вірогіднішому зниженню активності ЛДГ у їх сироватці крові ніж застосування тільки кормової добавки «Метісевіт». Встановлено, що активність ЛДГ у сироватці крові бугайців третьої дослідної групи на 15 добу досліді знизилася на 12 %, тоді як на 20 добу досліді активність ензиму знизилася на 13 % відносно контрольних показників.

Таблиця 3.52

Вплив метісєвіту та ліпоінтерсилу на активність лактатдегідрогенази у сироватці крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (добы)	Лактатдегідрогеназа (мкмоль/100мл/хв)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісєвіт	Дослідна 3 Метісєвіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	54,08±1,32	53,91±1,28	54,11±1,25
1 доба	54,14±1,56	54,04±1,35	54,13±1,55
5 доба	56,86±1,86	54,31±1,41	54,24±1,74
10 доба	61,54±2,10	56,21±1,98	54,53±1,66*
15 доба	62,24±2,05	56,74±2,00	54,77±1,87*
20 доба	63,75±1,80	56,39±1,45*	55,47±2,01*
30 доба	59,65±1,95	55,10±2,05	54,13±1,74*

Після згодовування бугайцям Кадмію у токсичній дозі активність малатдегідрогенази зросла, відповідно на 15 добу на 9,8 %, на 20 добу на 10,7 %, на 30 добу на 8,4 %, відносно початкових величин.

При згодовуванні з кормом метісєвіту за кадмієвого навантаження активність ензиму в їх крові на 5 добу дослідіу знизилася на 1,8 %, на 10 добу – на 4,3 % та на 15 добу – на 6,1 % відносно показників контрольної групи. На 20 добу дослідіу активність МДГ продовжувала знижуватися і на 30 добу дослідіу відповідно становила 43,24±0,76 мкмоль/100мл/хв, тоді як у контрольної групи даний показник становив 45,70±0,99 мкмоль/100мл/хв (табл. 3.53).

Таблиця 3.53

Вплив метісєвіту та ліпоінтерсилу на активність малатдегідрогенази у сироватці крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (добы)	Малатдегідрогеназа (мкмоль/100мл/хв)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісєвіт	Дослідна 3 Метісєвіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	42,15±0,79	42,07±0,87	41,96±0,90
1 доба	42,45±0,84	42,10±0,71	41,98±0,65
5 доба	43,26±0,95	42,47±0,64	42,05±0,57
10 доба	45,19±0,88	43,23±0,90	42,54±0,91*
15 доба	46,73±0,92	43,87±0,74	42,68±0,69**
20 доба	46,67±0,93	43,55±0,85*	42,34±0,87**
30 доба	45,70±0,99	43,24±0,76*	42,01±0,89*

Активність МДГ у сироватці крові бугайців третьої дослідної групи, яким застосовували ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил», порівняно з показниками контрольної групи знижувалася вже починаючи із 5 доби дослідю. Порівняно з початковими величинами активність МДГ незначно підвищувалася до 15 доби і лише на 20 і 30 добу дослідю встановлено зниження активності ензиму у сироватці крові телят третьої дослідної групи. При порівнянні з величинами контрольної групи тварин активність МДГ на 15 і 20 доби дослідю знизилася на 8,7 і 9,3 % відповідно.

Одним із окисно-відновних ензимів, який бере участь в енергетичному обміні, є сукцинатдегідрогеназа. Активність цього ензиму у сироватці крові бугайців, за умов кадмієвого навантаження, а також за дії метісєвіту та ліпоінтерсилу наведена у таблиці 3.54.

Таблиця 3.54

Вплив метісєвіту та ліпоінтерсилу на активність сукцинатдегідрогенази у сироватці крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (добы)	Сукцинатдегідрогеназа (ммоль/100мл/год)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісєвіт	Дослідна 3 Метісєвіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	11,32±0,38	11,24±0,32	11,30±0,30
1 доба	11,40±0,26	11,28±0,18	11,33±0,25
5 доба	11,69±0,43	11,34±0,20	11,36±0,31
10 доба	10,50±0,16	11,10±0,19*	11,31±0,19*
15 доба	9,85±0,21	11,01±0,15**	11,29±0,14***
20 доба	9,29±0,12	10,87±0,15***	11,26±0,16***
30 доба	10,15±0,15	11,14±0,18**	11,33±0,13***

Встановлено, що при згодовуванні з кормом метісєвіту у сироватці крові бугайців другої дослідної групи на 5 добу досліді знижується активність сукцинатдегідрогенази на 3,0 %. На 10 і 15 добу досліді виявлено підвищення активності ензиму на 5,7 і 11,8 % відносно контрольної групи. На 20 добу досліді активність СДГ у сироватці крові тварин другої дослідної групи становила 10,87±0,15 ммоль/100мл/год, тоді як у контрольної групи – 9,29±0,12 ммоль/100мл/год.

При введенні бугайцям ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» за умов кадмієвого навантаження та згодовуванні кормової добавки «Метісєвіт» встановлено підвищення активності сукцинатдегідрогенази протягом усього досліді, де відповідно активність ензиму коливалася у межах 11,26±0,16 – 11,36±0,31 ммоль/100мл/год. Вірогідне підвищення активності ензиму спостерігали на 20 добу досліді, де відповідно з контрольною групою тварин

активність СДГ підвищилася на 21,2 %.

Як видно з даних таблиці 3.55, активність цитохромоксидази у сироватці крові бугайців контрольної та дослідних груп, на початку дослідження знаходилася у межах фізіологічних величин. За кадмієвого навантаження активність цитохромоксидази у сироватці крові контрольної групи тварин з 5 доби дослідження поступово знижувалася і відповідно на 15 добу дослідження становила $16,10 \pm 0,15$ ммоль/мл/год, що на 11,5 % відносно початкових величин.

Таблиця 3.55

Вплив метісевіту та ліпоінтерсилу на активність цитохромоксидази у сироватці крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (доби)	Цитохромоксидаза (ммоль/мл/год)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісевіт	Дослідна 3 Метісевіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	$18,19 \pm 0,25$	$18,22 \pm 0,20$	$18,21 \pm 0,30$
1 доба	$18,06 \pm 0,27$	$18,24 \pm 0,18$	$18,30 \pm 0,21$
5 доба	$17,85 \pm 0,41$	$18,15 \pm 0,25$	$18,35 \pm 0,34$
10 доба	$17,23 \pm 0,35$	$18,06 \pm 0,31$	$18,40 \pm 0,16^*$
15 доба	$16,10 \pm 0,15$	$17,98 \pm 0,20^{***}$	$18,34 \pm 0,34^{***}$
20 доба	$16,33 \pm 0,16$	$18,02 \pm 0,23^{***}$	$18,29 \pm 0,26^{***}$
30 доба	$16,95 \pm 0,30$	$18,05 \pm 0,24^*$	$18,27 \pm 0,20^{**}$

При згодовуванні кормової добавки «Метісевіт» та застосуванні ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» у сироватці крові бугайців другої та третьої дослідної групи встановлено підвищення активності вказаного вище ензиму вже починаючи з 5 доби, де відповідно активність ЦХО у сироватці крові другої дослідної групи становила $18,15 \pm 0,25$ ммоль/мл/год, а

у третьої дослідної групи – $18,35 \pm 0,34$ ммоль/мл/год відповідно. На 10 добу досліді активність ензиму у сироватці крові другої дослідної групи підвищилася на 4,8 %, а у третьої дослідної групи – на 6,8 % відносно контрольної групи. На 15 добу досліді активність ЦХО порівняно з попередньою добою дещо знизилася у двох дослідних групах.

На 20 і 30 добу досліді активність ЦХО у сироватці крові бугайців, яким згодовували кормову добавку «Метісевіт» підвищилася на 10,3 і 6,5 %, а у бичків, яким застосовували ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил» – на 12 і 7,8 % відносно показників, взятих у контрольної групи бугайців.

При дослідженні функціонального стану печінки бугайців за кадмієвого навантаження встановлено підвищення активності амінотрансфераз: аланін-та аспартат-амінотрансфераз протягом усього досліді. На 20 добу досліді у сироватці крові бугайців контрольної групи встановлено вірогідне підвищення активності АлАТ на 36,7 % та АсАТ – на 24,8 % відносно початкових величин.

При згодовуванні кормової добавки «Метісевіт» у сироватці крові бугайців другої дослідної групи на 10 добу досліді встановлено зниження активності АлАТ на 8,9 % та АсАТ – на 2,7 % відносно контрольної групи тварин. При застосуванні ліпосомального препарату бугайцям третьої дослідної групи у вказаний період досліді встановлено зниження активності амінотрансфераз на 12,7 і 4 %.

На 15 добу досліді активність АлАТ у сироватці крові другої дослідної групи становила $0,297 \pm 0,013$ мккат/л, тоді як у третьої дослідної групи – $0,280 \pm 0,014$ мккат/л. На 20 добу досліді активність АлАТ у сироватці крові бугайців, яким згодовували кормову добавку «Метісевіт», знизилася на 20 %, а у дослідної групи тварин, яким вводили ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил» знизилася на 24,4 %. На 30 добу досліді активність АлАТ у сироватці крові третьої дослідної групи коливалася у межах фізіологічних величин.

Таблиця 3.56

**Активність аланін-амінотрансферази у сироватці крові бугайців за
хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)**

Час дослідження крові (добы)	Аланін-амінотрансфераза (мккат/л)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісевіт	Дослідна 3 Метісевіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	0,267±0,007	0,270±0,010	0,268±0,009
1 доба	0,270±0,008	0,272±0,011	0,269±0,012
5 доба	0,286±0,006	0,279±0,014	0,272±0,010
10 доба	0,315±0,015	0,287±0,010	0,275±0,008*
15 доба	0,350±0,009	0,297±0,013*	0,280±0,014**
20 доба	0,365±0,011	0,292±0,013**	0,276±0,015**
30 доба	0,327±0,006	0,288±0,014**	0,270±0,009***

Активність АсАТ у сироватці крові бугайців другої і третьої дослідної групи на 15 добу дослідження знизилася на 10,9 і 14,9 % відносно контрольної групи тварин. На 20 добу дослідження активність ензиму коливалася у межах 0,520±0,006 і 0,495±0,007 мккат/л. Найнижчою активність АсАТ була на 30 добу дослідження у третьої дослідної групи тварин, яким разом із кормовою добавкою застосовували ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил».

Отже, застосування кормової добавки «Метісевіт» та ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» сприяли відновленню функціонального стану печінки. Однак варто зазначити, що застосування ліпосомального препарату мало перевагу над кормовою добавкою, оскільки до складу ліпосомального препарату входить сильний гепатопротектор – розторопша плямиста.

Таблиця 3.57

**Активність аспартат-амінотрансферази у сироватці крові бугайців за
хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)**

Час дослідження крові (добы)	Аспартат-амінотрансфераза (мккат/л)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісевіт	Дослідна 3 Метісевіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	0,476±0,007	0,480±0,006	0,483±0,007
1 доба	0,479±0,005	0,482±0,005	0,483±0,006
5 доба	0,495±0,006	0,488±0,004	0,487±0,005
10 доба	0,510±0,006	0,496±0,006	0,490±0,005
15 доба	0,579±0,009	0,516±0,005***	0,493±0,008***
20 доба	0,594±0,007	0,520±0,006***	0,495±0,007***
30 доба	0,566±0,008	0,511±0,005***	0,486±0,007***

Важливим діагностичним параметром за кадмієвого навантаження є дослідження ензимної ланки системи антиоксидантного захисту організму бугайців. Особливого значення становлять ензими глутатіонової системи, а саме глутатіопероксидази, глутатіонредуктази та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Встановлено, що за розвитку кадмієвого токсикозу у бугайців контрольної групи знижується активність ГП, ГР та Г-6ФДГ протягом усього дослідження. На 20 добу дослідження у сироватці крові бугайців за кадмієвого навантаження встановлено зниження активності ГП на 23 %, ГР – на 21,6 % та Г-6-ФДГ – на 22,2 % відносно початкових величин.

Таблиця 3.58

**Активність глутатіонпероксидази у сироватці крові бугайців за
хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)**

Час дослідження крові (добы)	Глутатіонпероксидаза (нмоль NADPH/хв на 1 мг білка)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісевіт	Дослідна 3 Метісевіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	37,0±1,42	36,5±1,29	36,8±1,35
1 доба	37,5±1,38	36,7±1,22	37,3±1,30
5 доба	38,5±1,47	37,8±1,30	37,9±1,28
10 доба	39,7±1,56	36,6±1,17	38,4±1,42
15 доба	33,4±1,29	35,4±1,42	38,1±1,20*
20 доба	28,5±1,13	34,1±1,31*	37,8±1,33**
30 доба	29,9±1,60	35,4±1,52*	37,6±1,26**

При згодовуванні кормової добавки «Метісевіт» бугайцям другої дослідної групи встановлено підвищення активності глутатіонової системи за рахунок таких ензимів як ГП, ГР і Г-6-ФДГ. Так активність ГП на 20 добу досліді підвищилася на 19,6 %, активність ГР – на 22,1 % та Г-6-ФДГ – на 25 %. На 30 добу досліді активність вказаних ензимів у сироватці крові другої дослідної групи коливалася у межах фізіологічних величин.

При застосуванні ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» встановлено підвищення ензимів глутатіонової системи у крові бугайців третьої дослідної групи. Так, активність ГП у сироватці крові тварин за умов застосування ліпосомального препарату протягом усього досліді підвищувалася. Вірогідне підвищення активності даного ензиму спостерігали на 15, 20 і 30 добу досліді, де відповідно активність ензиму була вищою на 14,1, 32,6 і 25,8 % відносно контрольної групи.

Таблиця 3.59

Активність глутатіонредуктази у сироватці крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (добы)	Глутатіонредуктаза (нмоль NADPH/хв на 1мг білка)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісевіт	Дослідна 3 Метісевіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	1,67±0,035	1,64±0,043	1,66±0,039
1 доба	1,70±0,046	1,68±0,051	1,71±0,040
5 доба	1,76±0,045	1,72±0,039	1,75±0,035
10 доба	1,89±0,081	1,76±0,062	1,81±0,055
15 доба	1,60±0,036	1,70±0,042	1,79±0,034**
20 доба	1,31±0,074	1,60±0,045*	1,76±0,051***
30 доба	1,42±0,055	1,65±0,039**	1,72±0,041**

Активність ГР у сироватці крові бугайців третьої дослідної групи на 15 добу досліді підвищилася на 11,9 %, тоді як на 20 добу досліді – на 34,4 % відносно контрольної групи тварин. На 30 добу досліді активність ензиму у крові бугайців, яким застосовували ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил» активність ензиму становила 1,72±0,041 нмоль NADPH/хв на 1мг білка, тоді як у контрольної групи даний показник становив 1,42±0,055 нмоль NADPH/хв на 1мг білка.

Застосування ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» дослідним тваринам за умов кадмієвого навантаження сприяло підвищенню активності Г-6-ФДГ у їх сироватці крові на 20 добу досліді на 37,5 %, а на 30 добу досліді – на 24,6 % відносно показників контрольної групи.

Таблиця 3.60

Активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази у сироватці крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (добы)	Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа (нмоль NADPH/хв на 1 мг білка)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісевіт	Дослідна 3 Метісевіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	0,72±0,020	0,69±0,019	0,73±0,023
1 доба	0,70±0,025	0,70±0,020	0,76±0,024
5 доба	0,65±0,027	0,72±0,024*	0,74±0,020*
10 доба	0,79±0,041	0,75±0,021*	0,80±0,033
15 доба	0,83±0,035	0,74±0,018	0,81±0,020
20 доба	0,56±0,030	0,70±0,024**	0,77±0,019***
30 доба	0,61±0,028	0,71±0,031*	0,76±0,028**

При дії на організм Кадмію утворюються токсичні сполуки вільних радикалів, у тому числі пероксид водню, для нейтралізації якого найважливішу роль відіграє каталаза. Вона локалізується переважно в пероксисомах та забезпечує перебіг таких реакцій: розщеплює надлишок пероксиду водню за каталазною реакцією, а також окиснює ряд токсичних сполук у пероксидазній реакції. За кадмієвого навантаження бугайців контрольної групи встановлено підвищення активності каталази на початку дослідження, що у подальшому супроводжується пригніченням. Так на 20 добу дослідження активність каталази у крові бугайців за кадмієвого навантаження знизилася на 18,1 % відносно початкових величин, взятих ще до здійснення кадмієвого навантаження.

При застосуванні кормової добавки та ліпосомального препарату

встановлено підвищення даного ензиму протягом усього дослідю. Варто зауважити, що на 5 та 10 добу дослідю активність каталази у крові бугайців дослідних груп була дещо нижчою порівняно з контрольною.

Таблиця 3.61

Активність каталази у сироватці крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (добы)	Каталаза (одиниці)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісевіт	Дослідна 3 Метісевіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	6,62±0,22	6,64±0,19	6,59±0,15
1 доба	6,65±0,18	6,66±0,14	6,63±0,16
5 доба	6,72±0,10	6,69±0,16	6,70±0,13
10 доба	6,99±0,28	6,65±0,17	6,73±0,20
15 доба	6,41±0,10	6,60±0,12	6,68±0,15
20 доба	5,42±0,25	6,51±0,20**	6,70±0,19**
30 доба	5,85±0,32	6,55±0,29*	6,67±0,20*

На 15 добу дослідю активність каталази у крові другої та третьої дослідної групи тварин підвищилася на 3,0 і 4,2 % відносно контрольної групи тварин. На 20 добу дослідю активність каталази у крові бугайців, яким згодували кормову добавку «Метісевіт», підвищилася на 20,1 %, а у бугайців, яким застосовували ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил» активність ензиму підвищилася на 23,6 % відносно показників контрольної групи.

Отже, застосування кормової добавки «Метісевіт» та ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» бугайцям за умов кадмієвого навантаження сприяють активізації ензимної ланки антиоксидантної системи.

Результати досліджень опубліковані в наукових працях [206].

3.11. Вплив метісевіту та ліпоінтерсилу на протеїнсинтезувальну функцію печінки бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу

Важливим показником, який характеризує стан обміну речовин в організмі тварин є протеїновий склад крові. Загальний вміст протеїну та його фракцій у сироватці крові змінюються залежно від інтенсивності процесів обміну речовин. Різноманітні стрес-чинники, в тому числі і Кадмій, впливають на метаболічні процеси в організмі бугайців й відповідно спричиняють зміни в обміні протеїнів. Встановлено, що за кадмієвого навантаження порушується протеїнсинтезувальна функція печінки, на що вказує зниження рівня загального протеїну, який на 20 добу дослідіу знизився на 7,7 % відносно початкових величин.

Після застосування бугайцям кормової добавки «Метісевіт», рівень загального протеїну у крові тварин почав поступово зростати, так на 15 добу дослідіу рівень загального протеїну зріс на 3 %, а на 20 добу дослідіу відповідно зріс на 4,2 % відносно показників контрольної групи бугайців. На 30 добу дослідіу рівень загального протеїну залишався високим.

При введенні бугайцям третьої дослідіної групи ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» рівень загального протеїну у їх крові зростав. Так, на 5 добу дослідіу на 4 %, на 10 добу дослідіу – на 5,3 %, на 15 добу дослідіу – на 7,6 %. На 20 добу дослідіу рівень загального протеїну у крові бугайців третьої дослідіної групи становив $67,7 \pm 1,12$ г/л, що на 9,4 % був більшим за показники контрольної групи.

Зниження вмісту загального протеїну у крові бугайців контрольної групи за кадмієвого навантаження відбувалося за рахунок зниження альбумінової фракції. Зниження останніх у сироватці крові даних тварин

пояснюється порушенням синтетичних процесів альбуміну в печінці та вказує на більш інтенсивне використання протеїнів цієї фракції як пластичного матеріалу.

Таблиця 3.62

Рівень загального протеїну у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (добы)	Загальний протеїн (г/л)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісевіт	Дослідна 3 Метісевіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	67,1±1,13	67,4±1,18	67,6±1,16
1 доба	67,0±1,11	67,6±1,15	67,9±1,12
5 доба	66,3±1,15	67,0±1,10	67,7±1,13
10 доба	64,6±1,18	65,4±1,13	68,0±1,15*
15 доба	63,0±1,12	64,9±1,13	67,8±1,10*
20 доба	61,9±1,14	64,5±1,12	67,7±1,12**
30 доба	63,8±1,16	65,8±1,15	67,9±1,13*

При застосуванні кормової добавки та ліпосомального препарату бугайцям дослідних груп спостерігали підвищений рівень альбумінів у їх крові протягом усього дослідження. Встановлено, що рівень альбумінів у крові бугайців другої дослідної групи на 10 добу дослідження зріс на 10,1 %, а у третьої дослідної групи – на 11,4 % відповідно. На 15 добу дослідження рівень альбумінів у крові дослідних груп коливався у межах 40,3±1,41 і 41,7±1,35 г/л. На 20 добу дослідження рівень альбумінів коливався у межах величин попередньої доби дослідження. Варто зазначити, що рівень альбумінів у крові третьої дослідної групи збільшився на 20,9 % відносно контрольної групи тварин, тоді як у другої дослідної групи даний показник знизився на 16,2 %.

На 30 добу досліду у крові бугайців, яким за умов кадмієвого навантаження згодовували кормову добавку «Метісевіт» та вводили ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил» рівень альбумінів коливався у межах фізіологічних величин.

Таблиця 3.63

**Рівень альбумінів у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу
($M \pm m$, n = 5)**

Час дослідження крові (добы)	Альбуміни (г/л)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісевіт	Дослідна 3 Метісевіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	41,3±1,06	41,2±1,23	41,4±1,23
1 доба	41,1±1,13	41,4±1,54	41,6±1,32
5 доба	39,9±2,02	41,2±1,47	41,5±1,30
10 доба	37,6±1,61	41,4±1,38	41,9±1,29*
15 доба	36,7±1,43	40,3±1,41	41,7±1,35*
20 доба	34,5±1,35	40,1±1,30*	41,7±1,24**
30 доба	36,4±1,25	40,4±1,42*	41,5±1,30*

При кадмієвому навантаженні у крові бугайців зростає рівень глобулінів упродовж усього досліду. Варто зазначити, що на 20 і 30 добу досліду рівень глобулінів у крові контрольної групи тварин був найвищим і відповідно з початковими величинами зріс на 6,2 відсотків.

