

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ АГРАРНО-ЕКОНОМІЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

ФАКУЛЬТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ

Спеціальність 211 – «Ветеринарна медицина»

ДОПУСКАЄТЬСЯ ДО ЗАХИСТУ

в. о. зав. кафедри фізіології та біохімії с.-г. тварин,

к.вет.н., доцент _____ Чумак В. О.

« » _____ 2022 р.

ДИПЛОМНА РОБОТА

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ОРГАНІЗМУ ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ ЗА ВПЛИВУ КОРМОВИХ ДОБАВОК ГУМІНОВОЇ ПРИРОДИ В УМОВАХ НАВЧАЛЬНО-НАУКОВОГО ВИРОБНИЧОГО КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНОГО ЦЕНТРУ «UNIVET» ФАКУЛЬТЕТУ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ ДНІПРОВСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО АГРАРНО-ЕКОНОМІЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ.

Здобувач вищої освіти _____ Костянтин ТРОЦЕНКО

Керівник дипломної роботи
канд. біол. наук, проф. _____ Лілія СТЕПЧЕНКО

Консультанти:

з охорони праці

канд. с.-г. наук, доц. _____ Валентина САПРОНОВА

з економічних питань

канд. вет. наук, доц. _____ Володимир ЗАЖАРСЬКИЙ

Дніпро – 2022

ЗМІСТ

РЕФЕРАТ.....	3-4
АНОТАЦІЯ.....	5-7
ВСТУП.....	8-11
1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	12-30
1.1. Функціональний стан організму та роль печінки в підтриманні гомеостазу у тварин.....	12-18
1.1.1. Обмін вуглеводів.....	15-16
1.1.2. Обмін ліпідів.....	16-17
1.1.3. Обмін протеїнів.....	17-18
1.2. Функціональні властивості гумінових речовини та їх дія на організм тварин.....	18-25
1.3. Дія гумінових речовин на функціональний стан печінки як центра метаболізації ксенобіотиків.....	26-30
2. ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	31-33
2.1 Матеріали і методи досліджень.....	31-33
2.2. Характеристика господарства.....	33-36
2.3. Результати власних досліджень та їх аналіз.....	36-42
2.4. Розрахунок економічної ефективності.....	42-44
3. ОХОРОНА ПРАЦІ У ВЕТЕРИНАРНІЙ МЕДИЦИНІ.....	44-49
3.1. Аналіз стану охорони праці у клініко-діагностичному центрі «UniVet»	44-46
3.2. Аналіз небезпечних та шкідливих виробничих факторів.....	46-49
3.3. Пожежна безпека.....	49-50
ВИСНОВКИ І ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ.....	50-51
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	52-58
ДОДАТКИ.....	59-62

РЕФЕРАТ

Дипломна робота виконана в умовах навчально-наукового виробничого клініко-діагностичного центру ветеринарної медицини ДДАЕУ на тему: «Функціональний стан організму лабораторних щурів за впливу кормових добавок гумінової природи в умовах навчально-наукового виробничого клініко-діагностичного центру «UniVet» факультету ветеринарної медицини Дніпровського державного аграрно-економічного університету».

Метою даної роботи було визначення впливу кормових добавок «Гумілід» та «EcoImpuls Animal» на функціональний стан організму лабораторних щурів в умовах НВКДЦ факультету ветеринарної медицини ДДАЕУ.

Сама робота викладена на 62 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстрована 8 таблицями та 9 малюнками. В огляді літератури викладені сучасні дані про особливості впливу гумінових речовин на функціональний стан печінки у лабораторних щурів. Проведено порівняння впливу двох біологічно активних кормових добавок на морфо-функціональні і біохімічні показники крові та активність окремих «маркерних» ферментів печінки, в тому числі в цитозольній її фракції.

В другому розділі розкрита суть клінічних та додаткових лабораторних методів дослідження. На основі даних експерименту зроблені висновки щодо можливості застосування кормових добавок «Гумілід» та «EcoImpuls Animal» для підвищення функціональної активності печінки у тварин. Список літератури включає 59 джерел.

Виходячи з результатів досліджень було встановлено, що використання кормових добавок гумінової природи «Гумілід» та «EcoImpuls Animal» має позитивний вплив як на функціональний стан організму за параметрами гомеостазу, такими як гематологічні та біохімічні показники крові, так і на підвищення функціональної активності печінки. При порівнянні двох кормових добавок встановлена залежність функціональної

активності організму від кількості Гуміліду, що отримували тварини, тоді як ефективність застосування «EcoImpuls Animal» для лабораторних щурів потребує додаткових досліджень.

АНОТАЦІЯ

Троценко К. А. Функціональний стан організму лабораторних щурів за впливу кормових добавок гумінової природи в умовах навчально-наукового виробничого клініко-діагностичного центру «UniVet» факультету ветеринарної медицини Дніпровського державного аграрно-економічного університету.

При аналізі проведеного дослідження було встановлено, що кормові добавки, незалежно від концентрації, впливають на зміну функціональної активності організму та печінки, але найбільш виражений ефект відмічається при застосуванні добавки у кількості 5 та 10 мг/кг маси тіла лабораторних щурів.

За результатами дослідження гематологічних та біохімічних показників та функціонального стану печінки відмічено активізацію еритропоезу за рахунок збільшення кількості еритроцитів та гемоглобіну, збільшення кількості загального білку, альбумінів та глобулінів, зниження рівня білірубіну та креатиніну, а також збільшення рівня АЛТ та АСТ як у крові, так і в цитозольній фракції печінки, тоді як при застосуванні «EcoImpuls Animal» зміни цих показників не мають вагомій різниці по відношенню до контрольної групи.

