

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 ЦК 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 пляmisty. 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 DL₅₀ 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 DL₅₀ 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

знизилися 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 молодняку 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 «Ліпоінтерсил» затверджені 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) u 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».

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. Гжицького. 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., Shcherbaty 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).