При згодовуванні бугайцям кормової добавки «Метісевіт» встановлено зниження рівня глобулінів у їх крові на 10 і 15 добу досліду на 11,1 і 6,5 % порівняно з показниками контрольної групи. На 20 добу досліду рівень глобулінів у крові другої дослідної групи становив 24,4±1,00 г/л, тоді як у контрольної – 27,4±1,15 г/л.

При застосуванні ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» встановлено нормалізацію рівня глобулінів упродовж усього досліджу, де відповідно рівень глобулінів коливався у межах $26,3 \pm 0,86$ – $26,0 \pm 0,81$ г/л (табл. 3.64).

Таблиця 3.64

**Рівень глобулінів у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу
($M \pm m$, n = 5)**

Час дослідження крові (добы)	Глобуліни (г/л)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісевіт	Дослідна 3 Метісевіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	$25,8 \pm 1,00$	$26,2 \pm 0,99$	$26,2 \pm 0,94$
1 доба	$25,9 \pm 1,01$	$26,2 \pm 1,08$	$26,3 \pm 0,86$
5 доба	$26,4 \pm 0,98$	$25,8 \pm 0,86$	$26,2 \pm 1,09$
10 доба	$27,0 \pm 1,03$	$24,0 \pm 0,99$	$26,1 \pm 0,65$
15 доба	$26,3 \pm 0,50$	$24,6 \pm 1,10$	$26,1 \pm 1,02$
20 доба	$27,4 \pm 1,15$	$24,4 \pm 1,00^*$	$26,0 \pm 0,81$
30 доба	$27,4 \pm 1,06$	$25,4 \pm 0,98$	$26,4 \pm 0,84$

Отже, кормова добавка «Метісевіт» та ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил» сприяли посиленню протеїнсинтезувальної функції печінки бугайців за умов кадмієвого навантаження.

Результати досліджень опубліковані в наукових працях [49]

3.12. Вплив метісєвіту та ліпоінтерсилу на рівень вітамінів у крові бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу

Важливу роль у функціонуванні організму й регуляції метаболічних процесів за різних негативних чинників відіграють вітаміни. Варто зазначити, що вітаміни А і Е підвищують адаптивні механізми в організмі тварин, протидіють утворенню великої кількості вільних радикалів стимулюючи активність системи антиоксидантного захисту, а при їх дефіциті пригнічується імунний статус.

За умов кадмієвого навантаження у крові бугайців контрольної групи встановлено незначне підвищення вітаміну Е у їх крові на 1 та 5 доби досліджу. У подальшому відмічаємо зниження рівня вітаміну Е у крові бугайців за кадмієвого навантаження (табл. 3.65).

Таблиця 3.65

Вплив метісєвіту та ліпоінтерсилу на рівень вітаміну Е у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (доби)	Вітамін Е (мкмоль/л)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісєвіт	Дослідна 3 Метісєвіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	4,0±0,07	4,1±0,08	4,0±0,06
1 доба	4,1±0,09	4,2±0,06	4,2±0,08
5 доба	4,4±0,10	4,5±0,05	4,5±0,07
10 доба	3,8±0,09	4,2±0,07*	4,4±0,10**
15 доба	3,4±0,12	4,2±0,10***	4,6±0,11***
20 доба	2,9±0,10	4,0±0,11***	4,5±0,08***
30 доба	3,2±0,11	4,0±0,09***	4,3±0,07***

Найнижчий рівень вітаміну Е був у крові контрольної групи тварин на 20 добу досліду, де відповідно він становив $2,9 \pm 0,10$ мкмоль/л, що на 27,5 % відносно початкових величин.

Таблиця 3.66

Вплив метісевіту та ліпоінтерсилу на рівень вітаміну А у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (добы)	Вітамін Е (мкмоль/л)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісевіт	Дослідна 3 Метісевіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	$0,80 \pm 0,030$	$0,82 \pm 0,020$	$0,85 \pm 0,024$
1 доба	$0,81 \pm 0,024$	$0,83 \pm 0,023$	$0,86 \pm 0,031$
5 доба	$0,83 \pm 0,015$	$0,85 \pm 0,010$	$0,88 \pm 0,019$
10 доба	$0,74 \pm 0,020$	$0,81 \pm 0,018^*$	$0,89 \pm 0,023^{**}$
15 доба	$0,67 \pm 0,011$	$0,80 \pm 0,030^{**}$	$0,85 \pm 0,019^{***}$
20 доба	$0,62 \pm 0,035$	$0,79 \pm 0,020^{***}$	$0,86 \pm 0,027^{***}$
30 доба	$0,69 \pm 0,018$	$0,81 \pm 0,015^{***}$	$0,85 \pm 0,021^{***}$

При згодовуванні кормової добавки «Метісевіт» бугайцям другої дослідної групи встановлено підвищення рівня вітаміну Е у їх крові на 10 добу досліду на 10,5 %, а на 20 добу досліду – на 37,9 % відносно показників контрольної групи.

При додатковому застосуванні ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» у крові бугайців третьої дослідної групи встановлено збільшення рівня вітаміну Е протягом усього досліду. На 15 і 20 добу експерименту рівень вітаміну Е вірогідно збільшився на 35,3 і 55,1 % відносно контрольних величин.

Аналогічні зміни спостерігаємо і при дослідженні рівня вітаміну А у

крові бугайців контрольної та дослідних груп. За кадмієвого навантаження рівень вітаміну А у крові контрольної групи тварин на 15 і 20 доби досліджу знизився відповідно на 16,3 і 22,5 % відносно початкових величин.

Рівень вітаміну А у крові бугайців дослідних груп протягом усього досліджу був високим. Так, на 15 добу досліджу рівень вітаміну А у крові другої дослідної групи збільшився на 19,4 %, а у крові третьої дослідної групи – на 26,9 % відносно контрольної групи тварин.

При застосуванні ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» встановлено високий рівень вітаміну А на 20 і 30 доби досліджу, де відповідно даний показник становив $0,86 \pm 0,027$ і $0,85 \pm 0,021$ мкмоль/л.

Отже, застосування кормової добавки «Метісевіт» та ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» сприяли зростанню рівнів вітаміну А і Е. Підвищення вмісту даних показників вказує на активізацію неензимної ланки системи антиоксидантного захисту організму молодняка великої рогатої худоби за кадмієвого навантаження.

3.13. Вплив метісевіту та ліпоінтерсилу на імунний статус організму бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу

Фагоцитоз належить до вроджених, консервативних і постійних імунних процесів в організмі тварин. Він є одним із перших реакцій багатьох клітин організму тварин у відповідь на проникнення різноманітних патогенів навколишнього середовища в тому числі Кадмію. Єдиними клітинами, що володіють активним фагоцитозом, є нейтрофіли та моноцити. Саме тому їх вважають спеціалізованими професійними фагоцитами.

Проведені дослідження показали, що експериментальний кадмієвий токсикоз пригнічує фагоцитарну активність нейтрофілів у крові бугайців контрольної групи на 15, 20 і 30 доби досліджу, де відповідно фагоцитарна

активність нейтрофілів знизилася на 2,9, 5,7 і 4,2 % відносно початкових величин (табл. 3.67).

Таблиця 3.67

**Вплив метісевіту та ліпоінтерсилу на фагоцитарну активність
нейтрофілів у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу
($M \pm m$, $n = 5$)**

Час дослідження крові (добы)	Фагоцитарна активність (%)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісевіт	Дослідна 3 Метісевіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	57,1±2,10	57,3±1,68	56,9±1,96
1 доба	57,3±1,85	57,4±1,65	57,5±1,74
5 доба	57,8±2,05	57,6±1,85	57,9±1,95
10 доба	55,8±2,25	57,2±2,11	58,1±1,98
15 доба	54,2±1,50	56,4±1,62	57,6±1,71
20 доба	51,4±1,14	56,1±1,54*	57,4±1,62*
30 доба	52,9±0,95	56,4±1,42*	57,3±1,53*

У тварин усіх дослідних груп спостерігалися вірогідні зміни фагоцитарної активності нейтрофілів як на 15 добу, так і на 20 добу перебігу кадмієвого токсикозу за дії кормової добавки «Метісевіт» та ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» у порівнянні із тваринами контрольної групи.

При згодовуванні кормової добавки «Метісевіт» фагоцитарна активність нейтрофілів у крові бугайців другої дослідної групи на 10 добу досліді підвищилася на 1,4 %, а при застосування препарату «Ліпоінтерсил» – на 2,3 % відносно контрольної групи. У подальшому фагоцитарна активність нейтрофілів у крові бугайців дослідних груп на 15 добу досліді дещо знизилася, однак при порівнянні з контрольними показниками

залишалася на високому рівні.

Варто зазначити, що фагоцитарна активність нейтрофілів у крові третьої дослідної групи була дещо вищою за показники другої дослідної групи, що пов'язано із застосуванням ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил», до складу якого входить інтерферон.

При дослідженні фагоцитарного індексу крові бугайців контрольної та дослідних груп встановлено, що він коливався у межах фізіологічних величин. При згодовуванні хлориду кадмію бугайцям контрольної групи встановлено незначне підвищення фагоцитарного індексу до 5 доби дослідження, що можливо пояснюється як захисно-компенсаторна реакція організму тварин на згодовування токсиканту. З 10 доби дослідження відмічаємо зниження досліджуваного показника у крові тварин контрольної групи, де найнижчим він був на 20 добу дослідження.

Таблиця 3.67

Вплив метісєвіту та ліпоінтерсилу на фагоцитарний індекс крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (доби)	Фагоцитарний індекс (од.)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісєвіт	Дослідна 3 Метісєвіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	9,73±0,27	9,70±0,31	9,71±0,22
1 доба	9,78±0,31	9,74±0,36	9,79±0,32
5 доба	9,95±0,35	9,80±0,26	9,84±0,28
10 доба	8,78±0,41	9,83±0,30*	9,89±0,25*
15 доба	8,45±0,23	9,56±0,27*	9,83±0,30**
20 доба	7,99±0,37	9,21±0,25*	9,79±0,30**
30 доба	8,61±0,40	9,32±0,32	9,75±0,21*

Згодовування з кормом препарату «Метісевіт» сприяло у бугайців за умов кадмієвого навантаження підвищенню фагоцитарного індексу на 10 і 15 доби досліду на 12 і 13,1 % відносно показників контрольної групи тварин. На 20 і 30 добу досліду фагоцитарний індекс у крові бугайців другої дослідної групи коливався у межах $9,21 \pm 0,25$ і $9,32 \pm 0,32$ од.

При застосуванні ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» бугайцям третьої дослідної групи встановлено його підвищення протягом усього досліду. Так на 15 і 20 добу досліду фагоцитарний індекс крові бугайців зріс на 16,3 і 22,5 % відносно контрольної групи тварин.

На 30 добу досліду фагоцитарний індекс крові бугайців третьої дослідної групи був найвищим порівняно з контрольною та другою дослідною групою.

Одну з основних функцій у захисті організму тварин від патогенів відіграють неспецифічні імунні реакції, які розвиваються відносно повільно, проте вони першими реагують на чужорідні речовини.

При дослідженні гуморальної ланки імунної системи бугайців за експериментального кадмієвого токсикозу встановлено, що БАСК бугайців контрольної групи на початку досліду дещо підвищувалася. Однак з 10 доби досліду спостерігали зниження БАСК до $51,4 \pm 0,70$ %. Найнижчою БАСК у крові бугайців була на 20 добу досліду.

При застосуванні кормової добавки «Метісевіт» та ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» встановлено нормалізацію бактерицидної активності сироватки крові у бугайців обох дослідних груп.

Варто зазначити, що БАСК була вищою у третьої дослідної групи бугайців, яким разом з кормовою добавкою застосовували ліпосомальний препарат. Так бактерицидна активність сироватки крові бугайців третьої дослідної групи на 10 добу досліду підвищилася до $56,7 \pm 0,61$ %, тоді як у другої дослідної групи та контрольної даний показник становив $55,7 \pm 0,40$ і $54,3 \pm 0,41$ %. Вірогідне підвищення БАСК спостерігали на 15, 20 і 30 доби досліду у третьої дослідної групи, де порівняно з контрольною групою даний

показник підвищився на 5,1, 8,9 і 6,2 % відповідно.

Таблиця 3.68

Вплив метісевіту та ліпоінтерсилу на бактерицидну активність сироватки крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу

($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (доби)	БАСК (%)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісевіт	Дослідна 3 Метісевіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	55,7±0,59	55,9±0,72	55,8±0,64
1 доба	55,9±0,52	56,0±0,43	56,4±0,34
5 доба	56,6±0,85	56,5±0,67	56,3±0,55
10 доба	54,3±0,41	55,7±0,40	56,7±0,61*
15 доба	51,4±0,70	54,2±0,55*	56,5±0,60***
20 доба	47,3±0,35	53,5±0,59***	56,2±0,40***
30 доба	49,7±0,84	53,9±0,65**	55,9±0,70***

При згодовуванні кормової добавки «Метісевіт» бугайцям встановлено, що лізоцимна активність сироватки крові бугайців другої дослідної групи на 5 добу дослідження підвищилася на 0,8 % порівняно з початковими даними. У подальшому ЛАСК у бугайців даної дослідної групи дещо знизилася, однак при порівнянні з показниками контрольної групи вона зросла на 15 та 20 доби дослідження на 2,1 %.

Таблиця 3.69

Вплив метісєвіту та ліпоінтерсилу на лізоцимну активність сироватки крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (добы)	ЛАСК (%)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісєвіт	Дослідна 3 Метісєвіт+ ліпоінтерсил
Початкові величини	22,7±0,45	22,7±0,35	22,9±0,31
1 доба	22,9±0,40	22,8±0,41	23,4±0,28
5 доба	23,4±0,24	23,5±0,29	23,7±0,34
10 доба	20,6±0,64	22,8±0,20*	24,3±0,41**
15 доба	20,3±0,30	22,4±0,34**	24,1±0,28***
20 доба	19,4±0,70	21,5±0,45*	23,6±0,43***
30 доба	20,1±0,24	22,1±0,40**	23,3±0,35***

Комплексне застосування кормової добавки «Метісєвіт» і ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» сприяло вірогіднішому підвищенню ЛАСК у бугайців третьої дослідної групи, ніж згодовування з кормом метісєвіту. Встановлено, що ЛАСК у дослідних бугайців становила 23,3±0,35 і 24,3±0,41 %. Варто зазначити, що на 10 і 15 доби досліду ЛАСК була найвищою і відносно контрольних величин зросла на 3,8 і 3,7 % відповідно.

Утворення та присутність ЦК у біологічних рідинах, за фізіологічних умов, є одним з проявів імунної відповіді організму бугайців на надходження антигенів. А також є важливим чинником, що забезпечує імунітет. Відомо, що тривала циркуляція ЦК навіть за незначного підвищення в рідинах організму тварин призводить до нагромадження у тканинах у результаті чого посилюється агрегація та адгезія тромбоцитів. Всі ці зміни ведуть до

порушення мікроциркуляції крові, а також до пошкодження і некрозу тканин.

На основі наших досліджень встановлено, що рівень ЦІК на початку досліду коливався у межах фізіологічних величин. При кадмієвому токсикозі у бугайців дослідної групи рівень ЦІК на 20 добу досліду зріс до $76,2 \pm 2,30$ ммоль/л. При згодовуванні бугайцям другої дослідної групи кормової добавки «Метісевіт» рівень ЦІК у їх крові порівняно з початковими даними зростав і на 30 добу досліду доходив до фізіологічних меж. При порівнянні з показниками контрольної групи тварини, рівень ЦІК на 15 і 20 добу досліду у крові другої дослідної групи знизився на 6,4 і 8,0 % відповідно (табл. 3.70).

Таблиця 3.70

Вплив метісевіту та ліпоінтерсилу на циркулюючі імунні комплекси у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (добы)	ЦІК (ммоль/л)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісевіт	Дослідна 3 Метісевіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	$67,1 \pm 2,10$	$67,5 \pm 1,84$	$67,4 \pm 1,94$
1 доба	$67,7 \pm 2,32$	$67,6 \pm 2,08$	$67,6 \pm 1,99$
5 доба	$69,4 \pm 2,50$	$68,1 \pm 1,99$	$67,9 \pm 2,18$
10 доба	$72,7 \pm 3,10$	$69,0 \pm 2,17$	$68,4 \pm 2,41$
15 доба	$74,5 \pm 1,90$	$69,7 \pm 2,00$	$69,0 \pm 2,54$
20 доба	$76,2 \pm 2,30$	$70,1 \pm 1,85^*$	$69,5 \pm 2,01^*$
30 доба	$75,9 \pm 2,64$	$69,7 \pm 2,41$	$69,1 \pm 2,50^*$

Застосування бугайцям третьої дослідної групи ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» сприяло поступовому зростанню рівня ЦІК упродовж усього досліду. Однак варто зазначити, що рівень ЦІК у крові

третьої дослідної групи коливався у межах $67,6 \pm 1,99$ – $69,5 \pm 2,01$ ммоль/л. Вірогідна зниження рівня ЦК порівняно з контрольною групою спостерігали на 10, 15, 20 та 30 доби дослідю.

Основними клітинами імунної системи є фагоцити та лімфоцити, які циркулюють кровоносною і лімфатичною системами, деякі з них можуть проникати також і у тканини.

У бугайців за кадмієвого навантаження встановлено зниження рівня В-лімфоцитів. Так на 10 добу дослідю рівень В-лімфоцитів у крові бугайців контрольної групи становив $16,35 \pm 0,47$ %, а на 15 добу дослідю - $15,87 \pm 0,40$ %. Найнижчим рівень В-лімфоцитів у крові хворих бугайців був на 20 добу дослідю, де відносно початкових величин він знизився на 1,98 %.

Таблиця 3.71

Вплив метісевіту та ліпоінтерсилу на кількість В-лімфоцитів у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (доби)	В-лімфоцити (%)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісевіт	Дослідна 3 Метісевіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	$17,10 \pm 0,65$	$17,07 \pm 0,49$	$17,09 \pm 0,61$
1 доба	$17,17 \pm 0,55$	$17,13 \pm 0,50$	$17,15 \pm 0,56$
5 доба	$17,54 \pm 0,95$	$17,23 \pm 0,63$	$17,30 \pm 0,71$
10 доба	$16,35 \pm 0,47$	$17,05 \pm 0,45$	$17,59 \pm 0,39^*$
15 доба	$15,87 \pm 0,40$	$16,67 \pm 0,51$	$17,84 \pm 0,55^*$
20 доба	$15,12 \pm 0,37$	$16,81 \pm 0,58^*$	$17,56 \pm 0,62^{**}$
30 доба	$16,20 \pm 0,95$	$17,05 \pm 0,67$	$17,30 \pm 0,55$

За умов застосування кормової добавки «Метісевіт» та ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» бугайцям при кадмієвій інтоксикації встановлено

збільшення кількості В-лімфоцитів на 15 добу дослідів на 0,8 і 1,97 % відносно контрольних величин. На 20 добу дослідів кількість В-лімфоцитів у крові бугайців дослідних груп коливалася у межах $16,81 \pm 0,58$ і $17,56 \pm 0,62$ %. На 30 добу дослідів кількість В-лімфоцитів у крові третьої дослідної групи зросла на 1,1 % порівняно з контрольною групою.

Поряд із зменшенням В-лімфоцитів у крові бугайців за кадмієвого токсикозу встановлено зменшення кількості і Т-лімфоцитів, де у крові уражених бугайців на 10 добу дослідів він становив $39,42 \pm 4,11$ %, що на 1,43 % є нижчою за показники крові взятої на початку дослідів, ще до задавання Кадмію.

Таблиця 3.72

Вплив метісевіту та ліпоінтерсилу на кількість Т-лімфоцитів у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (добы)	Т-лімфоцити (%)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісевіт	Дослідна 3 Метісевіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	$40,85 \pm 2,54$	$40,95 \pm 2,61$	$41,13 \pm 2,11$
1 доба	$41,99 \pm 2,67$	$41,85 \pm 2,09$	$41,95 \pm 2,55$
5 доба	$41,56 \pm 3,25$	$41,62 \pm 2,73$	$41,81 \pm 2,74$
10 доба	$39,42 \pm 4,11$	$41,12 \pm 3,46$	$42,99 \pm 3,01$
15 доба	$38,16 \pm 1,85$	$41,06 \pm 2,11$	$43,21 \pm 2,28^*$
20 доба	$37,47 \pm 1,65$	$40,75 \pm 2,37$	$43,16 \pm 2,17^*$
30 доба	$39,12 \pm 2,88$	$40,45 \pm 3,21$	$42,10 \pm 3,05$

Використання кормової добавки «Метісевіт» та ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» при лікуванні хворих бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу дозволило значно підвищити клітинну ланку імунної

системи. Так, на 10 добу досліду кількість Т-лімфоцитів у крові дослідної групи Д₂ і Д₃ зросла на 1,7 і 3,57 % відносно контрольної групи бугайців. На 15 добу досліду кількість Т-лімфоцитів у крові тварин, яким згодовували кормову добавку «Метісевіт», зросла до $41,06 \pm 2,11$ %, а у крові, яким вводили також ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил» – до $43,21 \pm 2,28$ %. На 20 добу досліду кількість Т-лімфоцитів у крові дослідних груп тварин третьої дослідної групи була найвищою порівняно з контрольною та другою дослідною групами.

Отже, отримані результати вказують про те, що кормова добавка «Метісевіт» та ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил» при введенні бугайцям за кадмієвого токсикозу сприяють активації Т- та В-клітинної ланок імунітету.