Ключові слова: «Гумілід», «EcoImpuls Animal», гомеостаз, цитозольна фракція печінки, мембрана, внутрішньоклітинні ферменти.

SUMMARY

Trotsenko K. A. Functional state of the organism of laboratory rats under the influence of feed additives of humic nature in the conditions of educational-scientific production clinical-diagnostic center "UniVet" of the Faculty of Veterinary Medicine of Dnipro State Agrarian-Economic University.

The analysis of the study found that feed additives, regardless of concentration, affect the change in functional activity of the body and liver, but the most pronounced effect is observed when using supplements in the amount of 5 and 10 mg / kg body weight of laboratory rats.

The study of hematological and biochemical parameters and functional status of the liver showed increased erythropoiesis due to increased erythrocytes and hemoglobin, increased total protein, albumin and globulins, decreased bilirubin and creatinine, and increased levels of ALT and AST in the blood and in the cytosolic fraction of the liver, whereas when using "EcoImpuls Animal" changes in these indicators do not have a significant difference in relation to the control group.

Key words: Humilid, EcoImpuls Animal, homeostasis, cytosolic fraction of the liver, membrane, intracellular enzymes.

СКОРОЧЕННЯ

ГР – гумінові речовини;

СОД – супероксиддисмутаза;

ГК – гумінові кислоти;

АЛТ – аланінамінотрансфераза;

АСТ – аспартатамінотрансфераза;

ГГТ – гамаглутамілтранспептидаза;

ЛФ – лужна фосфатаза;

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів;

МДА – малоновий диальдегід;

АОЗ – система антиоксидантного захисту;

РНК – рибонуклеїнова кислота;

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота;

ЯЦВ – ядерно-цитоплазматичне відношення.

ВСТУП

В останні роки різко збільшилася актуальність та необхідність вивчення біологічних систем організму, а також поглиблення знань у процесах обміну речовин, тому на фоні різкого збільшення кількості досліджень важливим кроком стало поглиблення знань про підтримання постійності внутрішнього середовища в організмі.

Під гомеостазом, як здатністю до підтримання структурно-функціональних складових системи на необхідному рівні розуміють базову характеристику забезпечення стійкості біологічної системи та формування траєкторії для стійкого розвитку організму (Waddington, 1957; Захаров, 1987; Зотин, 1988).

Найбільший вклад у дослідженні гомеостазу як процесу зробили Захаров В. М. та Зотин А. І., які сформувавши методологію оцінки здоров'я організму за параметрами впливу змін середовища та можливості біологічних систем пристосуватися або компенсувати ці зміни. Також на фоні цих досліджень було визначено співвідношення механізмів, направлених як на забезпечення гомеостазу з одного боку, так і на підтримання процесу розвитку за певною траєкторією. Це призводить к уявленню про гомеостаз розвитку як про систему «ланцюгів гомеостазу» (Waddington, 1957; Уоддингтон, 1970, Захаров, 1987; Зотин, 1988; Захаров, Трофимов, 2014).

Функціональними маркерами гомеостазу виступає як оцінка показників стабільності розвитку, імунного статусу організму, так і оцінка фізіологічних і біохімічних показників (Захаров и др., 2000).

Отже дослідження можливостей організму пристосовуватися до змін навколишнього середовища є вкрай необхідним та актуальним питанням, так як вивчення механізмів гомеостазу дозволяє проводити оцінку стану здоров'я та визначати механізм впливу факторів зовнішнього середовища на біологічні системи організму. Тому необхідно проводити подальші дослідження для поглиблення знань у цій галузі та визначення нових можливостей регуляції

біологічних систем організму за рахунок спрямованого впливу на ланки гомеостазу.

У всьому світі в експериментальній науці найбільш часто використовують мишей та щурів. Перевага віддається саме цим тваринам в результаті їх невеликого розміру, низької ціни та їх легкого утримання та розведення.

Для попередження впливу неврахованих факторів на результати експерименту з використанням лабораторних тварин необхідно проводити суворий контроль їх утримання, годівлі, а також забезпечувати належну якість життя.

Гумінові речовини за своїм походженням є виділеними з торфу довголанцюговими молекулами природного генезу, що утворилися в результаті гуміфікації – консервації органічних речовин у вигляді більш-менш стійких гумусних кислот, які містять у своєму складі понад 60 різних мінеральних та амінокислотних компонентів, гормонів, стеринів, вітамінів, природних полісахаридів, наявність яких обумовлена цінністю гумусних кислот, адже така концентрація і різноманітність складових визначає мультифункціональний вплив ГР на біологічні системи.

Природні гумінові речовини регулюють процеси росту, активізації ферментів, позитивно впливають на міграцію та засвоєння поживних речовин, активізують клітинне дихання, синтез білків і вуглеводів.

При дослідженні кормових добавок гумінових кислот не було виявлено наявності канцерогенної, алергенної або анафілактогенної дії на живі організми [49]. Не відзначалося порушення ембріонального розвитку (ембріотоксична дія), виникнення морфологічних аномалій та вад розвитку.

Це дозволяє віднести їх до категорії нешкідливих для тварин, що дає значні переваги перед іншими фармакологічними препаратами.

В результаті цього на їх основі можливо виробляти екологічно чисті натуральні кормові добавки, ветеринарні препарати для птиці, сільськогосподарських тварин, риб і домашніх тварин.

Незважаючи на широке застосування таких кормових добавок у агросекторі та ветеринарії, ще недостатньо вивчено механізми впливу гумінових речовин на організм тварин, яких використовують у доклінічних дослідженнях із метою впровадження нових лікарських засобів у терапевтичну практику, і тому проведення досліджень впливу похідних гумінових кислот на роботу систем організму є перспективним і актуальним напрямом, так як, впровадження цих речовин у медичну та фармакологічну галузь ще не відбулося, незважаючи на широке їх використання у різних секторах господарства.

Не менш актуальним завданням сьогодення є пошук лікарських препаратів, що здатні виявляти одночасно біологічну активність та гепатопротекторні властивості.

Об'єкт досліджень – сироватка та цільна кров лабораторних щурів, гомогенат печінки.

Предмет дослідження – зміна морфологічних, біохімічних показників крові та печінки за впливу гумінових речовин.

Методи досліджень – морфологічні, біохімічні, фізіологічні.

Мета роботи – визначення впливу кормових добавок Гуміліду та «ЕкоІмпульс Анімал» на функціональний стан організму лабораторних щурів та ферментативну активність печінки в умовах навчально-наукового виробничого клініко-діагностичного центру «Univet»

Завдання – 1. Визначення гематологічних та біохімічних показників.

2. Визначення показників ферментів, що беруть участь у процесах переамінування в цитозольній фракції печінки.

3. Порівняння дії кормових добавок гумінових речовин у дозі 5,10,20 мг/кг з «ЕкоІмпульс Анімал» у дозі 5 мг/кг.

Наукова новизна – визначення змін функціональної активності гепатоцитів при порівнянні результатів дослідження крові та цитозольної фракції печінки в умовах застосування «ЕкоІмпульс Анімал» та «Гуміліду» у кількості 5, 10 та 20 мг/кг маси тіла тварин.

Структура диплому

Диплом викладений на 62 сторінках тексту комп'ютерного набору і складається з трьох частин, списку використаної літератури та додатків. Робота містить 11 малюнків та 5 таблиць, які займають 7 сторінок. Додатки займають 4 сторінки. Список використаної літератури займає 7 сторінок та містить 59 джерел, 17 з яких на іноземній мові.

Огляд літератури містить загальну інформацію про ферментативну систему печінки, загальну характеристику гумінових речовин та їх дію на організм тварин.

Власні дослідження – експеримент на лабораторних щурах, в якому описується порівняння ефективності дії гумінових речовин у концентраціях 5 мг/кг, 10мг/кг та 20 мг/кг по відношенню до «EcoImpuls Animal».

1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Функціональний стан організму та роль печінки в підтриманні гомеостазу у тварин.

Терміном гомеостаз визначається відносна динамічна сталість середовища та деяких фізіологічних функцій в організмі тварин. Для забезпечення гомеостазу використовується складна система скоординованих адаптаційних механізмів, які обмежують або попереджують дію на організм зовнішніх чи внутрішніх чинників. У нормі коливання фізіологічних та біохімічних констант відбувається в вузьких межах гомеостазу.

Для дослідження системи гомеостазу у лабораторних тварин використовують результати змін показників крові, адже кров об'єднує роботу багатьох фізіологічних систем організму, забезпечує його гомеостатичний потенціал та здатна протидіяти впливу екстремальних факторів, а підтримання її компонентів на відносно стабільному рівні є необхідною умовою забезпечення нормального функціонування систем в організмі.

При дослідженні показників загального аналізу крові, таких як кількість еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів, гематокриту та тромбоцитів проводиться оцінка впливу екзо- та ендогенних факторів на систему гомеостазу.

При дослідженні щурів обох статей в молодому (1-1,5 міс.) та зрілому (2-5 міс.) відзначаються деякі відмінності у складі формених елементів крові, а саме у статевозрілих особин відбувається збільшення кількості еритроцитів та зменшення середнього об'єму еритроцитів та середнього вмісту гемоглобіну, що свідчить про зниження дихальної функції крові у молодих тварин в результаті низької здатності до адаптації на клітинному рівні, але при цьому рівень гемоглобіну та середня концентрація гемоглобіну в еритроциті не змінюються [57]. Зміна цих показників може свідчити про наявність патологічного процесу, наприклад порушення еритропоезу за рахунок дії різноманітних факторів.

Також у дорослих тварин відмічається зниження кількості тромбоцитів,

а у самок відмічається зниження лімфоцитів. При проведенні диференційного підрахунку лейкоцитів за змінами співвідношення окремих клітин можна визначити наявність хронічних процесів, зниження імунітету та ін.

У молодих тварин відмічається більш низький рівень лейкоцитів по відношенню до дорослих, що свідчить про більш високу вразливість молодого організму та більш низький рівень адаптації до навколишнього середовища [56].

Але такі зміни показників можуть залежати від місця взяття крові, наявності субклінічних інфекцій чи паразитарних інвазій у тварин, що необхідно враховувати при аналізі контрольної та дослідних груп тварин.

За результатами досліджень найбільш виражена стійкість та стабільність клітинного складу відмічається у статевозрілих щурів віком від 5 міс.

При дослідженні показників у біохімічному аналізі крові

Біохімічні показники у щурів-самців у більшості випадків стабільні у різних вікових групах. До досягнення 6-и місячного віку спостерігаються статистично значимі викиди АСТ та АЛТ. Нижня межа АСТ практично не залежить від групи, однак верхня межа в значній мірі відрізняється від віку тварини. При дослідженні рівня АЛТ відмічається схожа картина: у молодому віці відбуваються статистично значимі коливання, в той час як з 16-ти тижневого віку відбувається зниження цього показника до референсних значень. Такі зміни можуть виникати в результаті більш активного процесу формування органів та диференціації клітин у молодих тварин [59].

Також у тварин віком до 16-ти тижнів відбуваються статистично значимі підвищення загального білку за рахунок збільшення фракції альбумінів, але на пізніх сроках ці показники зменшуються до фізіологічних величин.