Також варто зазначити, що дослідні препарати сприяли зростанню кількості Т-активних лімфоцитів у крові бугайців дослідних груп. Так, на 15 добу досліду кількість Т-активних лімфоцитів у крові другої дослідної групи зросла на 2,52 %, а у третьої дослідної групи – на 3,91 %. На 20 добу досліду кількість Т-активних лімфоцитів у крові бугайців, яким згодовували кормову добавку «Метісевіт» зросла на 3,79 %, а у бугайців яким вводили ліпосомальний препарат – на 5,23 % відносно показників контрольної групи у вказаний період досліджень.

У таблиці 3.74 наведені результати досліджень впливу кормової добавки та ліпосомального препарату на кількість Т-хелперів - найбільш численних Т-лімфоцитів, які стимулюють функції імунної системи бугайців. Встановлено, що кількість Т-хелперів у крові бугайців за кадмієвого навантаження знижувалася і відповідно на 20 добу досліду коливалася у межах $28,11 \pm 0,56$ %.

Таблиця 3.73

Вплив метісєвіту та ліпоінтерсилу на кількість Т-активних лімфоцитів у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (добы)	Т-активні (%)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісєвіт	Дослідна 3 Метісєвіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	35,33±0,86	35,25±1,01	35,41±0,94
1 доба	35,24±0,94	35,30±0,87	35,54±1,12
5 доба	34,54±1,00	35,38±0,79	35,97±1,15
10 доба	33,75±0,95	35,10±1,03	36,12±0,99
15 доба	32,35±0,85	34,87±0,92	36,26±1,06*
20 доба	30,82±1,05	34,61±0,99	36,05±0,82
30 доба	33,22±1,10	34,89±1,02	35,81±1,16

У крові бугайців другої дослідної групи встановлено підвищення кількості Т-хелперів на 15 і 20 доби досліду на 2,27 і 3,34 %. У крові бугайців третьої дослідної групи кількість Т-хелперів у вказаний період досліджень зросла на 3,48 і 4,98 % відносно показників контрольної групи бугайців.

Варто зазначити, що найвища кількість Т-хелперів була у крові бугайців, яким за поєднаного згодовування метісєвіту застосовували ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил».

Таблиця 3.74

Вплив метісєвіту та ліпоінтерсилу на кількість Т-хелперів у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (добы)	Т-хелпери (%)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісєвіт	Дослідна 3 Метісєвіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	32,39±0,57	32,59±0,90	32,71±0,74
1 доба	32,29±0,71	32,61±0,55	32,91±0,61
5 доба	31,47±0,74	32,56±0,82	33,01±0,71
10 доба	30,81±0,65	32,12±0,70	33,24±0,50
15 доба	29,67±0,75	31,94±0,55*	33,15±0,64**
20 доба	28,11±0,56	31,45±0,63**	33,09±0,50***
30 доба	29,31±0,60	31,87±0,71*	32,95±0,48**

Вплив кормової добавки «Метісєвіт» та ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» на рівень Т-супресорів у бугайців за кадмієвого навантаження наведені у таблиці 3.75. Встановлено, що при згодовування кормової добавки «Метісєвіт» бугайцям другої дослідної групи кількість Т-супресорів у їх крові коливалася у межах $19,10 \pm 0,38$ – $19,95 \pm 0,40$ %. При цьому вірогідне зниження їх кількості спостерігалось лише на 15 і 20 добу експерименту ($P < 0,01$).

При застосуванні ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» встановлено зниження Т-супресорів протягом усього досліді. Так, кількість Т-супресорів на 15 добу досліді знизилася на 1,73 %, а на 20 добу досліді – на 2,5 % порівняно з контрольною групою тварин.

Таблиця 3.75

Вплив метісевіту та ліпоінтерсилу на кількість Т-супресорів у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (добы)	Т-супресори (%)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісевіт	Дослідна 3 Метісевіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	19,10±0,54	19,04±0,50	19,08±0,49
1 доба	19,16±0,54	19,10±0,38	19,12±0,45
5 доба	19,53±0,42	19,27±0,51	19,07±0,52
10 доба	20,21±0,39	19,56±0,42	19,20±0,38
15 доба	20,86±0,50	19,87±0,48	19,13±0,55*
20 доба	21,58±0,35	19,95±0,40*	19,08±0,42**
30 доба	20,11±0,50	19,76±0,53	19,10±0,45

Зміни у популяції Т-клітин зумовили зниження імунорегуляторного індексу, який представляє собою співвідношення субпопуляційного складу Т-лімфоцитарної ланки клітинного імунітету. Співвідношення Т-хелперів до Т-супресорів в периферійній крові бугайців за кадмієвої інтоксикації знаходилося в межах від 1,30 до 1,69, в той час, як у бугайців дослідної групи даний показник був дещо вищим.

Імунорегуляторний індекс крові бугайців третьої дослідної групи на 10 і 15 доби досліді був вищим на 11,8 і 21,8 % за показники контрольної групи тварин.

Таблиця 3.76

Вплив метісєвіту та ліпоінтерсилу на імунорегуляторний індекс крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (доби)	Імунорегуляторний індекс		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісєвіт	Дослідна 3 Метісєвіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	1,70±0,075	1,71±0,054	1,71±0,068
1 доба	1,69±0,056	1,71±0,031	1,72±0,050
5 доба	1,61±0,046	1,69±0,042	1,73±0,054
10 доба	1,52±0,039	1,67±0,040*	1,73±0,041**
15 доба	1,42±0,050	1,61±0,035*	1,73±0,042**
20 доба	1,30±0,060	1,58±0,055**	1,73±0,053***
30 доба	1,46±0,049	1,61±0,050*	1,72±0,052**

Загальна кількість імуноглобулінів у бугайців за умов впливу метісєвіту та ліпоінтерсилу в динаміці 30 діб наведено у таблиці 3.77.

Встановлено, що при згодовуванні кормової добавки «Метісєвіт» бугайцям другої дослідної групи кількість імуноглобулінів вірогідно зростала на 15, 20 та 30 доби дослідження, де порівняно з контрольною групою тварин вона зросла на 11, 13,5 і 10,9 % відповідно. При згодовуванні кормової добавки і застосуванні ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» встановлено збільшення кількості імуноглобулінів упродовж усього дослідження. Вірогідне збільшення кількості імуноглобулінів спостерігаємо з 10 доби дослідження, де порівняно з контрольною групою даний показник зріс на 15,3 % відповідно.

Таблиця 3.77

Вплив метісєвіту та ліпоінтерсилу на концентрацію імуноглобулінів у крові бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу ($M \pm m$, $n = 5$)

Час дослідження крові (добы)	Імуноглобуліни (г/л)		
	Групи тварин		
	Контрольна 1	Дослідна 2 Метісєвіт	Дослідна 3 Метісєвіт+ Ліпоінтерсил
Початкові величини	22,3±0,61	22,4±0,47	22,2±0,70
1 доба	22,0±0,54	22,6±0,42	22,6±0,61
5 доба	21,4±0,35	22,0±0,46	22,5±0,43*
10 доба	20,3±0,51	21,7±0,54*	23,4±0,47**
15 доба	19,1±0,57	21,2±0,38**	22,9±0,50**
20 доба	18,5±0,50	21,0±0,40**	22,6±0,41***
30 доба	19,2±0,49	21,3±0,39*	22,4±0,45**

У подальшому у крові бугайців третьої дослідної групи відзначали незначне зниження імуноглобулінів до 22,9±0,50 г/л порівняно з попередньою добою досліджень. На 20 і 30 добу досліду концентрація імуноглобулінів у крові бугайців, яким вводили ліпосомальний препарат вірогідно зростала на 22,2 і 16,7 відсотків.

Отже, кормова добавка «Метісєвіт» та ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил» сприяли підвищенню імунного статусу організму бугайців за кадмієвого навантаження.

Узагальнюючи дані розділу 3.13 “Вплив метісєвіту та ліпоінтерсилу на імунний статус організму бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу” робимо наступні висновки:

- застосування кормової добавки «Метісєвіт» та ліпосомального

препарату «Ліпоінтерсил» бугайцям за умов розвитку хронічного кадмієвого токсикозу встановлено підвищення у їх крові показників клітинної, гуморальної та неспецифічної ланок імунної системи;

- за кадмієвого навантаження бугайців найкращу дію на імунну систему проявляло сукупне застосування кормової добавки «Метісевіт» та ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» порівняно із застосуванням тільки кормової добавки «Метісевіт».

Висновки до розділу 3

Узагальнюючи результати проведених досліджень можна підсумувати, що за кадмієвого навантаження у молодняку великої рогатої худоби встановлено вірогідне зростання кількості лейкоцитів і метгемоглобіну, а також зниження рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів. Отримані певні зрушення функціонального стану печінки, системи антиоксидантного захисту організму молодняку великої рогатої худоби за кадмієвого навантаження.

Зниження рівня вітамінів А і Е у крові бугайців зумовлено надмірним утворенням активних форм кисню та пригнічення неензимної ланки системи антиоксидантного захисту, що є потенційною передумовою патогенезу кадмієвого токсикозу.

Згодовування кадмію хлориду бугайцям дослідної групи сприяє пригніченню гуморальної, неспецифічної та клітинної ланок імунної системи.

Препарат «Ліпоінтерсил» згідно СОУ 85.2-37-736:2011 належить до IV класу токсичності (малотоксичні речовини). DL_{50} за внутрішньошлункового та внутрішньом'язового введення білим щурам становить, відповідно 5166,66 та 5833,33 мг/кг маси тіла.

При визначенні кумулятивних властивостей препарату «Ліпоінтерсилу» загибелі дослідних тварин упродовж експерименту не було

виявлено. Коефіцієнт кумуляції препарату «Ліпоінтерсил» становив більше 8,31 одиниці, що вказує про слабо виражені його кумулятивні властивості. За умов довготривалого щоденного введення у зростаючих дозах препарат «Ліпоінтерсил» викликає незначну деструкцію мембран гепатоцитів, про що вказує підвищення активності аланін-, аспартат-амінотрансфераз та лужної фосфатази.

Нами встановлено, що ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил» та кормова добавка «Метісевіт» є ефективними за лікування бугайців в умовах експериментального кадмієвого токсикозу. За рахунок наявності у ліпосомальному препараті «Ліпоінтерсил» інтерферону та розторопші плямистої у бугайців за експериментального кадмієвого навантаження відновлюється функціональний стан печінки, еритропоез та посилюється антиоксидантний та імунний захист.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Останніми роками велика увага приділяється вивченню впливу негативних факторів навколишнього середовища на стан здоров'я сільськогосподарських тварин. Серед шкідливих екзогенних факторів, що негативно впливають на організм тварин за даними багатьох дослідників негативну роль відіграє Кадмій як пріоритетний забруднювач навколишнього середовища.

Проблема вивчення впливу важких металів є особливо актуальною в Україні, де кількість забруднень, що припадає на 1 км² площі, в 6,5 разів більша, ніж у США, та в 3,2 разів більша, ніж у Європейському економічному союзі [60]. Також варто зазначити, що з усіх металів періодичної системи хімічних елементів Кадмій є одним із найшкідливіших. Основними джерелами забруднення атмосфери даним елементом є викиди теплоенергетичних підприємств, заводів з переробки відходів та газоподібні викиди чорної і кольорової металургії [38, 50].

Механізм основної токсичної дії Кадмію обумовлений його токсичною дією на печінку та здатністю посилювати вільнорадикальне окиснення при одночасному окисненні сульфгідрильних груп протеїнів [8, 46, 116]. Різні форми перебігу кадмієвих токсикозів у лабораторних тварин достатньо вивчені, узагальнені, а результати досліджень опубліковані у науковій літературі вітчизняних, і зарубіжних авторів [203, 204, 262, 263, 265]. У літературі зустрічаються дані про вплив Кадмію на морфологічні і біохімічні показники крові молодняка великої рогатої худоби, а також на стан антиоксидантного статусу [42]. Проте, досі залишається нерозкритим роль імунної системи у розвитку хронічного кадмієвого токсикозу у молодняка великої рогатої худоби та вплив препаратів на основі рослинної сировини на ці процеси. Тому актуальним на сьогодні є вивчення питання впливу Кадмію

на одну з основних захисних систем організму – імунну.

Врахування всіх ланок імунної системи у молодняку великої рогатої худоби за хронічного перебігу кадмієвого токсикозу, дозволить глибше розкрити патогенез кадмієвої інтоксикації та розробити ефективні методи профілактики негативної дії Кадмію на організм молодняку великої рогатої худоби, який найбільш чутливий до токсичної дії даним токсикантом [43].

Для моделювання хронічного кадмієвого токсикозу ми задавали кадмію хлорид у дозі 0,04 мг/кг маси тварини. Саме тому, відповідно до схеми досліджень, на першому етапі експериментальних досліджень нами було з'ясовано вплив Кадмію на організм молодняку великої рогатої худоби.

Основні фактори, що визначають токсичність Кадмію, є його хімічна активність, проникність в клітини поверхневих, а потім і внутрішніх органів, ступінь накопичення в тканинах організмів тварин, що визначається співвідношенням швидкості надходження, здатністю до зв'язування (акумулювання) та інтенсивністю виведення [44].

Із доступних джерел літератури відомо, що після надходження Кадмію в організм тварин у надмірних кількостях змінюються як морфологічні, так і біохімічні показники крові, що супроводжуються змінами метаболічних процесів [5, 8, 29, 38].

На основі проведених досліджень, встановлено, що за кадмієвого навантаження на 5 і 10 добу досліду встановлено підвищення вмісту гемоглобіну на 13 і 22 %, та збільшення кількості еритроцитів у крові бугайців першої дослідної групи на 2 і 7 % порівняно з показниками контрольної групи тварин. Дане підвищення рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів пояснюється як захисно компенсаторна реакція організму на надходження Кадмію.

У подальшому за надмірного навантаження молодняку великої рогатої худоби Кадмієм дані показники вірогідно знижувалися, де відповідно рівень гемоглобіну знизився до $84,5 \pm 1,60$ г/л, а кількість еритроцитів – до $6,14 \pm 0,35$ Т/л. Це пов'язано з тим, що йони Кадмію пригнічують кровотворну

функцію кісткового мозку. Також варто зазначити, що Кадмій сприяє посиленню процесів радикалоутворенню, спричиняючи розвиток оксидативного стресу, який у подальшому призводить до гемолізу еритроцитів. Кадмій токсично впливає на процеси синтезу безпосередніх регуляторів розвитку еритропоезу в кістковому мозку, передусім, еритропоетину [64, 98].

Отже за хронічної інтоксикації Кадмієм ефективність еритропоезу знижується, гальмуються ензимні системи, які забезпечують синтез попередника гема та еритроцитів у кістковому мозку дослідних тварин. Кадмій має здатність руйнувати еритроцити, що призводить до зменшення кількості еритроцитів та гемоглобіну у крові дослідної групи [128].

Нашими дослідженнями також підтверджено те, що Кадмій сприяє утворенню метгемоглобіну, який на 20 добу досліду зріс на 1,4 % відносно початкових величин. У результаті перетворенням оксигемоглобіну у метгемоглобін за розвитку хронічного кадмієвого навантаження, порушується забезпечення киснем тканин організму молодняку великої рогатої худоби.

Згідно даних літератури відомо, що метгемоглобіноутворення у молодняку великої рогатої худоби за кадмієвого навантаження запускається у першу чергу з утворенням вільного радикалу - супероксид-аніону, який здійснює негативний вплив на мембрани клітин та посилює процеси пероксидного окиснення ліпідів [117, 118].

Встановлено, що за кадмієвого токсикозу в одному еритроциті середній вміст гемоглобіну на 13,9 % більший, а об'єм одного еритроцита на 5,8 % менший порівняно з клінічно здоровими тваринами.

Гематокрит – це показник, який відображає обсяг крові що займають еритроцити, виражається у відсотках [59]. За результатами досліджень встановлено, що за розвитку хронічного кадмієвого токсикозу знижується гематокритна величина у бугайців дослідної групи на 10, 15 та 20 доби досліду. Вірогідне зниження гематокритної величини відзначали на 20 добу досліду, де відповідно у дослідної групи бугайців вона становила

0,29±0,014 л/л, тоді як у контрольній групі – 0,33±0,010 л/л. Зниження гематокриту у бугайців дослідної групи за кадмієвого навантаження вказує на розвиток анемії (зниження рівня еритроцитів у крові).

Наші результати досліджень узгоджуються з результатами інших дослідників про зниження гематокритної величини у тварин за отруєння важкими металами, в тому числі і Кадмієм [118, 153].

Серед ензимів, які здатні характеризувати інтенсивність використання глюкози і постачання субстратів в циклі трикарбонових кислот є лактатдегідрогеназа та малатдегідрогеназа [59]. За експериментального кадмієвого токсикозу у молодняку великої рогатої худоби встановлено підвищення вказаних ензимів. Найвищою активність ензимів у сироватці крові бугайців дослідної групи за кадмієвого навантаження була на 15 і 20 добу досліді. Підвищення активності лактатдегідрогенази та малатдегідрогенази зумовлене дією Кадмію на печінку, внаслідок чого збільшується проникність мембран і вивільнення даних ензимів у кров.

Основними маркерними ензимами, задіяними в порушенні окисного фосфорилування, є цитохромоксидаза та сукцинатдегідрогеназа [22, 118]. Зміна активності цих ензимних систем спряжені також із порушеннями регуляції клітинного циклу. Саме тому важливим є визначення даних ензимів у крові бугайців за експериментального кадмієвого токсикозу.

При дослідженні активності сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази у сироватці крові бугайців дослідної групи, встановлено поступове зниження їх активності протягом усього досліді. Найнижчою активність сукцинатдегідрогенази була у сироватці крові бугайців дослідної групи на 20 добу досліді, де відповідно становила 9,29±0,12 ммоль/100мл/год, тоді як у контролі – 11,34±0,25 ммоль/100мл/год. Активність цитохромоксидази на 15 добу досліді у сироватці крові тварин дослідної групи знизилася на 11,9 %, а на 20 добу – на 10,3 % відносно показників контрольної групи. Зниження їх активності на 20 добу досліді, порівняно з показниками контрольної групи тварин зумовлене розвитком

гіпоксії у тварин за кадмієвого навантаження, що призводить до пригнічення системи ензимів окисного фосфорилування.

На сьогоднішній день накопичилась велика кількість повідомлень про важливу роль визначення активності амінотрансфераз у сироватці крові тварин за різних патологічних чинників, оскільки дані ензими показують функціональний стан печінки [47]. Також вони є важливим біохімічним фактором в обміні амінокислот. При дослідженні активності аланін- і аспартат-амінотрансфераз у сироватці крові бугайців за умов 30 добового згодовування кадмію хлориду у дозі 0,04 мг/кг маси тварини встановлено підвищення їх активності упродовж усього дослідження. Так, на 20 добу дослідження активність аланін-амінотрансферази у сироватці крові бугайців дослідної групи підвищилася на 37,8 %, а активність аспартат-амінотрансферази – на 26,0 %. Дане підвищення активності амінотрансферази у сироватці крові бугайців дослідної групи пов'язане токсичною дією Кадмію на печінку, у результаті чого порушується структура мембрани гепатоцитів та мітохондрій і вивільнення даних ензимів у кров. Дещо менше підвищення активності аспартат-амінотрансферази порівняно з аланін-амінотрансферазою пояснюється тим, що аспартат-амінотрансфераза повинна спочатку пройти через мембрану мітохондрій, а потім через поверхневу оболонку клітин печінки, тоді як аланін-амінотрансфераза тільки через поверхневу оболонку клітин печінки.

Поряд із порушенням функціонального стану печінки за кадмієвого токсикозу встановлено і порушення протеїнсинтезувальної функції печінки. За розвитку хронічного кадмієвого токсикозу у крові бугайців знижується рівень загального протеїну та його альбумінової фракції. Згідно проведених досліджень на молодняку великої рогатої худоби встановлено, що на 15 добу дослідження рівень загального протеїну у крові бугайців дослідної групи знизився на 7% відносно контрольної групи. Найнижчого рівня він досяг на 20 добу дослідження, де відповідно коливався у межах $61,9 \pm 1,14$ г/л. На тлі загальної гіпопротеїнемії у тварин за кадмієвого навантаження встановлено суттєву

диспропорцію між альбумінами і глобулінами у сироватці крові хворих тварин.

Згідно даних літератури відомо, що розвиток хронічного кадмієвого токсикозу у тварин супроводжується посиленням утворенням вільних радикалів та активних форм кисню, які у свою чергу сприяють розвитку оксидативного стресу [48, 51, 114]. Останній у тварин за розвитку кадмієвого токсикозу супроводжується порушенням рівноваги між інтенсивністю пероксидного окиснення ліпідів та активністю системи антиоксидантного захисту [251, 269].

Такі ензими як каталаза та глутатіонзалежні пероксидази забезпечують одну з перших ліній захисту клітин від агресивної дії вільних радикалів. Саме тому у наших дослідженнях ми визначали активність вказаних вище ензимів антиоксидантної системи за кадмієвого навантаження [92].

Оксидативний стрес у тварин є одним із типів пошкоджень, спричинених Кадмієм. Під час цього стресу, зокрема, утворюється супероксид аніону, який надалі веде до продукування гідроксильних радикалів та перекису водню. Пероксид водню є сигналом для активації захисних систем організму тварин за кадмієвого навантаження [92].

Відомо, що каталаза є основним ензимом, який бере участь у дезінтоксикації пероксиду водню, вміст якого в плазмі крові молодняку великої рогатої худоби збільшується за наявності у кормах Кадмію [92]. Властиво таким чином, збільшення каталазної активності у крові бугайців може сприяти зменшенню наслідків оксидативного стресу, зумовленого впливом Кадмію. Функцією ензиму є запобігання накопичення пероксиду водню, який утворюється під час дисмутації супероксидного аніону [92, 245, 246].