При використанні параметричної статистики виявлено, що рівень креатиніну в крові самок статистично вище за самців, але не виходить за межі фізіологічних показників, що може вказувати на індивідуальні відмінності фізіологічних систем організму [58].

Відмічено, що активність ЛФ у крові самок статистично менше виражена по

відношенню до самців, а також відмічається взаємозв'язок між активністю та віком тварин, тобто у молодих щурів цей показник є статистично більшим, ніж у статевозрілих, що є нормою та показує різну швидкість протікання процесів обміну речовин.

Картина крові тісно пов'язана з функціональним станом органів кровотворення і є результатом змін, що відбуваються в гемопоетичній системі організму, тому при проведенні експериментальних досліджень та підборі груп необхідно враховувати такі індивідуальні показники як вік, стать, вид тварин, а також звертати увагу на референсні інтервали та співставляти результати з показниками контрольної групи.

Печінка є головним органом у підтримці гомеостазу в організмі. Вона синтезує білки, холестерин, фосфоліпіди та приймає участь у біотрансформації ксенобіотиків та катаболізмі гормонів [4].

Також печінка виконує функцію регулятора вмісту в крові речовин, які надходять з їжею. Вона є першим органом, який бере участь у перетворенні токсичних речовин на нейтральні метаболіти за допомогою наступних процесів: окиснення, відновлення, метилювання, ацетилювання та кон'югації.

Так, при проходженні процесів обміну білків утворюється аміак, який метаболізується у печінці до сечовини та сечової кислоти, при розпаді гемоглобіну утворюється токсичний білірубін, який при потрапленні до печінки зв'язується з глюкуроновою кислотою та втрачає токсичні властивості, а при утворенні фенолу та індолу відбувається їх зв'язування з сірчаною кислотою з утворенням нейтральних речовин.

Згідно з сучасними уявленнями, структурно функціональною одиницею печінки є простий ацинус, який являє собою найдрібнішу ділянку паренхіми, що складається з трьох зон клітин. Концепція печінкового ацинусу відображає не тільки зональні, а й функціональні відмінності гепатоцитів.

За допомогою морфологічних і гістохімічних методів показано, що

гепатоцити, залежно від їх локалізації в межах ацинусу суттєво розрізняються за ультраструктурною будовою, активністю ферментів та чутливості до гепатотропних отрут. Механізм цього явища залишається досі нез'ясованим [7].

За теорією метаболічної зональності в залежності від зони розміщення клітин відбуваються різні процеси обміну речовин. Так, у перипортальних зонах переважно протікають процеси окисного фосфорилування, гліюконеогенез, синтез та екскреція жовчних кислот, а у центральній зоні – ліпонеогенез, гліколіз, синтез сечовини та аміаку.

Найбільш значимими функціями є реакція фосфорилування за обміну вуглеводів та білків, а також реакція переамінування при обміні білків.

В нормі в печінці статевозрілого білого щура реалізується жорстко збалансований структурний гомеостаз. Показниками тканинного і клітинного гомеостазу є відсутність клітин з мітотичним поділом; гарний розвиток зовнішньої та внутрішньої прикордонних печінкових пластинок, які є камбіальними зонами печінки; наявність значної кількості двоядерних гепатоцитів [56].

Середня площа гепатоцитів у самців білого щура становить 496,86 мкм², а у самок – 425,09 мкм². Середня площа ядер у самців білого щура становить 76,02 мкм², а у самок – 68,57 мкм². ЯЦВ у самців і у самок дорівнює 0,18 [17, 42, 47, 50, 51, 52].

1.1.1. Обмін вуглеводів

Основна роль печінки в обміні вуглеводів полягає в підтриманні рівня глюкози в крові у фізіологічних межах, що досягається за допомогою регуляції між синтезом та розпадом глікогену у процесі фосфорилування. Необхідно підкреслити важливість ферменту гліюкокінази, яка каталізує фосфорилування глюкози з утворенням гліюкозо-6-фосфату. Після прийому їжі виникає збільшення рівня глюкози у крові та печінки, що викликає збільшення активності гліюкокінази та збільшує поглинання глюкози печінкою з наступним її накопиченням. Таким чином при розщепленні

глюкози утворюються метаболіти-попередники, з які необхідні для біосинтезу жирних кислот та гліцерину. Синтезовані тригліцериди виділяються у кров та транспортуються в жирову тканину для більш постійного зберігання.

До гормонів, які впливають на обмін вуглеводів, відносять пептиди, інсулін, глюкагон, катехоламін адреналін та глюкокортикоїд кортизол. Інсулін приймає участь у синтезі ферментів гліколізу, одночасно інгібуючи синтез ферментів глюконеогенезу. Глюкагон, як антагоніст, діє у зворотньому напрямку, зменшуючи активність ферментів глюконеогенезу та піруваткінази. Глюкокортикоїди, перш за все такі як кортизол, зменшують активність всіх ключових ферментів глюконеогенезу. Одночасно вони зменшують активність ферментів деградації амінокислот, забезпечуючи глюконеогенез необхідним матеріалом.

При проведенні аналізу тканини, виділеної з різних зон ацинуса відмічено, що в нормі активність ферментів глюконеогенезу переважає в зоні перипортальних клітин, тоді як гліколіз-в центролобулярних клітинах [4,14].

Функціональне диференціювання гепатоцитів, пов'язане з обміном вуглеводів, найбільше виражене в стані спокою та змінюється при дії на організм надмірних подразників зовнішнього середовища, що свідчить про можливість клітин печінки підтримувати достатньо високу активність для забезпечення збільшених потреб організму. При голодуванні відмічено зниження активності ферментів гліколізу та посилення глюконеогенезу. В залежності від тривалості голодування можуть зникати відмінності між популяціями гепатоцитів за рахунок їх диференціації для забезпечення потреб організму [56]. При цьому відбувається сповільнення механізмів утилізації глюкози.

Таким чином основною функцією печінки є регуляція обміну глюкози з подальшим її накопиченням або перетворенням в енергію.

1.1.2. Обмін ліпідів

Печінка є головним органом в мобілізації, трансформації та біосинтезі ліпідів та ліпопротеїдів плазми. При гліколітичному окисненні глюкози утворюється цитоплазматичний ацетил-КоА, який є попередником для синтезу жирних кислот. Синтез жирних кислот є НАДФН-залежним процесом. За умови використання глюкози в якості субстрату для синтезу основну частину відновних еквівалентів забезпечує пентозофосфатний шлях [57]. При проведенні аналізу ізольованих субпопуляцій гепатоцитів відмічається, що розподіл глю-6-фосфатдегідрогенази між гепатоцитами збігається з розподілом гліколітичних ферментів, що показує можливість синтезу жирних кислот у централобулярних клітинах [56].

Печінка є не тільки основним джерелом ендogenous холестерину, але і єдиним органом, за рахунок якого відбувається окислення останнього в жовчні кислоти та виведення їх із жовчю. У печінці є два види пулу холестерину: потрапляючи з кишечника у складі ремулінів та ЛПНЩ до печінки відбувається утворення анаболічного пулу, а за катаболічного пулу холестерин потрапляє до печінки в складі ліпопротеїдів, збагачених ефірами холестерину, тому катаболічний пул використовується для синтезу жовчних кислот та жовчі.

1.1.3. Обмін протеїнів

Саме у клітинах гепатоцитів печінки відбувається синтез важливих біологічно активних протеїнів, таких як альбумін, окремі класи глобулінів, фібронектин та інші. Крім того, після всмоктування зі шлунково-кишкового тракту саме у печінці утворюються окремі амінокислоти, які потім формують необхідний пул амінокислот, який бере участь у сукупності пластичних та енергетичних процесів перетворень азотистих речовин в організмі.

Інтенсивність метаболізму протеїнів в організмі тварин певною мірою характеризують також показники активності ензимів, що беруть участь у процесах трансамінування – аспаратамінотрансфераза (АсАТ), аланінамінотрансфераза (АлАТ). Реакція трансамінування дуже часто є першою реакцією в процесі деградації амінокислоти або останньою реакцією

її синтезу. Особливістю активності амінотрансфераз у крові та тканині печінки є залежність від віку та інтенсивності росту та розвитку. У період найбільш високої інтенсивності росту відзначається підвищення активності внутрішньоклітинних ферментів-АсАТ та АлАТ. Існує достовірна кореляція активності ензимів трансамінування у крові з рівнем абсолютних приростів живої маси, хоча характер їх взаємозв'язку різний та може відображати рівень використання субстратів реакцій трансамінування в процесах метаболізму амінокислот [4]. Реакція трансамінування служить для синтезу замісних амінокислот, є початковим етапом катаболізму амінокислот, а також регулює утворення кетокислот, які включаються в глюконеогенез. Описано більше 50-ти різноманітних трансфераз, які каталізують переамінування. Коферментом є похідна вітаміну В6-піридоксальфосфат, який є переносником NH₂-груп. Різке збільшення вмісту деяких трансфераз у плазмі крові є діагностичною ознакою ураження печінки (гепатит), серця (інфаркт), м'язів (травми).

За результатами дослідження функціональної активності печінки відмічено наявність функціональної спеціалізації серед гепатоцитів, що має адаптивне значення: розподіл метаболічних функцій між популяціями клітин допомагає зберігати енергію, в той час як активація ферментативних систем у всіх популяціях субклітин при функціональній напрузі забезпечує швидку ферментативну «відповідь» за рахунок включення у роботу структур, які знаходяться у стані спокою, що є необхідною умовою для зберігання гомеостазу.

1.2. Функціональні властивості гумінових речовини та їх дія на організм тварин.

В останні роки з'являється все більше наукових праць по дослідженню біологічних властивостей гумінових сполук, що містяться у торфі та бурому вугіллі, та використання їх в якості біологічної добавки для тварин. Гумінові речовини за даними Д. С. Орлова [30] являють собою більш-менш темнозбарвлені високомолекулярні азотовмісні сполуки,

переважно кислотної природи, що складаються з розкладених органічних речовин та є основою органічної складової ґрунту та твердих копалин. Використовуються у ветеринарній практиці як протидіарейні, знеболюючі, протизапальні, імуномодулюючі, антибактеріальні та противірусні засоби, а також як речовини, що попереджають накопичення в біологічних системах важких металів і ксенобіотиків. Вони утворюються при розкладанні рослинних та тваринних залишків під впливом біотичних та абіотичних факторів середовища і є основним компонентом ґрунтового гумусу. За результатами дослідження В.І. Вернадського гумус-продукт коеволуції живої та неживої планетарної речовини.

В залежності від способу утворення та властивостей гумінові речовини поділяються на три фракції: гуміни, гумінові кислоти та фульвокислоти.

Гуміни являють собою високомолекулярну фракцію гумінових речовин з найбільшою молекулярною масою, що не розчиняється ні в лужному, ні в кислому середовищах.

Гумінові кислоти являють собою суміш слабких органічних кислот аліфатичного та ароматичного ряду, які розчиняються у розчинах лугів, але є нерозчинними у нейтральному та кислому середовищі.