Встановлено, що у сироватці крові бугайців, яким згодовували кадмію хлорид, активність каталази на початку дослідження підвищувалася і найвищою активністю даного ензиму у крові дослідної групи була на 10 добу дослідження, де

відповідно вона коливалася у межах $6,99 \pm 0,28$ одиниць. Підвищення активності каталази зумовлене негативним впливом Кадмію на організм тварин, спричиняючи розвиток оксидативного стресу. Починаючи з 15 доби дослідження активність каталази почала знижуватися і вірогідне зниження даного ензиму спостерігали на 20 добу, де порівняно з контрольною групою активність каталази знизилася відповідно на 17,8 %. Послаблення активності каталази зумовлене виснаженням антиоксидантної системи у бугайців за тривалого впливу Кадмію.

Основною ланкою системи антиоксидантного захисту організму бугайців є глутатіонова. Варто зазначити, що саме глутатіонпероксидазна система, є універсальною при розкладі пероксидів і перешкоджає ініціації вторинних реакцій окиснення ліпідів та приймає участь в інактивації продуктів окисного метаболізму ксенобіотиків, в тому числі Кадмію [45, 118].

Глутатіонпероксидаза – є одним з ключових ензимів антиоксидантної системи організму тварин, основною функцією якого є руйнування і інактивація перекису водню і гідроперексидів (пероксидних радикалів) – токсичних сполук кисню. Глутатіонпероксидаза забезпечує захист мембран клітин від руйнівної дії пероксидних радикалів. До того ж вона каталізує розпад перекису водню і окиснює глутатіон [92, 136].

При дослідженні активності глутатіонпероксидази у сироватці крові бугайців за кадмієвого навантаження встановлено її підвищення у дослідній групі на 5 і 10 доби дослідження. Аналогічне підвищення активності спостерігали і при дослідженні таких ензимів, як глутатіонредуктаза та глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа. Підтримання високої активності глутатіонредуктази та глутатіонпероксидази можливо обумовлене високою інтенсивністю дегідрогеназних реакцій пентозофосфатного шунту, що забезпечує зв'язок антиоксидантної системи та вуглеводного обміну в організмі. Саме тому активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази у крові бугайців за розвитку хронічного кадмієвого токсикозу на 15 добу дослідження підвищилася до $0,83 \pm 0,035$ нмоль NADPH/хв на 1 мг білка. Оскільки даний ензим є пусковим

ензимом пентозофосфатного шунту. Подібність змін у функціонуванні показників редокс-циклу глутатіонової системи, які були встановлені впродовж досліджень, вказує на взаємопов'язане функціонування всіх її складових для забезпечення пулу відновленого глутатіону. Глутатіон є центральним компонентом антиоксидантних систем майже всіх клітин і органів. Його антиоксидантна дія пов'язана з перенесенням сульфгідрильних груп.

Однією з причин підвищення активності глутатіонової ланки організму молодняка великої рогатої худоби, може бути компенсаторна відповідь на тривале надходження Кадмію в їх організм, що було встановлено також у дослідженнях інших авторів [48].

На 20 і 30 добу досліду відмічаємо зниження активності ензимної ланки глутатіонової системи, на що вказує зниження активності глутатіонредуктази, глутатіопероксидази та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази у крові тварин за кадмієвого навантаження. Внаслідок дефіциту вказаних ензимів підвищується чутливість еритроцитів до оксидативного стресу.

Зменшення глутатіонпероксидазної активності у бугайців дослідної групи за кадмієвої інтоксикації, на відміну від контрольної, зумовлюється, ймовірно, поступовим вичерпанням пулу GSH в антирадикальних реакціях, а також підвищеною чутливістю до O_2^- , який здатний інгібувати глутатіонпероксидазу. Накопичення GSSG через порушення активності глутатіонредуктази може призвести до дисбалансу антиоксидантної системи, оскільки токсичний GSSG утворює змішані дисульфіди з тіолвмісними ензимами, що порушує їхню активність [52].

Ефективне функціонування антиоксидантної системи забезпечують також вітаміни, в тому числі А і Е. Вітаміни А та Е забезпечують нормальний перебіг біохімічних та фізіологічних процесів в організмі молодняка великої рогатої худоби, регуляції росту і розвитку тварин. Вони проявляють вплив на різні ланки процесів обміну речовин, а також мають антиоксидантні та імуномодулювальні властивості. Нестача їх у раціоні спричиняє порушення

обміну речовин, захворювання та загибель тварин. Вітамін А є потужним акцептором перекисних радикалів, що пов'язано із його здатністю активно перехоплювати пероксидні сполуки. Вітамін Е стабілізує клітинні мембрани та внутріклітинні утворення, що є необхідною передумовою захисту ядерного хроматину та DNK від руйнівної дії вільних радикалів [66, 100, 117, 134].

При дослідженні вмісту вітамінів А і Е у крові бугайців за кадмієвого навантаження встановлено, що на 5 добу досліду рівень даних вітамінів зростав до $0,83 \pm 0,015$ (вітамін А) і $4,4 \pm 0,10$ мкмоль/л (вітамін Е). Таке підвищення рівня вітамінів у крові бугайців зумовлене надходженням Кадмію в їх організм, який у свою чергу ініціює процеси пероксидного окиснення ліпідів. Саме тому антиоксидантна дія вітамінів зберігається за високих концентрацій активних форм кисню.

Однак, за подальшого потрапляння Кадмію в організм бугайців рівень вітамінів у їх крові поступово знижувався. Найнижчим рівень вітамінів А і Е був на 20 добу досліду, де порівняно з показниками контрольної групи він знизився на 22,5 і 32,6 % відповідно. Зниження рівня вітамінів зумовлено надмірним утворенням активних форм кисню і пригніченням неензимної ланки системи антиоксидантного захисту, що є потенційною передумовою патогенезу кадмієвого токсикозу.

Імунна система організму тварин – це захисна система, яка контролює у ньому функціонування ланок клітинного та гуморального імунітету. Вона постійно підтримує антигенну стабільність внутрішнього середовища організму тварин і поряд з іншими системами оберігає його гомеостаз. Окрім того, імунна система відіграє важливу роль у специфічному та протиінфекційному захисті та опосередковано приймає участь у врегулюванні запальних, алергічних, аутоімунних та імунодефіцитних процесів на етапі гомеостатичної функції імунітету тварин [21, 36, 40, 58].

Першою лінією захисту у системі природного імунітету у бугайців за кадмієвого навантаження є нейтрофіли. Вони швидко відповідають на хемотаксичний стимул, а також фагоцитують і руйнують чужорідні агенти

[21].

Фагоцитарна активність нейтрофілів у бугайців, за 30-добового кадмієвого навантаження була на 4,1 % меншою, порівняно з клінічно здоровими бугайцями контрольної групи. Фагоцитарний індекс у хворих тварин був вірогідно меншим на 18,2 % порівняно з клінічно здоровими бугайцями. Зниження фагоцитарної активності та фагоцитарного індексу за кадмієвого токсикозу може відбуватися через накопичення вільних радикалів та посиленню процесів пероксидного окиснення ліпідів в результаті порушення структури клітинних мембран фагоцитів і пригнічення їхньої функції за токсичної дії іонів Кадмію.

Із літературних джерел відомо про вплив оксидативного стресу на Т- і В-клітинний імунітет тварин, про механізм розвитку реакцій гомеостатичних систем на зовнішній подразник, в тому числі впливу важких металів [210, 228]. Основою імунної системи є складний комплекс імунокомпетентних клітин. Лімфоцити здійснюють імунний нагляд та беруть безпосередню участь в імунних реакціях клітинного й гуморального типів. Т-лімфоцити здатні розрізняти тільки короткі пептидні фрагменти білкових антигенів, тоді як В-лімфоцити здатні розпізнавати антигени в розчині і зв'язувати білкові, полісахаридні та ліпопротеїдні розчинні антигени [21]. Вплив малих кількостей Кадмію у молодняку тварин, на думку різних дослідників, спричинює зниження проліферативної активності Т-лімфоцитів, пригнічення гуморальної реакції на тимусзалежний антиген і функції природних кілерів та активізацію аутоімунних реакцій [187, 204]. Поява ефектів збільшується зі ступенем залежності імунної відповіді від тимусу. Це означає, що зниження ефективності регуляторних механізмів Т-клітинного імунітету може зумовити посилення ушкоджень викликаних Кадмієм.

Встановлено, що при згодовуванні бугайцям з кормом хлориду кадмію кількість В-лімфоцитів на 15 добу досліду у крові тварин дослідної групи знизилася на 1,19 %. Найнижчою кількістю показника, який досліджувався, була на 20 добу досліду, де відповідно становила $15,12 \pm 0,37$ %.

При дослідженні кількості Т-лімфоцитів встановлено, що бугайців, в умовах кадмієвого навантаження, кількість Т-лімфоцитів протягом усього дослідження зменшувалася, лише на 5 добу дослідження відбувається захисно-компенсаторна реакція організму на надходження Кадмію, що проявляється активацією клітинної ланки імунітету, а саме збільшенням кількості Т-лімфоцитів у їх крові. Найменшу кількість Т-лімфоцитів у крові тварин дослідної групи встановлено на 20 добу дослідження, де порівняно з контрольною групою даний показник знизився на 3,63 %.

Встановлено, що відносна кількість Т-активних лімфоцитів у крові бугайців, хворих на хронічний кадмієвий токсикоз, була вірогідно ($P < 0,01$) меншою порівняно з контрольною групою тварин на 4,39 % порівняно з клінічно здоровими бугайцями.

Відносна кількість Т-хелперів у бугайців, хворих на хронічний кадмієвий токсикоз, була вірогідно ($P < 0,01$) меншою, ніж у бугайців контрольної групи, на 13 %. Вірогідну різницю у відносній кількості Т-супресорів між хворими та здоровими тваринами було встановлено на 20 добу дослідження. Імунорегуляторний індекс у бугайців за кадмієвого навантаження, був на 32,1 % меншим, ніж у здорових бугайців контрольної групи.

Вивчення гуморальних факторів природної резистентності бугайців за кадмієвого навантаження показало, що на початку дослідження величина БАСК тварин дослідної групи перебувала в межах $56,6 \pm 0,85$ %. Бактерицидна активність сироватки крові є одним з основних показників резистентності. БАСК пов'язана з наявністю в сироватці неспецифічних захисних компонентів: нормальних антитіл, інтерферону, лізоциму, пропердину, комплементу та інших факторів [21]. Вірогідне зниження бактерицидної активності сироватки крові бугайців дослідної групи відмічаємо на 15 добу дослідження, де порівняно з контролем вона знизилася на 4,6%. На 20 добу дослідження БАСК бугайців дослідної групи становила $47,3 \pm 0,35$ %, тоді як у контрольної групи даний показник був значно вищим і відповідно становив

55,8±0,67 %.

Найбільша різниця між величинами ЛАСК у бугайців дослідної групи, яким здійснювали кадмієве навантаження, спостерігалася на 15, 20 та 30 доби досліді, де відповідно вона становила 20,3±0,30, 19,4±0,70 і 20,1±0,24 %. Варто зазначити що на 30 добу досліді лізоцимна активність сироватки крові бугайців дослідної групи знизилася на 2,7 % відносно показників контрольної групи.

Як відомо, виявлення в крові циркулюючих імунних комплексів є показником включення імунної реакції організму бугайців, а їх надлишок призводить до вираженого імунного дисбалансу та розвитку аутоімунних реакцій [21]. Згідно проведених досліджень встановлено, що у сироватці крові бугайців дослідної групи спостерігається вірогідне зростання даного показника до 76,2±2,30 ммоль/л, тоді як у контрольної групи бугайців даний показник був значно нижчим і відповідно становив 67,2±1,67 ммоль/л.

Високий рівень циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові вказує на пригнічення імунореактивної системи організму бугайців внаслідок приєднання специфічних антитіл до продуктів метаболізму при хронічному кадмієвому токсикозі.

Одержані нами дані узгоджуються з повідомленнями інших авторів, про стан імунної системи у тварин за розвитку інтоксикації важкими металами різного перебігу [21, 29, 58]. Властиво таким чином можна трактувати, що причиною пригнічення імунної системи при хронічному кадмієвому токсикозі є виникнення імунологічної недостатності.

Отже, при кадмієвому навантаженні у бугайців необхідно застосовувати такі препарати та кормові добавки, які б здійснювали корекцію стану імунної, антиоксидантної системи, морфологічних та біохімічних показників крові. Вимогою для всіх фармакологічних і біологічних препаратів, які застосовуються для лікування і профілактики захворювань є те, що вони не повинні володіти імуносупресорною дією.

Проведені нами дослідження підтверджують доцільність застосування

кормової добавки «Метісевіт» та ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» для профілактики хронічного кадмієвого токсикозу молодняку великої рогатої худоби.

На основі отриманих нами результатів експериментальних досліджень можна стверджувати, що кормова добавка «Метісевіт» та ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил» за хронічного кадмієвого токсикозу бугайців, нормалізують морфологічні і біохімічні показники крові.

При застосуванні кормової добавки «Метісевіт» та ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» бугайцям за хронічного кадмієвого токсикозу, на 15, 20 і 30 доби встановлено нормалізацію кількості еритроцитів і рівня гемоглобіну в крові. Це, можливо зумовлено тим, що кормова добавка «Метісевіт» та ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил» відновлюють гемопоетичну функцію хворих бугайців.

Сукупне застосування метісевіту та ліпоінтерсилу бугайцям третьої дослідної групи сприяло вірогіднішому підвищенню вмісту гемоглобіну та кількості еритроцитів, ніж застосування тільки метісевіту.

Застосування дослідних препаратів сприяло зниженню рівня метгемоглобіну у крові дослідних груп. Варто зазначити, що рівень метгемоглобіну у крові бугайців другої дослідної групи на 15 добу дослідження знизився на 1,1 %, а у третьої дослідної групи – на 1,4 % відносно хворих тварин, яким не застосовували дослідні препарати.

При застосуванні кормової добавки «Метісевіт» бугайцям другої дослідної групи за умов кадмієвого навантаження встановлено підвищення гематокриту на 6,9 %, а при сукупному застосуванні кормової добавки та ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» – на 17,2 % відповідно

Кількість лейкоцитів у крові бугайців за кадмієвого токсикозу збільшувалася. При застосуванні кормової добавки та ліпосомального препарату кількість лейкоцитів у крові дослідних тварин на 15 добу дослідження знизилася відповідно на 5 і 10 % відносно хворих тварин. На 20 і 30 добу дослідження кількість лейкоцитів у крові бугайців другої та третьої дослідної груп

досягала меж фізіологічних показників. Зниження кількості лейкоцитів у крові тварин пояснюється тим, що кормова добавка «Метісевіт» та ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил» зменшували утворення токсичних речовин, які сприяють розвитку запальних процесів у кишечнику бугайців і таким чином нормалізували кількість лейкоцитів у крові хворих тварин. Зниження кількості лейкоцитів у крові лікованих бугайців пояснюється тим, що до складу кормової добавки «Метісевіт» входить цеоліт. У результаті адсорбуючої дії цеоліту, у травному каналі відбувається зниження концентрації токсичних речовин, які можуть бути субстратами для розвитку запальних реакцій.

Застосування кормової добавки «Метісевіт» та ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» бугайцям за кадмієвого навантаження спричиняло покращення показників білкового обміну, зокрема зростання вмісту загального протеїну, альбумінової фракції та відновлення альбуміново-глобулінового співвідношення. Встановлено, що на 20 добу досліду у крові бугайців другої дослідної групи рівень загального протеїну підвищився на 4,2 %, а у третьої дослідної групи – на 9,4 %. Рівень альбумінів відповідно у даних дослідних групах бугайців, яким застосовували кормову добавку і ліпосомальний препарат зріс на 16,2 і 20,9 % відповідно.

Щодо визначення глобулінової фракції у крові тварин, яким застосовували метісевіт та ліпоінтерсил встановлено нормалізацію рівня глобулінів упродовж усього досліду, де відповідно рівень глобулінів коливався у межах $26,3 \pm 0,86$ – $26,0 \pm 0,81$ г/л.

Дані зміни рівня загального протеїну та його фракцій вказують на відновлення протеїнсинтезувальної функції печінки бугайців за умов кадмієвого навантаження. Варто зазначити, що додаткове застосування ліпосомального препарату сприяло кращому відновленню протеїнсинтезувальної функції печінки чим згодовування тільки кормової добавки. Це зумовлено тим, що до складу ліпосомального препарату входить розторопша плямиста, яка є сильним гепатопротекторним засобом. В

розторопші міститься рідкісна біологічно активна речовина – силімарин, яка включає в себе три ізомери: силібін, силідіанін, силіхрестін в кількості від 2,8 до 3,8 %. Саме завдяки вмісту силімарину розторопші властивий винятковий лікувальний ефект. Флавоноїди стимулюють дезінтоксикаційну та секреторну функцію печінки та опосередковано впливають на процеси травлення.

Отримані результати вказують на поступове відновлення як протеїнсинтезувальної функції так і функціонального стану печінки.

Як зазначають ряд авторів активність ензимів у сироватці крові часто змінюється раніше ніж інші біохімічні тести [27, 45, 47, 155], тому дослідження активності амінотрансфераз у крові бугайців при вивченні терапевтичної ефективності кормової добавки «Метісевіт» та ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» за умов кадмієвого токсикозу має надзвичайно важливе значення. При згодовуванні кормової добавки «Метісевіт» та застосуванні ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» молодняку великої рогатої худоби, за умов кадмієвого навантаження активність АсАТ та АлАТ у крові дослідних бугайців знижувалася. Встановлено, що на 20 добу досліду активність АлАТ у сироватці крові бугайців, яким згодовували кормову добавку «Метісевіт», знизилася на 20 %, а у дослідній групі тварин, яким вводили ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил» знизилася на 24,4 %. Активність АсАТ у сироватці крові бугайців другої і третьої дослідної групи на 15 добу досліду знизилася на 10,9 і 14,9 % відносно контрольної групи тварин. Найнижчою активність амінотрансфераз була на 30 добу досліду у третьої дослідної групи тварин, яким разом із кормовою добавкою застосовували ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил». Дані зміни активності амінотрансфераз у крові бугайців пояснюються гепатопротекторною дією як кормової добавки, так і ліпосомального препарату.

Постачання субстратів, зокрема пірувату, в мітохондрії стимулює активність циклу трикарбонових кислот. Поряд з цим встановлено, що активність лактатдегідрогенази впливає на використання та постачання

субстратів у мітохондрії шляхом підтримання рівня NADH у цитозолі та забезпечення активності цитозольної малатдегідрогенази [22]. Встановлено, що за кадмієвого токсикозу у крові бугайців підвищується активність як лактатдегідрогенази, так і малатдегідрогенази. При застосуванні кормової добавки та ліпосомального препарату встановлено зниження активності вказаних ензимів протягом усього дослідження.

Також згідно проведених досліджень на бугайцях за умов кадмієвого навантаження встановлено підвищення активності сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази у крові тварин, яким згодували кормову добавку «Метісевіт» та вводили ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил». Вірогідне підвищення активності ензимів спостерігали на 15 і 20 добу дослідження.

Утворення вільних радикалів Оксигену в організмі бугайців за кадмієвого навантаження призводить до активування ензимів антиоксидантного захисту у перші доби дослідження. За цих умов, оксидативний стрес, який виникає за нагромадження вільних радикалів зумовлює компенсаторне підвищення активності ензимної ланки системи антиоксидантного захисту. Однак у подальші доби дослідження у крові бугайців за розвитку хронічного кадмієвого токсикозу встановлено зниження активності ензимів-антиоксидантів.

Застосування кормової добавки «Метісевіт» та ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» бугайцям за кадмієвого навантаження сприяло підвищенню антиоксидантного статусу їх організму протягом усього дослідження, на що вказує підвищена активність глутатіонпероксидази, глутатіонредукти, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та каталази. Підвищення вказаних ензимів у крові бугайців зумовлене згодуванням кормової добавки «Метісевіт», яка у своєму складі містить два сильні антиоксиданти: Селен та вітамін Е. Дані складники кормової добавки пригнічували процеси пероксидного окиснення ліпідів та активували антиоксидантну систему, за рахунок підвищення активності глутатіонової системи та каталази.

Згідно даних літератури відомо, що Селен є найпотужнішим

антиоксидантом прямої дії, а також активним імуномодулятором, який захищає клітини від шкідливої дії вільних радикалів та активних форм кисню, регулюючи процеси пероксидації [100, 120]. Вітамін Е є головним жиророзчинним вітаміно-антиоксидантом в організмі тварин, який відіграє важливу роль в обміні Селену [66]. У комплексі вітамін Е і Селен проявляють сильні антиоксидантні властивості, обриваючи ланцюгової реакції пероксидного окиснення ліпідів [44]. Варто зазначити, що антиоксидантна дія вітамін Е зумовлена локалізацією у фосфоліпідних шарах клітинних мембран, де проявляє контакт з поліненасиченими жирними кислотами, захищаючи їх від шкідливої дії активних форм кисню та вільних радикалів [117].

Застосування ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» сприяло вірогіднішому підвищенню активності ензимів глутатіонової системи антиоксидантного захисту за рахунок розторопші плямистої, яка входить до складу даного препарату.

Отже, комплексне застосування кормової добавки «Метісевіт» і ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» сприяли кращій активації антиоксидантного статусу організму бугайців ніж застосування тільки кормової добавки. Дані зміни в організмі бугайців пов'язані з комплексною дією як складників кормової добавки, так і ліпосомального препарату.

При дослідженні неензимної ланки антиоксидантної системи організму бугайців за кадмієвого навантаження встановлено зниження вмісту вітамінів А і Е.

Застосування кормової добавки «Метісевіт» сприяло підвищенню вмісту вітаміну Е у крові бугайців другої дослідної групи на 10 добу досліду на 10,5 %, а на 20 добу досліду – на 37,9 % відносно показників контрольної групи. За додаткового застосування ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» у крові бугайців встановлено більш вірогідніше збільшення рівня вітаміну Е протягом усього експерименту ніж у другої дослідної групи, де відповідно на 15 і 20 добу досліду даний показник збільшився на 35,3 і

55,1 %. Підвищення вмісту вітаміну Е у крові дослідних тварин зумовлено згодовуванням кормової добавки «Метісевіт», яка у своєму складі містить даний вітамін.