Зазвичай ці сполуки отримують при обробці корисних копалин, таких як торф, донний мул сапропель, деяких видів кам'яного та бурого вугілля, в яких вони містяться у великій кількості. При цьому найбільш фізіологічно активними є лише солі (гумати), які утворюються при взаємодії гумінових кислот з лужними елементами—калієм, натрієм та амонієм.

Фульвокислоти представляють собою суміш слабких органічних аліфатичних кислот, які розчиняються у воді при всіх значеннях рН. До кінця залишається незрозумілим механізм утворення фульвокислот. Найбільш вірогідною є версія утворення цих сполук в ході гідролізу гумінових кислот.

При проведенні експериментальних досліджень у лабораторних та польових умовах була отримана значна кількість результатів про вплив ГР на

рослини, а саме: посилення коренеутворення, зміна обміну фосфору та збільшення рівня фосфорорганічних сполук, накопичення цукрів, прискорення обміну білків, збільшення кількості незамінних амінокислот, посилення фотосинтезу, дихання та обміну води.

В результаті дії кормових добавок гумінової природи на рослинний організм відмічено підвищення урожайності сільськогосподарських культур в середньому на 25–85%, навіть на фоні використання добрив [6], що свідчить про позитивний вплив насичення ґрунтів гуматами на процеси обміну речовин, утворення та перерозподілу енергії.

Але не менш ефективною є дія гумінових речовин на біологічні системи організму тварин.

Кормові добавки гумінової природи здатні інтенсифікувати обмінні процеси у клітині та мають широкий спектр біологічної активності, що дозволяє розщеплювати частинки їжі додатково до дії ензимів, покращує постачання до організму мікроелементів, активізує процеси імунної відповіді, інгібує ріст патогенних бактерій та цвілі, що дає можливість тваринам протидіяти зараженню. Л.М. Степченко [11] довела, що включення біологічно активних добавок гумінової природи в раціони тварин стимулює обмінні процеси і покращує претравність поживних речовин, сприяє посиленню відкладання азоту, активізує засвоєння кальцію і фосфору, а також деяких інших мінеральних елементів.

При досліджах *in vitro* на мітохондріях печінки щура відмічається підвищення ефективності процесів окисного фосфорилування під впливом фульво- та гумінових кислот [59], що призводить до активізації процесів накопичення енергії у клітинах.

Накопичені різноманітні експериментальні дані показують, що використання гуматів прискорює зростання тварин, знижує захворюваність та смертність, підвищує витривалість організму до дії несприятливих умов середовища, що попереджує виникнення діареї та інших розладів травлення, а також запобігає ураженню організму при наявності залишкових токсинів у

кормах. Утворення хелатних комплексів з важкими металами (наприклад кадмієм) дозволяє використовувати їх для видалення токсичних продуктів з організму тварин, що призводить до покращення витривалості, попереджає порушення процесів обміну речовин та енергії, а також має позитивний вплив на якість м'ясної та молочної продукції. При оптимізації стану шлунково-кишкового тракту тварин відбувається покращення процесів перетравлення та засвоєння кормів. Також гумінові кислоти позитивно впливають на ефективність використання кормів, знижують витрати на них, зменшуючи популяцію мух та в результаті цього витрати на боротьбу з комахами.

При дослідженні дії кормових добавок гумінових речовин на організм не виявлено ознак алергенного, тератогенного, анафілактогенного, канцерогенного і ембріотоксичного впливу, що дозволяє використовувати гумінові кислоти для тварин, які мають протипоказання до застосування інших фармакологічних препаратів.

При проведенні експерименту з новозеландськими кролями досліджували вплив ГР на гематологічні та біохімічні показники крові.

За результатами дослідження у цільній крові визначали підвищення рівня RBC, HGB, HCT. У сироватці відмічалось зниження концентрації загального холестерину, ЛПВЩ, ЛПНЩ, Са і Р. Відмічалось збільшення концентрації заліза у сироватці за рахунок утворення комплексу заліза з гуміновими речовинами та покращення його засвоєння організмом [5]. Покращення всмоктування поживних речовин при зв'язуванні їх з гуміновими кислотами дає можливість профілакувати виникнення синдромів дефіциту, наприклад залізодефіцитного синдрому.

Для дослідження розподілу гумінових речовин в організмі та їх метаболізації з метою визначення можливих токсичних ефектів при застосуванні гумінових речовин С.А. Віссером [13] було досліджено розподіл в організмі щурів міченої гумінової кислоти, яку вводили внутрішньочеревно або задавали з питною водою. За результатами експерименту, незалежно від

способу введення, мітку виявляли практично у всіх органах та виділеннях тварин, що свідчить про можливість проходження ГР до різноманітних ділянок організму. У модельних дослідах з ізольованими шматочками тонкого кишечника автор продемонстрував, що ГР покращують проходження через оболонки кишечника неорганічних іонів, що дозволяє зробити висновок про можливість транспорту речовин у комплексі з гуматами, що дозволить проводити лікування тварин при порушеннях травлення, а саме процесу всмоктування поживних речовин.

При застосуванні кормової добавки «Гумосил» колективом вчених з Білорусі на підставі досліджень морфобіохімічних показників крові корів було встановлено, що введення до раціону гумінової добавки супроводжувалося підвищенням вмісту гемоглобіну на 5,4%, еритроцитів – на 6,7%, лужного резерву – на 5,6%, що дозволило авторам зробити висновки про активізацію обмінних процесів в організмі, а саме посиленні еритропоезу. Вміст загального білку в сироватці крові збільшився на 7,9%. При цьому кількість альбумінів та гамма-глобулінів зросла на 8,6 та 14,5% відповідно, що сприяло посиленню захисних реакцій за рахунок активізації процесів обміну речовин у печінці тварин дослідної групи [54].

В.Г. Грибан [19] у своєму експерименті показав, що гумінові кормові добавки стимулюють процеси утворення, розвитку та дозрівання клітин крові – лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів, синтезу білків крові та посилюють використання глюкози тканинами організму, в результаті чого, спостерігається достовірне підвищення рівня добових надоїв у корів, приріст маси тіла у телят, поросят та ягнят.

За результатами експериментів можна зробити висновок, що використання гумінових речовин має позитивний вплив на зміни показників крові у тварин.

Найчастіше у тваринництві використовується гумат натрію, гумат калію, меляса, лігногумат та синтетичні біомоси.

Гумат натрію являє собою натрієві солі гумінових кислот, отримані

методом лужної екстракції. Він рекомендований як кормова добавка для підвищення м'ясної продуктивності молодняку великої рогатої худоби та свиней. Застосування Гумінату на основі гумату натрію у корів сприяє збільшенню приросту ваги в середньому на 15%. Після проведення експерименту для дослідження можливості токсичного впливу та порушення обміну речовин був проведений забій тварин з подальшим розтином. За результатами проведеного розтину не відмічалось жодних патологій у м'язах та паренхіматозних органах (печінка, серце, легені, нирки, селезінка) [36].

При дослідженні впливу гумінату на репродуктивну систему корів при щоденному його згодовуванні протягом 7-8 місяців тільності було відмічено зниження прояву перед- і післяпологових ускладнень, полегшення перебігу пологів, що сприяло збільшенню життєздатності нащадків.

При визначенні впливу гумату натрію на підвищення опору організму під дією смертельних доз іонізуючого випромінювання [33] використовували безпорідних щурів, які зазнавали впливу ^{60}Co -гамма-випромінювання в смертельній дозі. Після цього проводили однократне введення гумату натрію в дозі 193,5 мКл/кг, що призводило до виживання 43,3% тварин протягом наступних 60 діб, в результаті чого можна зробити висновок про позитивний вплив гумату натрію на життєздатність організму при дії смертельних доз іонізуючого випромінювання. Можливо така дія гумінових речовин, принаймні частково, пов'язана з їх антиоксидантними та антирадикальними властивостями [6].

Дуже ефективним є використання гумату натрію і в птахівництві, а саме: покращення несучості курей і біологічних якостей інкубаційних яєць, збільшення безпеки молодняку та щоденний приріст ваги на 9-15%; відбувається покращення показників вмісту гемоглобіну, вітаміну А та нуклеїнових кислот.

Гумат калію – чорний порошок із високим вмістом солей гумінових кислот (до 70 г/л), фульвокислот, макро- та мікроелементів. Являє собою розчин або порошок світло-коричневого кольору, має специфічний запах та

легко розчиняється у воді. При використанні гумату калію у раціонах сухостійних корів відмічалось підвищення живої маси новонароджених телят на 22,6%, підвищення інтенсивності зростання та розвитку молодняку до 2-х місячного віку – на 23-28% [26]. Відзначено швидке післяродове відновлення статеві системи корів, зростання середньодобових надоїв на 18-20% з одночасним скороченням витрат обмінної енергії та сирого протеїну сухої речовини корму на 14,5-15,5% у порівнянні з контрольною групою тварин. При дослідженні впливу гумату калію на здорових телят, що раніше не піддавалися впливу токсичних речовин відмічалось збільшення приросту ваги на 6% у порівнянні з контролем, відбулося покращення якості шерстного покриву, збільшення активності, посилення апетиту. Під час проведення експерименту не було визначено впливу гумату калію на поведінку та загальний стан тварин, що означає можливість розширення спектру використання добавки у тваринництві [45].

При визначенні стимулюючого впливу кормової добавки «Лігногумат» на продуктивність свиноматок та ориманих від них поросят відмічався позитивний вплив на вагу новонародженого плода, збільшення приросту ваги молодняку при відлученні від свиноматки з подальшим швидким її набором, а також відмічалось збільшення молочної продуктивності свиноматок та збільшення масової частки жиру та білку в молоці [37,57].

У Латвії на основі торфу шляхом обробки сірчаною кислотою було розроблено торф'яну мелясу (патока кормова торфогідролізна). Це в'язка, густа, непрозора рідина бурого кольору, гіркувата, із солодким присмаком, має запах карамелі. Містить близько 23% ГК, та інші біологічно активні речовини: гормони, органічні кислоти, біогенні аміни, амінокислоти. Додавання до раціону молодняку великої рогатої худоби меляси збільшує середньодобовий приріст на 15–18% [5,29].

Розроблені схожі на гумінові речовини біологічно активні металокомплексні сполуки-синтетичні біомоси [33]. Це біологічно активні

речовини, що мають структуру складних макромолекул, що сформовані з фрагментів органічних речовин та іонів металів. В залежності від будови, складу та молекулярної маси металокомплексні сполуки мають різноманітні поверхневоактивні властивості, які в свою чергу впливають на різні види активності організмів, посилюють антиоксидантні властивості, транспортну функцію та прискорюють ріст, що також пов'язано зі значенням молекулярної маси біомосів [44].

Найчастіше біомоси застосовують для профілактики та лікування порушень травлення у телят. Бібіков Ф. А. [41] визначив, що додавання біомосів при розладах травлення до основного лікування призводить до підвищення ефективності останнього на 95-99%, а профілактики – на 99–100%. Також при додаванні біомосів до раціону телят відбувається збільшення загального білку у сироватці крові та, як наслідок, зростання приростів ваги на 20%.