Аналогічне підвищення спостерігаємо і при дослідженні вмісту вітаміну А у крові бугайців дослідних груп. Встановлено, що при застосування кормової добавки і ліпосомального препарату бугайцям, на 15 добу досліду рівень вітаміну А у крові другої дослідної групи збільшився на 19,4 %, а у крові третьої дослідної групи – на 26,9 % відносно контрольної групи.

Отже, застосування кормової добавки «Метісевіт» та ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» бугайцям, які знаходяться в умовах кадмієвого навантаження, сприяли підвищенню неензимної системи антиоксидантного захисту, а саме вітамінів А і Е.

Зростання досліджуваних показників антиоксидантної системи також супроводжувало до активації імунної системи, а саме клітинної, гуморальної та неспецифічної ланки імунної системи бугайців за умов застосування кормової добавки та ліпосомального препарату.

Встановлено, що кормова добавка «Метісевіт» при згодовуванні бугайцям в умовах кадмієвого навантаження, сприяла підвищенню фагоцитарної активності нейтрофілів вже починаючи з 10 доби досліду. На 20 і 30 добу досліду фагоцитарна активність нейтрофілів у крові бугайців другої дослідної групи зросла на 4,7 і 3,5 %. При додатковому застосуванні ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» бугайцям третьої дослідної групи встановлено вірогідніше підвищення їх фагоцитарної активності порівняно з другою дослідною групою. Також варто зазначити що даний показник у крові третьої дослідної групи протягом усього досліду коливався у межах фізіологічних величин.

Фагоцитарна активність нейтрофілів забезпечує збереження оптимального гомеостазу організму бугайців. Її стан оцінюють за фагоцитарним індексом, а саме кількість мікроорганізмів, що захоплює один

активний фагоцит. При дослідженні фагоцитарного індексу у бугайців, яким згодували кормову добавку і застосовували ліпосомальний препарат, встановлено зростання показника у крові бугайців обох дослідних груп вже починаючи з 10 доби досліду. На 30 добу досліду фагоцитарний індекс крові бугайців третьої дослідної групи був найвищим порівняно з контрольною та другою дослідною групою.

Отже, кормова добавка «Метісевіт» та ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил» при застосування бугайцям в умовах кадмієвого навантаження, сприяли активації неспецифічної ланки імунної системи.

Лікування бугайців із застосуванням кормової добавки «Метісевіт» та ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» позитивно вплинуло на стимуляцію Т- і В-клітинного імунітету у тварин та підвищення здатності організму до активного синтезу захисних антитіл, на що вказує збільшення загальних Т-лімфоцитів у крові бугайців дослідних груп на 3,28 і 5,69 %, активних Т-лімфоцитів – 3,79 і 5,2 %, Т-хелперів – 3,34 і 4,98 %, та В-лімфоцитів – 1,69 і 2,44 % відповідно.

Позитивний вплив використання кормової добавки «Метісевіт» та ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» встановлено на гуморальну ланку імунітету бугайців за умов кадмієвого навантаження, на що вказує зростання БАСК – на 6,2 і 8,9 % ($P < 0,001$), ЛАСК – 2,1 і 4,2 % ($P < 0,05-0,001$). Зростання БАСК у бугайців при застосування препаратів, пояснюється підвищенням функціональної активності клітин крові, що відповідають за продукцію опсонізуюючих факторів.

Імунні комплекси - це фізіологічний продукт реакції антиген- антитіло, що є частиною захисних імунних механізмів за різних інфекційно- запальних та незаразних захворювань. Він відображає гуморальну імунну відповідь на розвиток інфекції і значною мірою визначає напруженість антигенного навантаження на імунну систему [21]. Застосування бугайцям дослідних груп кормової добавки «Метісевіт» та ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» сприяло зниженню рівня ЦІК до фізіологічних величин починаючи з 10 доби

дослідю. На 20 добу дослідю рівень ЦК у крові другої та третьої дослідних груп знизився на 8,0 і 8,8 %.

У дослідях із вивчення впливу дослідних препаратів для попередження негативної дії Кадмію було встановлено, що кормова добавка «Метісевіт» і ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил» проявляють неоднакові імуностимулювальні властивості. Варто відзначити, що за показниками морфологічних і біохімічних показників крові, функціонального стану печінки, антиоксидантної та імунної системи у бугайців за експериментального кадмієвого токсикозу, кращу лікувальну дію проявляє поєднане застосування кормової добавки «Метісевіт» і ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил», ніж застосування тільки самої кормової добавки «Метісевіт». Це можливо пов'язано з тим, що до складу препарату «Ліпоінтерсил» входить інтерферон, механізм імуномодулюючої дії якого пов'язаний з впливом на рецепторний апарат клітин та посилення експресії поверхневих антигенів головного комплексу гістосумісності. Інтерферон впливає на процеси диференціації та функціональну активність імунокомпетентних клітин. Під його дією підвищується ефективність імунного розпізнавання антигену, посилюється бактерицидна та фагоцитарна активність.

Також варто зазначити про ефективність використання препарату у ліпосомальній формі. Оскільки ліпосомальна форма ліпоінтерсилу проявляє більш виражену і тривалу дію, ніж інші форми. Ліпосоми відіграють роль так званих контейнерів для доставки лікарських речовин, запобігаючи їх втраті під час транспортування, вони дозволяють препарату проникнути в ті ділянки організму, куди без ліпосом вони потрапити не можуть.

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

ВИСНОВКИ

У дисертації теоретично узагальнено і розкрито особливості динаміки морфологічних і біохімічних показників крові, показників імунного та антиоксидантного потенціалу у молодняку великої рогатої худоби за кадмієвого токсикозу. Науково обґрунтовано застосування кормової добавки «Метісевіт» та ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» для корекції резистентності бугайців за кадмієвого навантаження.

1. Встановлено, що експериментальний хронічний кадмієвий токсикоз у бугайців супроводжується вірогідним зниженням кількості еритроцитів на 18,4 % ($P < 0,05$), вмісту гемоглобіну – на 14,1 % ($P < 0,01$), гематокриту – на 12,1 % ($P < 0,01$), що свідчить про порушення киснево-транспортної функції крові та збільшення кількості лейкоцитів на 11,9 % ($P < 0,05$). У хворих тварин виявлено порушення протеїнсинтезувальної функції печінки (зниження рівня загального протеїну на 9,0 % ($P < 0,05$), альбумінів – на 16,5 % ($P < 0,01$), підвищення вмісту глобулінів – на 2,6 %) та функціонального стану печінки (підвищення активності АлАТ – на 37,7 % ($P < 0,001$), АсАТ – на 25,1 % ($P < 0,001$)), за одночасного зниження активності цитохромоксидази та сукцинатдегідрогенази.

2. За розвитку хронічного кадмієвого токсикозу у бугайців пригнічується їх антиоксидантний статус, у результаті чого знижується ензимна ланка (активність глутатіонпероксидази знизилася на 22,6 % ($P < 0,01$), глутатіонредуктази – на 22,5 % ($P < 0,01$), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази – на 24,3 % ($P < 0,01$), каталази – на 17,8 % ($P < 0,001$)) та неензимна ланка (рівень вітаміну Е і А знизився відповідно на 32,6 і 22,5 % ($P < 0,001$)) системи антиоксидантного захисту.

3. Згодовування бугайцям з кормом кадмію хлориду у дозі 0,04 мг/кг маси тварин сприяло пригніченню імунної системи, на що вказує зниження показників клітинної, гуморальної та неспецифічної ланки імунітету у

бугайців за кадмієвого навантаження. У крові тварин встановлено зниження фагоцитарної активності нейтрофілів на 5,4 % ($P < 0,01$), фагоцитарного індексу – на 18,2 % ($P < 0,01$), БАСК і ЛАСК – на 8,5 і 3,3 % ($P < 0,001$), кількості Т-лімфоцитів (зниження загальних на 3,53 %, активних – на 4,39 % ($P < 0,05$), Т-хелперів – на 4,19 % ($P < 0,01$) та збільшення Т-супресорів на 2,48 % ($P < 0,01$)), зниження кількості В-лімфоцитів на 2,03 % ($P < 0,05$), рівня імуноглобулінів – на 15,9 % ($P < 0,01$) та підвищення рівня ЦК на 13,4 % ($P < 0,01$).

4. За визначеними параметрами гострої токсичності на лабораторних тваринах ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил» належить до IV класу токсичності – малотоксичні сполуки. DL_{50} ліпосомального препарату за внутрішньошлункового та внутрішньом'язового введення білим щурам становить, відповідно 5166,66 та 5833,33 мг/кг маси тіла. Коефіцієнт кумуляції препарату «Ліпоінтерсил» становить більше 8,31 одиниці, що вказує про слабо виражені його кумулятивні властивості.

5. За визначення підгострої токсичності препарату «Ліпоінтерсил» виявлено, що його введення щурам у дозах 1/50 і 1/100 DL_{50} впродовж 28 діб не викликає видимих клінічних ознак інтоксикації, а досліджувані гематологічні і біохімічні показники коливалися у межах фізіологічної норми.

6. Уведення щурам препарату «Ліпоінтерсил» у дозі 1/20 DL_{50} викликає збільшення коефіцієнту маси легень на 12,7 %, печінки – на 27,2 % ($P < 0,01$), серця – на 9,4 %, селезінки – на 6,8 % порівняно з контрольною групою. Серед морфологічних показників крові щурів спостерігається тенденція до зменшення кількості еритроцитів на 9,7 %, вмісту гемоглобіну – на 9,1 %, з одночасним збільшенням кількості лейкоцитів на 32,7 % ($P < 0,05$). За дослідження лейкограми встановлено зниження відносного числа еозинофілів і лімфоцитів.

7. Установлено корегувальний вплив кормової добавки «Метісевіт» та ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» на морфологічні та біохімічні показники крові бугайців за умов кадмієвого навантаження. Застосування

кормової добавки та ліпосомального препарату у бугайців спричиняло нормалізуючий вплив на процеси гемопоезу, про що свідчать зростання кількості еритроцитів і вмісту гемоглобіну в крові ($P < 0,01$), при зниженні загальної кількості лейкоцитів ($P < 0,01$) та покращенню функціонального стану печінки та її протеїнсинтезувальної функції (зниження до норми активності АлАТ і АсАТ, збільшення вмісту загального протеїну, альбумінів та незначне зниження концентрації глобулінів).

8. Згодовування кормової добавки «Метісевіт» бугайцям за кадмієвого навантаження сприяло підвищенню їх антиоксидантного та імунного статусу. Так активність глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та каталази підвищилася відповідно на 19,6, 22,1, 25 та 20,1 % ($P < 0,001$). Кормова добавка сприяє активації імунобіологічної реактивності бугайців за кадмієвого токсикозу (БАСК, ЛАСК і рівень ЦК підвищується, порівняно із показниками хворих тварин на 6,2, 2,1 і 8,0 % ($P < 0,001$), кількість Т- і В-лімфоцитів зростає на 3,28 і 1,69 %, імунорегуляторний індекс зростає на 21,5 % ($P < 0,001$), кількість імуноглобулінів зростає на 13,5 % ($P < 0,001$), фагоцитарна активність та фагоцитарний індекс – на 4,7 і 15,3 % ($P < 0,01$) відповідно.

9. Додаткове застосування ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» бугайцям за кадмієвого навантаження проявляє виражену позитивну дію на показники антиоксидантної та імунної систем, ніж при згодовуванні самої кормової добавки «Метісевіт», що вказує на необхідність їх сукупного застосування при усуненні такого виду інтоксикації. Кормова добавка «Метісевіт» і ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил» доповнюють призначену терапію і за умов сукупного застосування при кадмієвій інтоксикації проявляють високу лікувальну ефективність, яка проявлялася у підвищенні показників імунної системи та активності ензимної ланки САЗ.

ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. Для корекції показників імунної та антиоксидантної систем бугайців за хронічного кадмієвого токсикозу рекомендуємо застосовувати кормову добавку «Метісевіт» у дозі 0,36 г/кг комбікорму протягом одного місяця та внутрішньом'язову ін'єкцію ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» у дозі 2 мл на тварину.

2. Матеріали дисертаційної роботи рекомендуємо використовувати в освітньому процесі та науково-дослідній роботі студентів спеціальності 211 «Ветеринарна медицина» та слухачів післядипломної освіти у закладах вищої освіти України.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Алексеенко, В. А., Алешукин, Л. В., Беспалько, Л. Е. (1992). Цинк и кадмий в окружающей среде. *Рос. акад. наук, Науч. совет по пробл. биосферы*. М.: Наука, 197.
2. Альошина, Р. М. (2007). Синдром вторичной иммунной недостаточности: клинико-лабораторная характеристика. *Клінічна імунологія. Алергологія*, 7, 22–27.
3. Андреева, Л. В., Вербицкий, П. І., Огородник, Н. З. (2004). Фізіолого-біохімічні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник. Л., 399.
4. Апатенко, В. М. (1992). Иммунодефициты у животных. *Ветеринария*, 5, 29–30.
5. Апахтіна, О. Л., Козлов, К. П. (2018). Дисбаланс мікро- і макроелементів в органах імунної системи за умови експозиції хлоридом кадмію та наночастинками сульфіді кадмію (експериментальне дослідження). *Environment & health*, 1, 8–14.
6. Атажанова, Н. М. (2012). Коррекция вторичного иммунодефицита при остром токсическом гепатите с помощью растительных средств в эксперименте. *Вісник проблем біології і медицини*, 2(2), 43–45.
7. Банадига, Н. В., Рогальська, Я. В. (2013). Особливості імунологічної реактивності у дітей з різним ступенем тяжкості залізодефіцитної анемії. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, 2, 13–16.
8. Бараннік, Т. В., Нікітченко, І. В., Акопян, А. С., Кієнко, Л. С., Боцула, І. В., Ткаченко, А. І. (2015). 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*, 1153(24), 11–17.

9. Березовський, А. В., та ін. (2013). Використання препарату “Авесстим” з метою підвищення резистентності курчат у виробничих умовах. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Ветеринарна медицина*, 9, 113–116.
10. Бикадоров, В. І., Фролов, В. М. (2011). Показники клітинної ланки імунітету у хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі синдрому екологічного обумовленого імунодефіциту. *Український медичний альманах*, 14(2), 23–26.
11. Бирман, Б. Я. (2004). Диагностика, лечение и профилактика иммунодефицитов птиц. Минск. Бизнесофсет, 166.
12. Білявський, Ю. А. (2012). Вміст свинцю та кадмію в лікарських рослинах Житомирського Полісся. *Вісник Житомирського національного агроєкологічного університету*, 2(1), 44–55.
13. Богомазов, М. Я., Волкова, Н. А. (1994). Особенности метаболизма кадмия при различных путях его поступления в организм. *Гигиена и санитария*, 5, 95.
14. Бондаренко, А. В. (2015). Наслідки первинних імунодефіцитів антитілоутворення в залежності від строків діагностики. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*, 24(3), 180–186.
15. Бондаренко, А. В. (2015). Соціальні аспекти первинних імунодефіцитів. *Современная педиатрия*, 8, 120–123.
16. Бондаренко, А. В. (2014). Проблема прихильності до лікування при первинних імунодефіцитах. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*, 23(2), 393–399.
17. Боярчук, О. Р., Волоха, А. П., Гаріян, Т. В., Дмитраш, Л. М. (2018). Первинні імунодефіцити: регіональні, національні та глобальні виклики. *Вісник наукових досліджень*, 3, 142–145.
18. Боярчук, И. Ф., Лутов В. А. (1966). Количественное определение метгемоглобина в крови лабораторных животных

фотоэлектроколориметрическим методом. *Гигиен. Труда и профес. заболев*, 3, 55–56.

19. Боярчук, О. Р., та ін. (2015). Первинні імунodefіцити у практиці сімейного лікаря. *Сімейна медицина*, 6, 63–64.

20. Брошков, М. М., Галузіна, Л. І., Степченко, Л. М., Трокоз В. О., Семенова, А. А. (2017). Підвищення природної резистентності та імунологічної реактивності цуценят шляхом додавання до основного раціону кормової добавки гумінової природи. *Вісник Дніпропетровського державного аграрно-економічного університету*, 3, 115–120.

21. Віщур, О. І., Гутий, Б. В., Гуфрій, Д. Ф., Харів, І. І. (2015). Імунний статус, способи оцінки і методи корекції у телят раннього віку. Монографія. Львів, СПОЛОМ, 183.

22. Влізло, В. В., Федорук, Р. С., Ратич, І. Б. та ін. (2012). Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник. За ред. В. В. Влізла. Львів: Сполом, 764.

23. Препарати ветеринарні (2011). Визначення гострої токсичності: СОУ 85.2-37-736:2011. [Чинний від 2011-05-01]. К: Мінагрополітики України, 16.

24. Волоха, А. П. (2014). Інфекційні захворювання у пацієнтів з первинними імунodefіцитами. *Современная педиатрия*, 2, 20–26.

25. Гаврилец, Е. С., Демчук, М. В. (1966). Определение количества эритроцитов в крови сельскохозяйственных животных фотоэлектроколориметрическим методом. *Тез. докл. и собщ. 22-й науч. конф. ЛЗВИ*. Львов, 73–74.

26. Гацура, В. Н. (1976). Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. М.: *Медицина*, 5–16.

27. Гевкан, І. І., Сирватка, В. Я., Матюха, І. О. (2014). Вивчення впливу ліпосомальних препаратів з наночастинками срібла на біохімічні показники крові при лікуванні ендометритів у корів. *Біологія тварин*, 16(3), 164.

28. Гевкан, І. І., Сливчук, Ю. І., Штапенко, О. В., Матюха, І. О., Федорова, С. В., Сирванка, В. Я. (2013). Вплив органічного ліпосомального препарату йоду на біохімічні показники крові корів-первісток. *Науково-технічний бюлетень*, 109(1), 63–69.
29. Головка, Л. Л. (2004). Стан захисних систем організму за умов поєднаної дії солей кадмію і свинцю та нітриту натрію. *Мед. Хімія*, 6(3), 176.
30. Гордієнко, В. В., Бойчук, Т. М. (2015). Вікові особливості гепатотоксичної дії кадмію хлориду у щурів за субхронічної експозиції доз малої інтенсивності. *Буковинський медичний вісник*, 19(1), 45–48.
31. Градович, Н. І. Параняк, Р. П., Забитівський, Ю. М. (2015). Особливості накопичення Плюмбуму та Кадмію в організмі білого товстолоба. *Біологія тварин*, 17(4), 35–41.
32. Грелюк, С. В., Одноріг, З. С., Ковальчук, О. З. (2016). Дослідження вмісту важких металів у ґрунтах Іваничівського району Волинської області. *Вісн. Нац. ун-ту "Львів. політехніка"*, 841, 286–290.
33. Гриневич, Ю. А., Алферов, А. Н. (1981). Определение иммунных комплексов в крови онкологически больных. *Лабораторное дело*, 8, 493–496.
34. Гринчук, А. Ф., Давиденко, І. С., Гринчук, Ф. В., Полянський, І. Ю. (2020). Експериментальне обґрунтування інтраочеревинного застосування інтерферону $\alpha 2b$ для лікування гострого перитоніту. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*, 1, 46–50.
35. Гришко, В. М., Демура, Т. А. (2008). Інтенсивність акумуляції кадмію і нікелю та рівень їх фітотоксичності за сумісної дії на проростки кукурудзи. *Доповіді Національної академії наук України*, 5, 161–167.
36. Грищенко, В. А., Томчук, В. А. (2013). Імуномодулюючі властивості ліпосом на основі фосфоліпідів молока за імунодефіцитного стану організму тварин. *Науковий вісник Національного університету біоресурсів і природокористування України. Серія: Ветеринарна медицина, якість і безпека продукції тваринництва*, 188(4), 107–115.

37. Грищенко, В. А., Томчук, В. А. (2013). Імуномодулюючі властивості ліпосом на основі фосфоліпідів молока за імунодефіцитного стану організму тварин. *Науковий вісник Національного університету біоресурсів і природокористування України. Серія: Ветеринарна медицина, якість і безпека продукції тваринництва*, 188(4), 107–115.

38. Грищенко, В. А., Томчук, В. А., Степанова, Л. І., Хижняк, С. В. (2012). Структурний стан мітохондріальної мембрани гепатоцитів за дії кадмію та його коригування. *Сучасні проблеми токсикології*, 3-4, 35–38.

39. Грищенко, С. В., Гринь, Н. В., Степанова, М. Г. (2004). Гигиеническая оценка приоритетности различных путей поступления тяжелых металлов в организм жителей экокризисного региона. *Довкілля та здоров'я*, 1, 6–9.

40. Гунчак, В. М., Журавльов, О. Ю. (2012). Вплив плодів розторопші плямистої на імунну систему собак при вторинних імунодефіцитах. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 14, 2(3), 58–61.

41. Гунчак, В. М., Журавльов, О. Ю. (2012). Вплив плодів розторопші плямистої на імунну систему собак при вторинних імунодефіцитах. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 14(3), 58–61.

42. 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. (2016). Вплив кадмієвого навантаження на систему антиоксидантного захисту організму бугайців. *Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, екологія*, 24(1), 96–102.

43. Гутий Б. В. (2012). Вплив хлориду кадмію на інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів та стан системи антиоксидантного захисту організму щурів. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина*, 7, 31–34.

44. Гутий, Б. В. (2013). 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*, 15, 3(3), 311–314.
45. Гутий, Б. В. (2016). 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*, 6, 221–225.
46. Гутий Б. В. (2013). Вплив хлориду кадмію на стан антиоксидантної системи у печінці щурів. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*, 2, 102–103.
47. Гутий, Б. В. (2013). Вплив хлориду кадмію у різних дозах на активність амінотрансфераз сироватки крові бугайців. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 15(1), 49–52.
48. Гутий, Б. В. (2013). Вплив хлориду кадмію у токсичних дозах на глутатіонову систему антиоксидантного захисту організму бичків. *Ветеринарна біотехнологія*, 22, 112–116.
49. Гутий, Б. В., Лавришин, Ю. Ю., Курилас, Л. В. (2018). Технічні умови України ТУ У 221.2–00492990-020:2019. Препарат «Ліпоінтерсил». Затверджені ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок від 03.04.2019.
50. Гутий, Б. В. (2013). Вплив хлориду кадмію на рівень продуктів перекисного окиснення ліпідів у крові бичків. *Наук. вісник Луганського НАУ*, 49, 40–43.
51. Гутий, Б. В. (2012). 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»*, 172(4), 8–12.

52. Гутий, Б. В. (2013). Вплив хлориду кадмію у токсичних дозах на глутатіонову систему антиоксидантного захисту організму бичків. *Бюл. Ветеринарна біотехнологія*, 22, 112–116.

53. Гутий, Б. В. (2014). Влияние кадмиевой интоксикации на ферментативное звено антиоксидантной системы организма бычков. *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины*, 217, 60–65.

54. Гутий, Б. В., Лавришин, Ю. Ю., Паладійчук, О. Р. (2017). Спосіб корекції морфологічних показників крові бугайців за кадмієвого навантаження. Деклараційний патент на корисну модель № 118444 від 10.08.2017.

55. Демкович, А. Є. (2015). Порушення імунологічної реактивності організму в патогенезі запальних захворювань пародонта. *Клінічна стоматологія*, 2, 30–37.

56. Демкович, А. Є. (2014). Порушення імунологічної реактивності організму та фагоцитарної активності лейкоцитів при експериментальному постекстракційному альвеоліті за умов корекції їх тіотриазоліном. *Шпитальна хірургія*, 3, 36–40.

57. Дзюблик, І. В. (2016). Інтерферони: природа, механізми дії та клінічне застосування препаратів інтерферону. *Здоровье ребенка*, 5, 79–84.

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

59. Влізло, В. В. та ін. (2004). Довідник: Фізіолого-біохімічні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині. Відпов. редак. В. В. Влізло. Львів, 399.

60. Лукашук-Федик, С. Б. (2000). Особливості взаємозв'язку шкідливих факторів середовища на репродуктивну систему жінки: реалії та перспективи. *Віс. соц. гігієни та організації охорони здоров'я України*, 3, 41–44.

61. Дрогомирецька, І. З., Мазепа, М. А. (2009). Вплив іонів кадмію на лейкоцити периферичної крові та кровотворних органів коропа (*Cyprinus carpio* L.). *Рибогосподарська наука України*, 4, 98–103.
62. Елизарова, О. Н., Жидкова, Л. В., Кочеткова, Т. А. (1974). *Пособие по токсикологии для лаборантов*. М.: Медицина, 165.
63. Жеребна, Л. О. (2003). 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, 22.
64. Жилищич, Ю., Панас, Н., Антоняк, Г., Качмар, Н., Крехтун, Б., Ментух, О. (2017). Вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів в еритроцитах та клітинах кісткового мозку щурів на тлі токсикації катіонами кадмію. *Вісник Львівського національного аграрного університету. Серія: Агрономія*, 21, 211–215.
65. Жулкевич, І. В., Максим'як, Г. І., Чишкевич, Ю. В., Жильчук, В. Є., Сабала, П. Г. (2007). Перспективи застосування в онкології ліпосомальної форми доксорубіцину – "Ліподокс". *Вісник наукових досліджень*, 3(48), 7–11.
66. Забитівський, Ю. М., Юрчак, С. В., Бобеляк, Л. Й., Гевкан, І. І. (2014). Вплив ліпосомального препарату з вітамінів А, Е та мікроелементів Zn, Se, I на фізіологічний стан плідників коропа у переднерестовий період. *Рибогосподарська наука України*, 4, 86–94.
67. Зоценко, В. М. (2015). Клініко-гематологічні показники за інтерферонотерапії гострих респіраторних захворювань у телят. *Науковий вісник ветеринарної медицини*, 2, 102–107.
68. Зоценко, В. М., Співак, М. Я., Ющишина, О. А. (2010). Особливості інтерферонового та цитокінового статусу корів за фасціольозу. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 12, 2(1), 112–117.
69. Іванова, Н. М., Мавров, Г. І., Зуєва, М. І., Коцар, О. В. (2012). Вивчення антигрибкових властивостей ліпосомальних тербінафіну та

бензоілпероксиду по відношенню до біоплівок *Candida spp.* *Дерматологія та венерологія*, 1, 62–68.

70. Ільїнська, І. Ф. (2010). Вплив суміші омега-3 поліненасичених Жирних кислот та молекулярного комплексу РНК-тилорон на формування протитуберкульозного імунітету у тварин з Т-клітинним Імунодефіцитом. *Аннали Мечниковського інституту*, 3, 72–81.

71. Казмирчук, В. Е., Ковальчук, Л. В., Мальцев, Д. В. (2009). *Клиническая иммунология и алергология*. К.: Феникс, 524.

72. Капентанаки, К. Г. (1962). К методики определения активновости трансаминаз (аминотрансфераз) в сыворотке крови. *Лаб. Дело*, 1, 19–23.

73. Карпуть, І. М., Курдеко, А. П., Бабина, М. П. (2009). Рекомендации по применению иммунокорректоров для повышения резистентности и профилактики болезней молодняка сельскохозяйственных животных и птиц. Витебск: ВГАВМ, 56.

74. Качмар, Н. В., Дацко, Т. М., Мазурак, О. Т. (2013). 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*, 15, 1(4), 62–67.

75. Кенс, О. В., Лук'яненко, Н. С., Гнатейко, О. З. (2018). Вплив імуномодулюючої терапії інтерфероном альфа-2b рекомбінантним людини на рівень цитокінів у крові дітей з повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту. *Современная педиатрия*, 1, 30–38.

76. Кетлинский, С. А. (2002). Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета. *Иммунология*, 23(2), 77–80.

77. Кетлинский, В. А., Михайлова, Е. Н. (1968). Количество определения цитохромоксидазы в форменых элементах крови. *Лаб. дело*, 1, 7–9.

78. Кирилів, М. В., Бекус, І. Р., Івануса, І. Б. (2014). Динаміка продуктів окисненої модифікації білків за умов токсичного ураження білих щурів

солями кадмію та кобальту *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 2, 238.

79. Кліщ, І. М., Дроговоз, С. М., Коваль, В. М. (2012). Вплив комбінованих таблеток та субстанції екстракту кореня ехінацеї на показники імунної системи тварин з імунодефіцитом. *Фармацевтичний часопис*, 3, 117–120.

80. Ковальчук О. Л. (2014). Інтерфероновий статус в оцінці імунологічної реактивності дитини. *Український науково-медичний молодіжний журнал*, 4, 101–104.

81. Койко, Р., Саншайн, Д., Бенджамин, Э. (2008). Иммунология. пер. с англ. под ред. Н. Б. Серебряной. М.: Академия, 365.

82. Кондратюк, В. М. (2016). Порушення реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові та загальної імунологічної реактивності організму у постраждалих з мінно-вибуховою травмою на першому тижні після поранення, як передумова розвитку інфекції ран *Буковинський медичний вісник*, 20(4), 94–98.

83. Конопатов, Ю. В., Макеева, Ю. В. (2000). Основы иммунитета и кормления сельскохозяйственной птицы. *Петролазер*, 120.

84. Кориляк, М. З. (2013). Фітотерапевтичні властивості розторопші плямистої та її використання в годівлі тварин. *Рибогосподарська наука України*, 4, 97–108.

85. Королюк, М. А., Иванова, Л. И., Майорова, И. Г., Токарев, В. Е. (1988). Метод определения активности каталазы. *Лаб. Дело*, 1, 16–18.

86. Костюченко Л. В. (2014). Рання діагностика тяжких комбінованих імунодефіцитів. *Буковинський медичний вісник*, 18(4), 63–69.

87. Крамарев, С. О., Євтушенко, В. В. (2019). Досвід застосування назальних форм інтерферону в лікуванні й профілактиці гострих респіраторних інфекцій. *Актуальна інфектологія*, 7(4), 217–223.

88. Криштальська, М. О., Гунчак, В. М., Гутий, Б. В., Солтис, М. П. (2017). Імуностимулювальна дія препаратів "гамавіт" і "фоспреніл" у птиці за

вторинного імунодефіциту, викликаного еймеріозною інвазією. *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*, 18(2), 315–320.

89. Кубант, Р. М. (2001). Вікові особливості порушень енергозабезпечувального окиснення у печінці щурів, уражених хлоридом кадмію і солянокислим гідразином та їх корекція за допомогою металокомплексів. *Вісник наукових досліджень*, 2, 86–88.

90. Кузнецов, С. В., Копейченко, Т. С. (2016). Інтерферонотерапія гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей. *Актуальна інфектологія*, 1, 48–50.

91. Куриленко, Ю. Ф., Костенко, С. О., Дубін, О. В., Жежер, М. І. (2013). ПЛР-діагностика важкого комбінованого імунодефіциту (SCID) у коней. *Біологія тварин*, 15(3), 49–53.

92. 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. (2016). Біологічне значення системи антиоксидантного захисту організму тварин. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія Ветеринарні науки*, 18, 2(66), 100–111.

93. Лавришин, Ю. Ю., Гутий, Б. В. (2019). 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*, 20(2), 317–324.

94. Лавришин, Ю. Ю., Гутий, Б. В. (2020). Імунний статус організму бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу. *Вісник ПДАА*, 2, 244–251.

95. Лавришин, Ю. Ю., Гутий, Б. В. (2019). Протеїнсинтезувальна функція печінки бугайців за експериментального хронічного кадмієвого

токсикозу. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія Ветеринарні науки*, 21(94), 92–96.

96. Лавришин, Ю. Ю., Гутий, Б. В., Пазюк, І. С., Левківська, Н. Д., Романович, М. С., Драч, М. П., Лісняк, О. І. (2019). Вплив кадмієвого навантаження на активність ензимної ланки глутатіонової системи організму бугайців. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія Ветеринарні науки*, 21(95), 107–111.

97. Лавришин, Ю. Ю., Гутий, Б. В., Паладійчук, О. Р. (2017). Вплив кадмієвого навантаження на активність амінотрансфераз сироватки крові бугайців. *Матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні аспекти біології тварин, ветеринарної медицини та ветеринарно-санітарної експертизи»* 1–2 червня 2017 р. Дніпро, 169–170.

98. Лавришин, Ю. Ю., Гутий, Б. В., Паладійчук, О. Р., Віщур, В. Я. (2018). Морфологічні показники крові бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія Ветеринарні науки*, 20(88), 108–114.

99. Лемешко, В. В., Никитенко, Ю. В., Ланкин, В. З. (1985). Ферменты утилизации гидропероксидов и O₂ в миокарде крыс разного возраста. *Бюл. эксп. биол. и мед.*, 5, 563–565.

100. Лешовська, Н. М., Брода, Н. А., Рацький, М. І., Мудрак, Д. І. (2010). Вплив вітамінів А, D₃, Е, селеніту натрію та інтерферону на вміст вітамінів А та Е у плазмі крові корів і телят. *Біологія тварин*, 12(2), 156–159.

101. Лич, І., Волошина, І., Пекло, А. (2013). Ліпосоми як засоби адресної доставки лікарських засобів. *Ukrainian food journal*, 2(3), 374–380.

102. Лотоцька, О. В., Кондратюк, В. А., Лотоцький, В. В. (2013). 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*, 62, 81–86.

103. Лошак, О. О., Новик, І. І., Петрицюк, Т. В., Писарев, А. О. (2014). Інтерферон альфа-2b в комплексній терапії внутрішньоутробних інфекцій у новонароджених з бактеріально-вірусними мікст-інфекціями. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 4(1), 136–139.

104. Львова, Л. В. (2009). Вплив імуномаксу на показники клітинної ланки імунітету у хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі ожиріння та вторинних імунодефіцитних станів. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*, 1-2, 447–456.

105. Мальцев, Д. В. (2016). Ефективність довготривалої безперервної імуномодуючої терапії рекомбінантним гамма-інтерфероном хворих з клінічно маніфестними формами дефіциту мієлопероксидази нейтрофільних гранулацитів. *Врачебное дело*, 1-2, 15–26.

106. Мальцев, Д. В. (2018). Малі імунодефіцитні хвороби: визначення, класифікація, клінічні прояви, діагностика і лікування. *Імунологія та алергологія: наука і практика*, 3, 15–39.

107. Маринюк, М. О., Цвіліховський, В. І., Якимчук, О. М. (2017). Вплив ліпосомальних препаратів на жирнокислотний склад ліпідів плазмалемі ентероцитів новонароджених телят у період формування колострального імунітету. *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини*, 34(2), 135–139.

108. Маслянко, Р. Л., Олексюк, І. І., Божик, Л. Я. (2010). Роль в-лімфоцитів при імунодефіцитах. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 12, 3(1), 139–145.

109. Маслянко, Р. П., Левківський, Д. М., Сторчак, Ю. Г. (2013). Антивірусна активність інтерферону. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 15, 1(1), 155–160.

110. Маслянюк, Р. П., Левківський, Д. М. (2010). Особливості функціонування системи інтерферону у неонатальних тварин. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 12, 3(2), 102–107.

111. Маслянюк, Р. П., Божик, Л. Я., Шекель, В. Ф., Флюнт, Р. Б., Рапа, О. І. (2012). Система інтерферону і її роль в імунітеті. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 14, 2(2), 93–100.

112. Маслянюк, Р. П., Падовський, А. І., Флюнт, Р. Б., Шекель, В. Ф. (2010). Система інтерферону і її роль у захисних функціях організму. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 12, 3(2), 108–114.

113. Маслянюк, Р. П., Гутий, Б. В., Сілантьєва, Т. З. (2013). Чинники розвитку вторинного імунодефіциту і його корекція. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 15, 3(1), 199–203.

114. Матолінець, О. М. (2000). Корекція антиоксидантної та імунної систем при експериментальному кадмієвому токсикозі за допомогою ліпосом. *Вісник наукових досліджень*, 2, 72–74.

115. Мельничук, Д. О., Грищенко, В. А., Весельський, С. П. (2014). Показники обміну жовчних пігментів в умовах дії на організм екопатогенних чинників і за корекції ліпосомами. *Ukrainian biochemical journal*, 86(3), 125–132.

116. Мислива, Т. М. (2013). Свинець і кадмій у ґрунтах природних і агроландшафтів Житомирського Полісся. *Вісник Житомирського національного агроекологічного університету*, 1(1), 36–49.

117. Назарук, Н. В., Гутий, Б. В., Мурська, С. Д., Гуфрій, Д. Ф. (2016). 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*, 6, 27–30.

118. Назарук, Н. В. (2012). Активність ферментів глутатіонової системи антиоксидантного захисту організму бичків при нітратно-кадмієвій інтоксикації. *Науково-теоретичний збірник Житомирський національний агроекологічний університет*, 1(32), 271–276.

119. Немова, Т. В., Голопура, С. І., Маринюк, М. О., Цвіліховський, М. І. (2013). Застосування ліпосомальних препаратів на основі нанотехнологій та фактори ризику. *Ветеринарна медицина України*, 3, 26–29.

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

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

122. Никулин, Б. А. (2007). Оценка и коррекция иммунного статуса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 376.

123. Овчаренко, Т. М., Дерезина, Т. Н. (2012). Уровень неспецифической резистентности организма поросят при комплексной фармакокоррекции рахита на фоне приобретенного иммунодефицитного состояния. *Ветеринарная медицина XXI века. Инновации, обмен опытом и перспективы развития: междунар. науч.-практ. конф.: материалы конф. Саратов*, 236–239.

124. Огородник, Н. З., Віщур, О. І., Мізик, В. П. (2015). Стан природних механізмів захисту у відлучених поросят за дії імунотропного препарату. *Біологія тварин*, 17(1), 78–84.

125. Огородник Н. З. (2013). Вплив імунотропного ліпосомального препарату на імунний статус та продуктивність відлучених поросят. *Науковий вісник Луганського національного аграрного університету. Ветеринарні науки*, 53, 83–87.

126. Ойвин, И. А. (1960). Статистическа обработка результатов экспериментальных исследований. *Пат. физиол. и exper. Терапия*, 4, 76–85.
127. Оксамитний, В. М. (2017). Інтерферони: застосування у ветеринарії. *Біологія тварин*, 19(3), 55–68.
128. Панас, Н. Є., Антоняк, Г. Л., Кондрацький, С. (2005). Вплив Кадмію на процес гемопоезу та метаболізм в еритроцитах тварин за умов нестачі кисню. *Журнал агробіології та екології*, 2(1-2), 113–123.
129. Пахолків, Н. І., Куртяк, Б. М. (2013). Вплив цинку на ріст і метаболічну активність мікроорганізмів рубця бугайців за дії плюмбуму та кадмію у дослідах *in vitro*. *Науково-технічний бюлетень*, 109(2), 113–117.
130. Пименова, Л. М., Дервиз, Г. Д. (1975). Определение гемоглобина крови гемоглобинцианидным методом с применением ацетонциангидрина. Унифицированные методы клинических лабораторных исследований (под ред. В. В. Меньшикова). М., 103–113.
131. Поета, О. М., Коваленко, О. Ю., Колесниченко, Г. Г. (2014). Особливості імунотропної активності знеболюючих засобів при вторинному імунodefіциті в експерименті. *Світ медицини та біології*, 3(45), 137–141.
132. Полешко, В. Ю., Ілінчук, І. В., Євстігнєєв, І. В., Пісоцька, Л. А., Полешко, К. В. (2013). Інфекційний езофагіт у хворих з імунodefіцитними станами. *Вісник проблем біології і медицини*, 3(1), 171–174.
133. Понкало, Л. І. (2013). Вплив нових імунотропних засобів у вигляді ліпосомальної емульсії на хімічний склад молозива корів та їх продуктивність. *Ветеринарна медицина*, 97, 275–276.
134. Понкало, Л. І., Віщур, О. І. (2013). Вплив нових імунотропних засобів у вигляді ліпосомальної емульсії на вміст вітамінів А та Е у сироватці крові корів та їх телят. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 15, 3(2), 275–278.

135. Понкало, Л. І., Віщур, О. І. (2013). Гематологічний профіль крові корів та їх телят за дії імуноотропних засобів у вигляді ліпосомальної емульсії. *Ветеринарна біотехнологія*, 22, 431–435.

136. Понкало, Л. І. (2012). Інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів та активність глутатіонової системи антиоксидантного захисту у тільних корів та їх телят за дії нових імуноотропних засобів у вигляді ліпосомальної емульсії. *Біологія тварин*, 14(1-2), 551–556.

137. Починок, Т. В., Журавель, О. В., П'янкова, О. В., Вороніна, С. С., Стамболі, Л. В. (2018). Особливості фізичного розвитку та імунологічної реактивності у дітей з рецидивною респіраторною патологією при супутній гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі. *Современная педиатрия*, 7, 27–33.

138. Прикупенко, М. В. (2012). Функціональний стан печінки та імунологічної реактивності у різних умовах проведення лапароскопічної холецистектомії. *Шпитальна хірургія*, 2, 77–81.

139. Пришляк, А. М., Гнатюк, М. С., Стахурська, І. О. (2013). Інформаційний аналіз особливостей структурної перебудови шлуночків серця під впливом хлориду кадмію. *Таврический медико-биологический вестник*, 16, 1(1), 202–205.

140. Рацький, М. І. (2017). Вплив комплексного ліпосомального препарату на стан неспецифічної резистентності організму телят раннього віку. *Біологія тварин*, 19(4), 141.

141. Рацький, М. І. (2018). Гематологічний профіль корів різного рівня продуктивності та їх телят, за дії ліпосомального препарату. *Ветеринарна біотехнологія*, 32(1), 207–211.

142. Рацький, М. І. (2015). Стан гуморальної ланки імунітету тільних корів з різним рівнем продуктивності і народжених від них телят та за дії ліпосомального препарату. *Біологія тварин*, 17(4), 197.

143. Редько, В. І., Недак, Т. М., Драгунова, О. К. (2005). Вплив солей кадмію на рослини цукрових буряків у культурі *in vitro*. *Збірник наукових праць Інституту цукрових буряків УААН*, 8, 425–429.

144. Риженко, В. П., Риженко, Г. Ф., Горбатюк, О. І. (2011). Стан імунокомпетентних клітин. *Ветеринарна медицина*, 95, 304–308.
145. Румянцева, Ж. Н. (1991). Фармакодинамика гепатопротекторів из расторопши пятнистой. *Врачебное дело*, 5, 15–19.
146. Рылова, М. Л. (1964). Методи исследования хронического действия вредных факторов среды в эксперименте. Л., 227.
147. Самарін, Д. В. (2010). Вроджені імунодефіцити, пов'язані із порушенням репарації ДНК. *Вісник проблем біології і медицини*, 4, 14–17.
148. Сащенко, Н. С., Беспалова, Н. С., Сащенко, Р. В. (2007). Причины вторичных иммунодефицитов животных. *Первый съезд ветеринарных фармакологов в России, 21–23 июня 2007 г.: материалы съезда. Воронеж*, 545–548.
149. Севрюк, И. З. (2008). Иммунопатология крупного рогатого скота и свиней (способы диагностики и профилактики). Витебск: ВГАВМ, 260.
150. Сидоров, К. К. (1967). О некоторых методах количественной оценки куммулятивного эффекта. *Токсикология новых промышленных химических веществ*, 9, 19–27.
151. Синицин, В. А., Оксамитний, В. М., Яненко, У. М., Завірюха, Г. А., Яненко, В. М., Яворська, К. В. (2018). Значення наночастинок у транспорті інтерферону. *Наукові доповіді Національного університету біоресурсів і природокористування України*, 1. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nd_2018_1_7.
152. Сливчук, Ю. І. (2011). Енергетичний обмін в мітохондріях тканин телиць за умов дії гонадотропних препаратів у формі ліпосомальної емульсії. *Біологія тварин*, 13(1-2), 171–176.
153. Слободян, С. О., Гутий, Б. В. (2019). Протеїнсинтезувальна функція та функціональний стан печінки щурів за тривалого кадмієвого та свинцевого навантаження. *Науковий вісник ЛНУВМБ імені С. З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*, 21(96), 141–146.

154. Снітинський, В. В., Дидів, А. І. (2013). Вплив удобрення на транслокацію іонів кадмію в капусту білоголову на темно-сірому ґрунті. *Науковий вісник Національного університету біоресурсів і природокористування України. Сер.: Агрономія*, 183(1), 219–223

155. Снітинський, В., Дидів, А. (2015). Вплив кадмію та свинцю на біохімічний склад буряку столового за використання різних систем удобрення. *Вісник Львівського національного аграрного університету. Серія: Агрономія*, 19, 21–25.

156. Сорока Ю. В. (2013). Сорбційна корекція змін імунологічної реактивності щурів за умов експериментального канцерогенезу та застосування хіміотерапевтичних чинників. *Світ медицини та біології*, 4(41), 82–86.

157. Стравський, Я. С., Стравська, С. М. (2013). Використання герматранолу в ліпосомальній емульсії у профілактиці післятельної патології корів. *Ветеринарна біотехнологія*, 22, 574–578.

158. Стравський, Я. С., Стравська, С. М. (2018). Вплив герматранолу в ліпосомальній емульсії на процеси перекисного окиснення ліпідів в організмі корів та перебіг у них післяродового періоду. *Ветеринарна біотехнологія*, 32(2), 522–528.

159. Талоха, Н. І., Куртяк, Б. М. (2010). Вплив свинцю, кадмію і хрому (vi) на життєдіяльність мікроорганізмів рубця великої рогатої худоби у дослідах *in vitro* при додаванні селеніту натрію та вітаміну Е. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 12, 2(4), 299–303.

160. Тюпіна, Н. В., Високос, М. П. (2012). Сезонні зміни імунологічної реактивності голштинської худоби за різних технологій і способів утримання в умовах Степу України. *Вісник Дніпропетровського державного аграрного університету*, 2, 133–136.

161. Федяк, І. О., Семенів, Д. В. (2011). Дослідження динаміки фармацевтичного ринку в Україні інтерферонів-альфа, які рекомендовано для

етіотропної терапії хворих на вірусні гепатити. *Фармацевтичний журнал*, 6, 12–18.

162. Фільчаков, Ф. В., Шуміліна, К. С., Льон, Г. Д., Кукушкіна, С. М., Коровін, С. І., Кукушкіна, М. М. (2012). Вплив різних схем інтерферонотерапії на функціональну активність лімфоцитів у хворих на меланому шкіри. *Імунологія та алергологія: наука і практика*, 1, 41–46.

163. Фільчаков, Ф. В., Шуміліна, К. С., Льон, Г. Д., Кукушкіна, С. М., Коровін, С. І., Кукушкіна, М. М. (2011). Вплив різних схем інтерферонотерапії на функціональну активність лімфоцитів у хворих на меланому шкіри. *Імунологія та алергологія: наука і практика*, 2, 120–125.

164. Хаитов, Р. М., Ярилин, А. А., Пинегин, Б. В. (2009). *Руководство по клинической иммунологии: иммунодиагностика заболеваний иммунной системы*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 352.

165. Чала, К. М., Ходоровська, А. А., Чернікова, Г. М., Попова, І. С. (2018). Вплив тривалого вживання малих доз хлористого кадмію на екскреторну діяльність нирок у білих щурів за умов водного навантаження. *Буковинський медичний вісник*, 22(1), 149–154.

166. Чалая, О. С., Маменко, О. М. (2013). Фактори та інтенсивність впливу на міграцію плюмбуму та кадмію з кормів у організм свиней. *Вісник Центру наукового забезпечення АПВ Харківської області*, 15, 200–204.

167. Чемич, М. Д., Лішневська, А. Г. (2017). Клініко-лабораторні та імунологічні особливості перебігу хронічного вірусного гепатиту С у хворих, які отримують протівірусну терапію з використанням пегильованих інтерферонів. *Гепатологія*, 1, 32–39.

168. Чепурна, В. А., Супрович, Т. М., Віщур, О. І., Коваленко, В. Л. (2018). Лейкоцитарний та біохімічний профіль крові корів, хворих на клінічний мастит, за дії ліпосомального препарату на основі етилтіосульфанілату. *Ветеринарна біотехнологія*, 32(1), 308–312.

169. Чепурна, В. А., Супрович, Т. М., Віщур, О. І., Мізик, В. П. (2019). Система антиоксидантного захисту у корів, хворих на субклінічну форму

мастити, за дії ліпосомального препарату. *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*, 20(1), 117–122.

170. Чечуй, О. Ф., Мілевський, А. Д. (2012). Вплив кадмію хлориду на метаболічні показники у крові та печінці щурів за умов їх токсичного отруєння. *Біологія та валеологія*, 14, 100–106.

171. Шевців, М. В. (2015). Особливості імунологічної реактивності організму тварин при туберкульозі і мікобактеріозах. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 17, 1(1), 220–225.

172. Шепель, О. А., Циганков, С. А., Янчій, Р. І. (2013). Механізм дії інтерферону- α на кумулюсні клітини фолікулів мишей в умовах імунного ушкодження яєчників. *Український біофармацевтичний журнал*, 4, 41.

173. Шишлов В. І. (2000). Зміни ліпідного обміну та показників імунологічної реактивності за різних умов комплексного лікування хворих на гострий панкреатит. *Вісник наукових досліджень*, 1, 57–60.

174. Штапенко О. В., Гевкан, І. І. (2014). Вплив органічних сполук мікроелементів у формі комплексного ліпосомального препарату на показники оксидативного стресу та антиоксидантного статусу кролиць. *Науковий вісник Національного університету біоресурсів і природокористування України. Серія: Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва*, 202, 325–331.

175. Шухтін, В. В., Гоженко, А. І., Левицький, А. П. (2013). Патогенез уражень шкіри у щурів з імунодефіцитним станом. *Фізіологічний журнал*, 59(4), 63–66.

176. Яковенко, О. В., Самчук, А. І., Кураєва, І. В., Манічев, В. Й. (2011). Особливості забруднення ґрунтів кадмієм та іншими важкими металами підприємствами кольорової металургії. *Мінералогічний журнал*, 33(2), 96–99.

177. Ястремська, С. О. (2002). Захисна дія холінфосфатидних ліпосом з інкапсульованими цитохромом с і манітолом при кадмієвому токсикозі. *Вісник наукових досліджень*, 1, 120–124.
178. Agoston, M., Orsi, F., Fehér, E., Hagymási, K., Orosz, Z., Blázovics, A., et al. (2003). Silymarin and vitamin E reduce amiodarone-induced lysosomal phospholipidosis in rats. *Toxicology*, 190, 231–241.
179. Arpadjan, S., Çelik, G., Taşkesen, S., Güçer, Ş. (2008). Arsenic, cadmium and lead in medicinal herbs and their fractionation. *Food and Chemical Toxicology*, 46(8), 2871–2875.
180. Badisa, V. L., Latinwo, L. M., Odewumi, C. O. (2007). Mechanism of DNA damage by cadmium and interplay of antioxidant enzymes and agents. *Environ Toxicol*, 2, 144–151.
181. Baquezetal, N. Z., Tevary, K., Krishman, P. S. (1967). *Arch. Biochem. Biophys*, 120(1), 22–34.
182. Berglund, M., Akesson, A., Nermell, B. (1994). Intestinal absorption of dietary cadmium in women depends on body iron stores and fiber intake. *Environ. Health Perspect*, 102, 1058–1066.
183. Bertin, G. (2006). Averbek D: Cadmium: cellular effects, modifications of biomolecules, modulation of DNA repair and genotoxic consequences (a review). *Biochimie*, 88, 1549–1559.
184. Beyersmann, D., Hechtenberg, S. (1997). Cadmium, gene regulation, and cellular signaling in mammalian cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol*, 144, 247–261.
185. Blaese, R. M., et al. (2013). *Patient & Family Handbook for Primary Immunodeficiency Diseases*. 5th ed. Towson, MD: Immune Deficiency Foundation.
186. Bolognesi, D. P., Cooper, M. D. (1995). Immunodeficiency. *Curr. Opin. Immunol.*, 7, 433–470.
187. Borgman, R. F., Chandra, R. K. (1986). Immunopathology of chronic cadmium administration in mice. *Int. J. Immunopharmacol*, 8, 813–817.

188. Borjesson, J., Bellander, T., Jarup, L. (1997). In vitro analysis of cadmium in battery workers versus measurements of blood, urine and workplace air. *Occup. Environ. Med.*, 54, 424–431.
189. Boyle, J. M., Buckley, R. H. (2007). Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol*, 27(5), 497–502.
190. Brdiczka, D., Pette, D. (1971). Equation for spectrophotometric analysis of haemoglobin. *Eur. J. Biochem.*, 19, 546–551.
191. Brzóska, M. M., Moniuszko-Jakoniuk, J., Jurczuk, M., Gażzyn-Sidorczuk, M. (2002). Cadmium turnover and changes of zinc and copper body status of rats continuously exposed to cadmium and ethanol. *Alcohol and Alcoholism*, 37(3), 213–221.
192. Brzóska, M. M., Moniuszko-Jakoniuk, J. (2001). Interactions between cadmium and zinc in the organism. *Food Chem. Toxicol.*, 39, 967–980.
193. Chen, Z.-Y., Liu, C., Lu, Y.-h., Yang, L.-L., Li, M., He, M.-D., Chen, C.-H., Zhang, L., Yu, Z.-P., Zhou, Z. (2016). Cadmium exposure enhances bisphenol A-induced genotoxicity through 8-oxoguanine-DNA glycosylase-1 OGG1 inhibition in NIH3T3 fibroblast cells. *Cell Physiol Biochem*, 39, 961–974.
194. Cheng, H., Huang, L., Ma, P., Shi, Y. (2019). Ecological Risk and Restoration Measures Relating to Heavy Metal Pollution in Industrial and Mining Wastelands. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 16, 3985.
195. Chien, S. H., Carmona, G., Prochnow, L. I., Austin, E. R. (2003). Cadmium availability from granulated and bulk-blended phosphate-potassium fertilizers. *J. Environ. Qual.*, 32, 1911–1914.
196. Chorna, V. I., Voroshylova, N. V., Syrovatko, V. A. (2018). Cadmium distribution in soils of Dnipropetrovsk oblast and its accumulation in crop production. *Ukrainian Journal of Ecology*, 8(1), 910–917.
197. Conley, M. F. (2005). Molecular basis of immunodeficiency. *Immunol. Rev*, 201, 5–10.

198. Ece Çağdaş, Seher Kumcuoğlu, Şebnem Tavman Deve Dikeni (2015). Tohumlarında (*Silybum Marianum* L.) Bulunan Silimarin Bileşenlerinin Ultrason Destekli Ekstraksiyonu (İngilizce). *Gıda*, 36(6), 327–333.
199. EPA US: 2001 Update of Ambient Water Quality Criteria for Cadmium. 2001, Agency USEP. Washington, DC: Office of Waste Regulation and Standards, Criteria and Standards Division
200. Feher, J., Deak, G., Mures, G. (1989). Liber-protective action of silimarin therapy in chronic alcoholic liver diseases. *Orv. Hetil.*, 130, 2723–2727.
201. Ferenci, P., Dragosics, B., Dittrich, H. (1989). Randomized controlled trial of Silimarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J. Hepator*, 9, 105–113.
202. Fisher, A. (2005). Severe combined immunodeficiency. A model disease for molecular immunology and immunodeficiency. *Immunol.Rev*, 203, 93–110.
203. Goering, P. L., Klaassen, C. D. (1984). Resistance to cadmium-induced hepatotoxicity in immature rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 74(3), 321–329.
204. Gutyj B., Binkevych, V., Binkevych, O. (2016). Hematological changes of rats after cadmium toxicosis. *Наук. вісник ЛНУВМБТ ім. С.З. Гжицького*, 18, 1(65), 165–167.
205. Gutyj, B., Khariv, I., Binkevych, V., Binkevych, O., Levkivska, N., Levkivskyj, D., Vavrysevich, Y. (2017). Research on acute and chronic toxicity of the experimental drug Amprolinsyl. *Regul. Mech. Biosyst.*, 8(1), 41–45.
206. Gutyj, B., Lavryshyn, Y., Binkevych, V., Binkevych, O., Paladischnik, O., Strons'kyj, J., Hariv, I. (2016). Influence of «Metisevit» on the activity of enzyme and nonenzyme link of antioxidant protection under the bull's body cadmium loading. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія Ветеринарні науки*, 18, 2(66), 52–58.
207. Gutyj, B., Martyshuk, T., Bushueva, I., Semeniv, B., Parchenko, V., Kaplaushenko, A., Magrelo, N., Hirkovyy, A., Musiy, L., Murska, S. (2017). Morphological and biochemical indicators of blood of rats poisoned by carbon

tetrachloride and subject to action of liposomal preparation. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 8(2), 304–309.

208. Gutyj, B., Stybel, V., Darmohray, L., Lavryshyn, Y., Turko, I., Hachak, Y., Shcherbatyy, A., Bushueva, I., Parchenko, V., Kaplaushenko, A., Krushelnytska, O. (2017). Prooxidant-antioxidant balance in the organism of bulls (young cattle) after using cadmium load. *Ukrainian Journal of Ecology*, 7, 4, 589–596.

209. Gutyj, B., Stybel, V., Hariv, I., Maksymovych, I., Buczek, K., Staniec, M., Milczak, A., Bushueva, I., Kulish, S., Shcherbyna, R., Samura, T. (2019). Influence Of Amprolinsile And Brovitacoccid On The Protein Synthesizing Function Of The Liver And Enzyme Activity In Turkey Blood Serum During Eimeria Invasion. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 10(2), 723–729.

210. Gutyj, B., Martyshchuk, T., Bushueva, I., Semeniv, B., Parchenko, V., Kaplaushenko, A., Magrelo, N., Hirkovyy, A., Musiy, L., Murska, S. (2017). Morphological and biochemical indicators of blood of rats poisoned by carbon tetrachloride and subject to action of liposomal preparation. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 8(2), 304–309.

211. Gutyj, B., Nazaruk, N., Levkivska, A., Shcherbatyj, A., Sobolev, A., Vavrysevych, J., Hachak, Y., Bilyk, O., Vishchur, V., Guta, Z. (2017). The influence of nitrate and cadmium load on protein and nitric metabolism in young cattle. *Ukrainian Journal of Ecology*, 7(2), 9–13.

212. Gutyj, B., Stybel, V., Darmohray, L., Lavryshyn, Y., Turko, I., Hachak, Y., Shcherbatyy, A., Bushueva, I., Parchenko, V., Kaplaushenko, A., Krushelnytska, O. (2017). Prooxidant-antioxidant balance in the organism of bulls (young cattle) after using cadmium load. *Ukrainian Journal of Ecology*, 7(4), 589–596

213. Gutyj, B. V., Gufriy, D. F., Binkevych, V. Y., Vasiv, R. O., Demus, N. V., Leskiv, K. Y., Binkevych, O. M., & Pavliv, O. V. (2018). 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*, 20(92), 34–40.

214. 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. (2019). Cadmium burden impact on morphological and biochemical blood indicators of poultry. *Ukrainian Journal of Ecology*, 9(1), 236–239

215. Halliwell, R. E. W., Gorman, N. T. (1989). Diseases associated with immunodeficiency. In: *Veterinary Clinical Immunology*. W. B. Saunders Company, Philadelphia /London/Toronto/Montreal/Sydney/Tokyo, 449–466.

216. Horiguchi, H., Teranishi, H., Niiya, K. (1994). Hypoproduction of erythropoietin contributes to anemia in chronic cadmium intoxication: clinical study on Itai-itai disease in Japan. *Arch. Toxicol*, 68(10), 632–636.

217. Hu, K.-H., Li, W.-X., Sun, M.-Y., Zhang, S.-B., Fan, C.-X., Wu, Q., Zhu, W., Xu, X. (2015). Cadmium induced apoptosis in MG63 cells by increasing ROS, activation of p38 MAPK and inhibition of ERK 1/2 pathways. *Cell Physiol Biochem*, 36, 642–654.

218. Ikeda, M., Zhang, Z.-W., Moon, C.-S. et al. (2000). Possible effects of environmental cadmium exposure on kidney function in the Japanese general population. *Int. Arch. Environ. Health.*, 73, 15–25.

219. Jacobson, K. B., Turner, J. E. (1980). The interaction of cadmium and certain other ions with proteins and nucleic acids. *Toxicology*, 16, 1–37.

220. Jin, T., Nordberg, M., Frech, W. et al. (2002). Cadmium biomonitoring and renal dysfunction among a population environmentally exposed to cadmium from smelting in China (ChinaCad). *Biometals*, 15, 397–410.

221. Jin, Y. H., Clark, A. B., Slebos, R. J. C. (2003). Cadmium is a mutagen that acts by inhibiting mismatch repair. *Nat. Genet.*, 34, 326–329.

222. Jondal, M., Holm, G., Wigrell, A. (1972). Surface markers on human T and B lymphocytes. I. A large population of lymphocytes forming nonimmune

rosettes with sheep red blood cells. *Journal of Experimental Medicine*, 136(2), 207–215.

223. Joshi, A. Y. et al. (2009). Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc*, 84(1), 16–22.

224. Jseki, M., Heiner, D. C. (1993). Immunodeficiency disorders. *Pediatr. Rev.*, 14, 226–235.

225. Kang, J. S., Jeon, Y. J., Kim, H. M., Han, S. H., Yang, K. H. (2002). Inhibition of inducible nitric-oxide synthase expression by silymarin in lipopolysaccharide-stimulated macrophages. *Pharmacology*, 302, 138–144.

226. Kang, J. S., Jeon, Y. J., Park, S. K., Yang, K. H., Kim, H. M. (2004). Protection against lipopolysaccharide-induced sepsis and inhibition of interleukin-1 β and prostaglandin E $_2$ synthesis by silymarin. *Biochem Pharmacol*, 67, 175–181

227. Khariv, I., Gutyj, B., Hunchak, V., Slobodyuk, N., Vynyarska, A., Sobolta, A., Todoruk, V., Seniv, R. (2017). The influence of brovitatoxide in conjunction with milk thistle fruits on the immune system of turkeys for eimeriozic invasion. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С. З. Гжицького*, 19(73), 163–168.

228. Khariv, M., Gutyj, B., Ohorodnyk, N., Vishchur, O., Khariv, I., Solovodzinska, I., Mudrak, D., Grymak, C., Bodnar, P. (2017). Activity of the T- and B-system of the cell immunity of animals under conditions of oxidation stress and effects of the liposomal drug. *Ukrainian Journal of Ecology*, 7(4), 536–541.

229. Kikuchi, Y., Nomiya, T., Kumagai, N. (2003). Uptake of cadmium in meals from digestive tract of young non-smoking Japanese female volunteers. *J. Occup. Health.*, 45, 43–52.

230. Kim, J., Sharma, R. P. (2006). Cadmium-induced apoptosis in murine macrophages is antagonized by antioxidants and caspase inhibitors. *J. Toxicol. Environ. Health. A.*, 69(12), 1181–1201.

231. Klaassen, C. D., Liu, J., Choudhuri, S. (1999). Metallothionein: an intracellular protein to protect against cadmium toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.*, 39, 267–294.
232. Koizumi, S., Yamada, H. (2003). DNA microarray analysis of altered gene expression in cadmium-exposed human cells. *J Occup Health*, 45(6), 331–334.
233. Kren, V., Walterova, D. (2005). Silybin and silymarin new effect and applications. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 149, 29–41.
234. Kun, E., Abood, L. G. (1948). Colometric estimation of succinic dehydrogenase by triphenyltetrazolinum chloride. *Science*, 109(2824), 144–146.
235. Kushnir, I. M., Kushnir, V. I., Gufriy, D. F., Gutyj, B. V., Vishchur, V. Ya., Bushueva, I. V., Kulish, S. M., Shcherbyna, R. O., Samura, T. A., Stoyanovsky, V. G. (2019). Subacute toxicity of the preparation "Biovir-P". *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 10(2), 674–680.
236. Lavryshyn, Y. Y., Gutyj, B. V., Leskiv, K. Y., Hariv, I. I., Yevtukh, L. H., Shnaider, V. L. (2020). Influence of cadmium on the cellular part of the immune system of young cattle. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 3(2), 47–52.
237. Lavryshyn, Yu. Yu., Gutyj, B. V., Paladiychuk, O. R. (2020). Influence of metisevit and lipointersil on morphological indices of bull blood under cadmium loading. *Colloquium-journal*, 18(70), 10–14.
238. Leazer, T. M., Liu, Y., Klaasen, C. D. (2002). Cadmium absorption and its relationship to divalent metal transporter-1 in the pregnant rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 185, 18–24.
239. Lim, K. S., Rink, K. G., Glass, H. G. (1961). A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses. *Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther.*, 130, 336–353.

240. Lombardi, S., Massi, C., Tozzini, F. et al. (1995). Epitope mapping of the V3 domain of feline immunodeficiency virus envelope glycoprotein by monoclonal antibodies. *J.Gen.Virol.*, 76, 1893–1899.

241. Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L., Randall, R. J. (1951). Protein measurement with the Folin Phenol Reagent. *Journal of Biological Chemistry*, 193, 265–275.

242. Martyshchuk, T. V., Gutyi, B. V. (2019). Influence of feed additive “Butaselvevit Plus” on the indicators of rats blood under the conditions of their poisoning with Tetrachloromethane. *Theoretical and Applied Veterinary Medicine*, 7(2), 79–83.

243. Martyshuk, T. V., Gutyj, B. V., Vishchur, O. I. (2019). Morphological and biochemical indices of piglets' blood by the action of feed additive “Butaselvevit-plus”. *The Animal biology*, 21(4), 65–70.

244. Martyshuk, T. V., Gutyj, B. V., Vishchur, O. I., Todoruk, V. B. (2019). Biochemical indices of piglets blood under the action of feed additive “Butaselvevit-plus”. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 2(2), 27–30.

245. Martyshuk, T. V., Gutyj, B. V. (2019). Influence of feed additive “Butaselvevit-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*, 21(90), 76–81.

246. Martyshuk, T. V., Gutyj, B. V., & Vishchur, O. I. (2018). Indicators of functional and antioxidant liver status of rats under oxidative stress conditions and on the action of the liposomal drug “Butaselvevit”. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies*, 20(89), 100–107.

247. Metwally, A., Safronova, V. I., Belimov, A. A., Dietz, K. J. (2005). Genotypic variation of the response to cadmium toxicity in *Pisum sativum*. *J Exp Bot.*, 56(409), 167–178.

248. Netilands, I. (1956). Lactic dehydrogenase of heart muscle. *Meth. In enzymol.*, 9, 188–193.

249. Olsson, P. E., Kille, P. (1997). Functional comparison of the metal-regulated transcriptional control regions of metallothionein genes from cadmium-sensitive and tolerant fish species. *Biochim Biophys Acta*, 1350(3), 325–334.

250. Ostapyuk, A. Y., Gutyj, B. V. (2020). 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*, 3(1), 42–46.

251. 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*, 20(88), 48–52.

252. Ostapyuk, A. Y., Gutyj, B. V. (2019). 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*, 21(94), 103–108.

253. Perryman, L. E., Magnuson, N. S. (1982). Immunodeficiency disease in animals. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 17, 356.

254. Pradeep, K., Mohan, C. V., Gobianand, K., Karthikeyan, S. (2007). Silymarin modulates the oxidant-antioxidant imbalance during diethylntrosamine induced oxidative stress in rats. *Eur J Pharmacol*, 560, 110–116.

255. Priya, P. N., Pillai, A., Gupta, S. (2004). Effect of simultaneous exposure to lead and cadmium on gonadotropin binding and steroidogenesis on granulosa cells: an in vitro study. *Indian J. Exp. Biol.*, 42(2), 143–148.

256. Prozialeck, W. C., Edwards, J. R. (2012). Mechanisms of cadmium-induced proximal tubule injury: new insights with implications for biomonitoring and therapeutic interventions. *J Pharmacol Exp Ther*, 343, 2–12.

257. Pavries, E. (2005). Patient-centred screening for primary immunodeficiency. A multistage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clinical and Experimental Immunology*, 145(2), 204–214.

258. Quantana-Murci, L. (2007). Immunology in natura: clinical epidemiological and evolutionary genetics of infectious disease. *Nat. Immunol*, 8, 1165–1173.
259. Reitman, S., Frankel, S. (1957). A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *American Journal of Clinical Pathology*, 28(1), 56–63.
260. Report of WHO sponsored meeting (1989). Primary immunodeficiency disease. *Immunodef. Rev.*, 7, 173 – 205.
261. Round, J. L., Mazmanian, S. K. (2009). The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*, 9, 313–323.
262. Sarcar, S., Yadav, P., Trivedi, R. (2005). Cadmium-induced lipid peroxidation and the status of the antioxidant system in rat tissues. *Med. Biol.*, 9(3), 144–149.
263. Sarkar, S., Pooman, J. (1997). Cadmium-induced per oxidation and antioxidant enzymes in rat tissues: role of vitamin E and selenium. *Trace Element and Electrolyse*, 14(1), 41–45.
264. Shaw, J. R., Dempsey, T. D., Chen, C. Y., Hamilton, J. W., Folt, C. L. (2006). Comparative toxicity of cadmium, zinc, and mixtures of cadmium and zinc to daphnids. *Environ Toxicol Chem*, 25(1), 182–189.
265. Shukla, A., Shukla, G. S., Srimal, R. C. (1996). Cadmium-induced alterations in blood-brain barrier permeability and its possible correlation with decreased microvessel antioxidant potential in rat. *Hum. Exp. Toxicol.*, 15, 400–405.
266. Skottova, N., Krecman, V., Simanek, V. (1999). Activities of silimarin and its flavonolignans upon low density lipoprotein oxidizability in vitro. *Phytother. res.*, 13, 535–537.
267. Skottova, N., Klecman, V., Walterova, D. (1998). Effect of silimarin on serum cholesterol levels in rats. *Acta. Universitatis Palackianae Olomucensis Facultatis Medicae*, 141, 87–89.

268. Skottova, N., Klecman, V. (1998). Silimarin as a potential hypocholesterolaemic drug. *Physiological Research*, 47, 1–7.
269. Slobodian, S. O., Gutyj, B. V., Leskiv, K. Y. (2019). The level of lipid peroxidation products in the rats blood under prolonged cadmium and lead loading. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 2(3), 15–18.
270. Slobodian, S. O., Gutyj, B. V., & Murska, S. D. (2020). Effect of sodium selenite and feed additive “Metisevit plus” on morphological parameters of blood of rats at the intoxication of Cadmium and Lead. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences*, 22(97), 52–57.
271. Sopjani, M., Föller, M., Dreischer, P., Lang, F. (2008). Stimulation of eryptosis by cadmium ions. *Cell Physiol Biochem*, 22, 245–252.
272. Stepanova, H., Samankova, P., Leva, L. (2007). Early postnatal development of the immune system in piglets: the redistribution of T lymphocyte subsets. *Cellular Immunology*, 249, 73–79.
273. Suedel, B. C., Rodgers, J. H., Deaver, E. (1997). Experimental factors that may affect toxicity of cadmium to freshwater organisms. *Arch Environ Con Tox.*, 33(2), 188–193.
274. Suradhat, S. (2006). Relationships between the immune system and stress reactivity in pig: visualizing the immuno-neuroendocrine framework in action. *Thai Journal of Veterinary Medicine*, 36(1), 9–18.
275. Swiergosz-Kowalewska, R. (2001). Cadmium distribution and toxicity in tissues of small rodents. *Microsc. Res. Tech.*, 55(3), 208–222.
276. Tan, Y. X., Shi, L. M., Hussain, S. M., Xu, J., Tong, W. D., Frazier, J. M., Wang, C. (2006). Integrating time-course microarray gene expression profiles with cytotoxicity for identification of biomarkers in primary rat hepatocytes exposed to cadmium. *Bioinformatics*, 22(1), 77–87.
277. Tobin, M. C. (2014). Regulation of Intestinal Immune Responses through TLR Activation: Implications for Pro-and Prebiotics. *Front. Immunol*, 5, 61–67.

278. Toklu, H. Z., Tunali Akbay, T., Velioglu-Ogunc, A., Ercan, F., Gedik, N., Keyer-Uysal, M., et al. (2008). Silymarin, the antioxidant component of silybum marianum, prevents sepsis induced acute lung and brain injury. *J Surg Res*, 145, 214–222.

279. Trinchieri, G., Sher, A. (2007). Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence. *Nature Reviews Immunology*, 7, 179–190.

280. Tuchscherer, M., Kanitz, E., Puppe, B. (2009). Changes in endocrine and immune responses of neonatal pigs exposed to a psychosocial stressor. *Research in Veterinary Science*, 87, 380–388.

281. Tymoshok, N. O. (2014). New aspects the regulation of immune response through balance Th1/Th2 cytokines. EPMA-World Congress. *EPMA Journal*, 5, 134.

282. Van Ginderachter, J., Movahedi, K., Hassanzadeh, G. (2006). Ghassabeh Classical and alternative activation of mononuclear phagocytes: picking the best of both worlds for tumor promotion. *Immunobiology*, 211(6–8), 487–501.

283. Vasyuk, V. L., Ilashchuk, T. O. (2015). Condition of rat' liver with experimental immunodeficiency. *Клінічна та експериментальна патологія*, 14(2), 59–62.

284. Verbost, P. M., Flik, G., Lock, R. A. C., Bonga, S. E. W. (1988). Cadmium Inhibits Plasma-Membrane Calcium-Transport. *J Mem Biol*. 1988, 102 (2), 97–104.

285. Verbost, P. M., Flik, G., Pang, P. K. T., Lock, R. A. C., Bonga, S. E. W. (1989). Cadmium Inhibition of the Erythrocyte Ca-2+ Pump – a Molecular Interpretation. *J Biol Chem.*, 264(10), 5613–5615.

286. Waalkes, M. P., Rehm S. (1994). 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.*, 23, 21–31.

287. Yiin, S. J., Chern, C. L., Sheu, J. Y. (2000). Cadmium induced liver, heart, and spleen lipid peroxidation in rats and protection by selenium. *Biol. Trace Elem. Res.*, 78, 219–230.

288. Zhao, J., Agarwan, R. (1999). Tissue distribution of silibinin, the major active constituent of silimarin, in mice and its association with enhancement of phase II enzymes: implication in cancer chemoprevention. *Carcinogenesis*, 20, 2101–2108.

289. Zhou, T., Jia, X. D., Chapin, R. E., Maronpot, R. R., Harris, M. W., Liu, J., Waalkes, M. P., Eddy, E. M. (2004). Cadmium at a non-toxic dose alters gene expression in mouse testes. *Toxicol Lett*, 154(3), 191–200.

290. Zhou, Z., Lu, Y.-h., Pi, H.-f., Gao, P., Li, M., Zhang, L., Pei, L.-p., Mei, X., Liu, L., Zhao, Q. (2016). Cadmium Exposure is Associated with the Prevalence of Dyslipidemia. *Cell Physiol Biochem*, 40, 633–643.

ДОДАТКИ

**НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ
РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ**

Статті у фахових наукових виданнях України:

1. **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 тварин. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія Ветеринарні науки.* – 2016. – Т. 18. – № 2 (66). – С. 100-111. (Здобувач збрала та опрацювала літературу за темою статті).

2. Gutyj B., **Lavryshyn Y.**, Binkevych V., Binkevych O., Paladisichuk O., Strons'kyj J., Hariv I. Influence of «Metisevit» on the activity of enzyme and nonenzyme link of antioxidant protection under the bull's body cadmium loading. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія Ветеринарні науки.* – 2016. – Т. 18. – № 2 (66). – С. 52–58. (Здобувач провела дослідження та підготувала статтю до публікації).

3. **Лавришин Ю. Ю.**, Гутий Б. В., Паладійчук О. Р., Віщур В. Я. Морфологічні показники крові бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія Ветеринарні науки.* – 2018. – Т. 20, № 88. – С. 108–114. (Здобувач брала участь у проведенні досліджень, аналізі отриманих результатів та написанні статті).

4. **Лавришин Ю. Ю.**, Гутий Б. В. (2019). 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. – В. 20, № 2. – С. 317-324. (Здобувач провела дослідження та підготувала статтю до публікації).

5. **Лавришин Ю. Ю.,** Гутий Б. В. Протеїнсинтезувальна функція печінки бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія Ветеринарні науки.* – 2019. – Т. 21, № 94. – С. 92–96. (Здобувач провела дослідження та підготувала статтю до публікації).

6. **Лавришин Ю. Ю.,** Гутий Б. В., Пазюк І. С., Левківська Н. Д., Романович М. С., Драч М. П., Лісняк О. І. Вплив кадмієвого навантаження на активність ензимної ланки глутатіонової системи організму бугайців. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія Ветеринарні науки.* – 2019. – Т. 21, № 95. – С. 107–111. (Здобувач брала участь у проведенні досліджень, аналізі отриманих результатів та написанні статті).

7. **Lavryshyn Y. Y.,** Gutyj B. V., Leskiv K. Y., Hariv I. I., Yevtukh L. H., Shnaider V. L. (2020). Influence of cadmium on the cellular part of the immune system of young cattle. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences.* – Vol. 3, № 2. – P. 47–52. (Здобувач провела дослідження та підготувала статтю до публікації).

8. **Лавришин Ю. Ю.,** Гутий Б. В. Імунний статус організму бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу. *Вісник ПДАА.* 2020. № 2. С. 244–251. (Здобувач брала участь у проведенні досліджень, аналізі отриманих результатів та написанні статті).

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

9. **Lavryshyn Yu.Yu.,** Gutyj B.V., Paladiychuk O.R. Influence of metisevit and lipointersil on morphological indices of bull blood under cadmium loading. *Colloquium-journal,* 2020, №18 (70), 10-14. (Здобувач провела

дослідження та підготувала статтю до публікації).

Статті у журналах, які індексуються у наукометричній базі Web of science

10. 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. *(Здобувач провела дослідження та підготувала статтю до публікації).*

Патенти України на корисну модель:

11. Гутий Б. В., **Лавришин Ю. Ю.**, Паладійчук О. Р. Спосіб корекції морфологічних показників крові бугайців за кадмієвого навантаження. Пат. № 118444, Україна: МПК (2017.01) и 2017 01622, заявл. 20.02.2017; опубл. 10.08.2017; Бюл. № 15. 9 с. *(Здобувач експериментально обґрунтувала спосіб корекції морфологічних показників крові бугайців за кадмієвого навантаження та підготувала матеріал для патенту).*

Наявність завершеної наукової розробки – технічні умови

12. Гутий Б. В., **Лавришин Ю. Ю.**, Курилас Л. В. (2019). Технічні умови України ТУ У 21.2–00492990-020:2019. Препарат «Ліпоінтерсил». Затверджені ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок від 03.04.2019. *(Дисертантка брала участь у проведенні дослідів, оформленні технічних умов).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

Тези наукових доповідей:

13. **Лавришин Ю. Ю.**, Гутий Б. В., Паладійчук О. Р. Вплив кадмієвого навантаження на активність амінотрансфераз сироватки крові бугайців. *Матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції*

«Актуальні аспекти біології тварин, ветеринарної медицини та ветеринарно-санітарної експертизи» 1–2 червня 2017 р. Дніпро. – 2017. – С. 169–170. (Здобувач брала участь у проведенні досліджень, аналізі результатів та підготовці тез до друку).

14. **Лавришин Ю. Ю.,** Гутий Б. В. Прооксидантно-антиоксидантний баланс організму молодняка великої рогатої худоби за кадмієвого навантаження. Матеріали XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Молоді вчені у вирішенні Актуальних проблем біології, тваринництва та ветеринарної медицини», присвяченої доктору біологічних наук, професору Головачу Василю Миколайовичу. 8–9 грудня 2017 р. *Біологія тварин*. Львів, 2017. Т. 19, № 4. С. 123. (Здобувачка брала участь у проведенні досліджень, аналізі результатів та підготовці тез до друку).

15. **Лавришин Ю. Ю.,** Гутий Б. В., Гуфрій Д.Ф. Морфологічні показники крові бугайців за експериментального хронічного кадмієвого токсикозу. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні проблеми сучасної біології, тваринництва та ветеринарної медицини» 4–5 жовтня 2018 р. *Біологія тварин*. Львів, 2018. Т. 20, № 3. С. 133. (Здобувачка брала участь у проведенні досліджень, аналізі результатів та підготовці тез до друку).

ДОДАТОК Б

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

XVI Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених «Молоді вчені у вирішенні актуальних проблем біології, тваринництва та ветеринарної медицини», присвячена доктору біологічних наук, професору Головачу Василю Миколайовичу (Інститут біології тварин НААН, 8–9 грудня 2017, Львів) – *виступ на секційному засіданні.*

II Міжнародна науково-практична конференція викладачів і студентів «Актуальні аспекти біології тварин, ветеринарної медицини та ветеринарно-санітарної експертизи» (Дніпропетровський державний аграрно-економічний університет, 1–2 червня 2017, м. Дніпро) – *виступ на секційному засіданні.*

Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні проблеми сучасної біології, тваринництва та ветеринарної медицини», присвячена 100-річчю заснування Національної академії аграрних наук України та 80-річчю від дня народження академіка НААН, президента НААН (1996–2011), Героя України Михайла Васильовича Зубця (1938–2014) (Інститут біології тварин НААН, 4–5 жовтня 2018, Львів) – *виступ на секційному засіданні*

Всеукраїнська наукова конференція «Сучасні методи діагностики, лікування та профілактика у ветеринарній медицині» (ЛНУВМБ 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.*

ДОДАТОК В

ДКПП 21.20.11

УКНД 11.220


ПОГОДЖЕНО

Директор ДНДКІ ветпрепаратів
та кормових добавок,
д.вет.н., професор, академік НААН


І. Я. Коцюмбас
“ 3 ” 04 2019 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор національного
університету ветеринарної
медицини та біотехнологій
ім. С.З.Гжицького
д.вет.н., професор


В.В. Стибель
“ ” 2019 р.

ЛПОІНТЕРСИЛ

ТЕХНІЧНІ УМОВИ

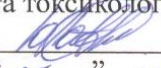
ТУ У 21.2 – 00492990-020:2019

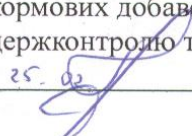
(Введено вперше) _____
Дата надання чинності _____
Чинні до _____

РОЗРОБЛЕНО

Професор кафедри фармакології
та токсикології ЛНУВМБ імені
С.З. Гжицького
д.вет.н.


Б.В. Гутий
“ 25 ” 02 2019р.

Аспірант кафедри фармакології
та токсикології ЛНУВМБ імені

Ю.Ю.Лавришин
“ 25 ” 02 2019 р.

Старший науковий співробітник
ДНДКІ ветпрепаратів та
кормових добавок, відділ
держконтролю та стандартизації

25. 02 Л.В.Курилас



ДОДАТОК Д

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор Львівського
національного університету
ветеринарної медицини та біотехнологій
імені С. З. Гжицького



І. Б. Турко

2020 р.

Картка впровадження

Про впровадження результатів дисертаційної роботи аспіранта / вечірня форма навчання/ кафедри фармакології та токсикології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького Лавришин Юлії Юріївни «Фармакокорекція імунної системи молодняка великої рогатої худоби за кадмієвого навантаження».

Дисертанткою розроблено новий новий ліпосомальний препарат «Ліпоінтерсил», виготовлений на основі інтерферону та розторопші плямистої. Уперше проведено його фармако-токсикологічну оцінку на лабораторних тваринах та молодняка великої рогатої худоби. Експериментально доведено коригувальний вплив кормової добавки «Метісевіт» та ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» на кисень-транспортну функцію крові, стан антиоксидантної та імунної систем, функціональний стан печінки молодняка великої рогатої худоби за умов тривалого надходження Кадмію.

Проведені дослідження відображають основні положення дисертаційної роботи та можуть бути використані у наукових дослідженнях та навчальному процесі при вивченні дисциплін: «Ветеринарна фармакологія», «Ветеринарна токсикологія» тощо.

Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри фармакології та токсикології (протокол № 17 від 12 лютого 2020 р.)

Завідувач кафедри, професор

В. М. Гунчак

ДОДАТОК Е

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної та
навчальної роботи, професор

Жмайлов В.М.

2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Даним актом стверджується, що результати, висвітлені в дисертаційній роботі Лавришин Юлії Юріївни на тему: «Фармакокорекція імунної системи молодняка великої рогатої худоби за кадмієвого навантаження» з напрямку 211 «Ветеринарна медицина» впроваджено у навчальний процес при викладанні дисципліни «Ветеринарна фармакологія».

Дані щодо застосування кормової добавки «Метісевіт» та ліпосомального препарату «Ліпоінтерсил» для корекції резистентності бугайців за кадмієвого навантаження будуть використані при підготовці здобувачів вищої освіти за ступенем «Доктор філософії (PhD)», спеціальності «Ветеринарна медицина» у Сумському національному аграрному університеті МОН України.

Розглянуто, схвалено та затверджено на засіданні кафедри ветсанекспертизи, мікробіології, зоогігієни та безпеки і якості продуктів тваринництва протокол № 2 від 14 вересня 2020 р.

Завідувач кафедри ветсанекспертизи,
мікробіології, зоогігієни та безпеки і
якості продуктів тваринництва СНАУ,
д.вет.н., професор

Т.І. Фотіна

ДОДАТОК Ж

«Затверджую»

Керівник фермерського
господарства Жидачівського районуЦАНА Р.Н. _____ Р.Н. Цан
_____ 2017 р.

«Затверджую»

Перший проректор
ЛНУВМБ ім. С.З. Гжицького_____ І. Б. Турко
_____ 2017 р.

А К Т

с. Іванівці, Жидачівського району
ФГ Цана Р.Н.

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 Харіва І. І., аспірантки кафедри Лавришин Ю. Ю., керівника фермерського господарства Цана Р. Н. склали даний акт про те, що цього числа було сформовано дві групи бугайців шестимісячного віку: контрольну та дослідну. Бугайцям дослідної групи було задано хлорид кадмію у дозі 0,04 мг/кг маси тварини.

Венозну кров відбирали на початку досліді та 1, 5, 10, 15, 20 та 30 доби досліді.

Про що розписуємось:

Гутий Б.В. _____

Харів І.І. _____

Лавришин Ю.Ю. _____

Цан Р.Н. _____

ДОДАТОК 3

«Затверджую»

Керівник фермерського
господарства Жидачівського району

Р.Н. Цан

2018 р.

«Затверджую»

Перший проректор
ЛНУВМБ ім. С.З. Гжицького

І. Б. Турко

2018 р.

А К Т

с. Іванівці, Жидачівського району

ФГ Цана Р.Н.

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 Харіва І. І., аспірантки кафедри Лавришин Ю. Ю., керівника фермерського господарства Цана Р. Н. склали даний акт про те, що цього числа було випробувано дослідні препарати бугайцям 6 місячного віку, за умов кадмієвого навантаження у відповідних дозах:

- «Метісєвіт» у дозі 0,36 г/кг корму.
- «Ліпоінтерсил» у дозі 5 мл на тварину.

Венозну кров відбирали на початку дослідів та 1, 5, 10, 15, 20 та 30 доби дослідів.

Про що розписуємось:

Гутий Б.В.

Харів І.І.

Лавришин Ю.Ю.

Цан Р.Н.