У тваринництві можливе досить широке використання гумінових кормових добавок, проте їх застосування недостатньо розвинене. На сьогоднішній день гумінові добавки випробувані у різних галузях тваринництва (скотарство, свинарство, звірівництво, риборозведення, птахівництво та ін.) та скрізь отримані переконливі данні їх високої ефективності. Причому в якості сировини для виробництва гумінових кормових добавок можуть виступати буре вугілля, торф, рослинні відходи, біогумус. Але у кожному конкретному випадку необхідним є проведення додаткових досліджень, що уточнюють дозування та схеми застосування. Деякі автори попереджають, що властивості та результати застосування гуматів багато в чому залежать від їх складу, що визначаються джерелом та способом отримання, тому необхідна перевірка кожного нового продукту для вироблення індивідуальних рекомендацій до застосування [30].

1.3. Дія гумінових речовин на функціональний стан печінки як

центра метаболізації ксенобіотиків

Біотрансформація токсинів включає в себе дві послідовно протікаючі фази: модифікація молекули токсиканта, в результаті чого утворюються або вивільняються функціональні групи та фаза кон'югації, при якій відбувається зв'язування токсикантів з ендogenousними субстратами з утворенням нетоксичних і легковиводимих комплексів та наступним видаленням їх з організму. Основну роль у каталізації реакцій біотрансформації відіграє цитохром P450, більшість реакцій є НАД і НАДФ-залежними.

Механізм метаболізму ксенобіотиків може протікати по різному в залежності від генетичних факторів, виду, віку, статі та стану тварини, особливостей раціону та наявності захворювань.

Існує залежність між масою тварини та швидкістю метаболізму ксенобіотиків: дрібні лабораторні тварини як правило більш стійкі до дії токсикантів, ніж великі.

При метаболізації екзо- та ендотоксинів клітинами печінки в результаті тривалої їх дії відбувається зниження «працездатності» гепатоцитів, в результаті чого відбуваються зміни гомеостазу та порушення роботи органу в цілому.

При потраплянні ксенобіотиків у цитоплазму клітини відбувається посилення мікросомального окиснення, що приводить до утворення метаболітів, які за певних умов стають пусковим механізмом утворення активних форм кисню.

До таких продуктів (ТБК-активних продуктів) відноситься малоновий діальдегід, що є маркером оксидативного стресу в клітині. При введенні у раціон тварин Гуміліду відмічалось незначне підвищення кількості ТБК-активних продуктів у порівнянні з показниками контрольної групи. З цього можна зробити висновок, що надходження ксенобіотиків гумінової природи створювало відповідну реакцію гепатоцитів. Таке підвищення кількості ТБК-активних продуктів у дослідній групі лабораторних тварин, порівняно з показниками контрольної групи, може свідчити про реакцію гепатоцитів на

вплив ксенобіотиків, які є субстратами для ензимів їхнього метаболізму і, як наслідок, утворення їхніх метаболітів.

Враховуючи, що дослідження проводили на фракції клітин печінки, яка містить найбільшу кількість цитозольних білків та включає компоненти з усіх її клітин, збільшення кількості ТБК-активних продуктів пояснюється процесом біотрансформації гумінових кислот за рахунок ензимів, що локалізовані у клітинах Купфера, мікросомах та пероксисомах гепатоцитів.

Ефективність функціонування антиоксидантної системи залежить від активності та кількості її високо- та низькомолекулярних компонентів.

СОД та каталаза є основними оксидоредуктазами, що формують високомолекулярну антиоксидантну систему.

Для визначення можливості попередження незворотнього ураження гепатоцитів за допомогою ГР використовувались 2 групи білих щурів, яким викликали гепатит за допомогою парацетамолу, після чого одній з груп задавали мінеральну воду та проводили контрольні дослідження через окремі проміжки часу [42]. Після закінчення експерименту проводили евтаназію тварин з наступним дослідженням тканин печінки. За результатами дослідження при тривалому прийомі мінеральної води з розчиненими гуміновими речовинами на фоні розвитку дистрофічних змін у гепатоцитах відмічалась ультраструктурна організація цитоплазматичних органел клітин печінки, що проявлялася і після завершення прийому ГР. Відмічені ультраструктурні зміни у гепатоцитах є показниками відновлення енергетичних та білоксинтезуючих процесів на фоні прийому гумінових речовин.

При застосуванні мінеральної води з концентрацією ГК $21,5 \text{ мг/дм}^3$ відзначалося чітке зменшення порушень гемоциркуляції, запальної інфільтрації як у портальних судинах, так і всередині часточок, зменшення деструктивних та дистрофічних змін у клітинах паренхіми, що свідчило про відновлення гістоархітектоніки органу.

При підвищенні концентрації гумінових кислот у мінеральній воді до

20 мг/дм³ відбувалося посилення (за даними активності СДГ) аеробного окиснення глюкози з одночасним пригніченням гліколітичних процесів у тварин з експериментальним гепатитом.

Відмічено можливість зміни величини індексу маси органу в залежності від кореляції репаративних та запальних процесів у печінці. При проходженні курсу напування у тварин з викликаним гепатитом відмічалася тенденція до зниження індексу маси порівняно з тваринами контрольної групи. В подальшому після проходження курсу цей показник майже дорівнював значенням у здорових тварин.

Виходячи з даних експерименту, гепатопротекторні властивості гумінових речовини реалізуються як за допомогою дезінтоксикаційних та антиоксидантних властивостей гумінових речовин, так і при виникненні загальностимулюючої дії та підвищенні реактивності організму.

При збагаченні раціону курчат-бройлерів Гумілідом відбувалося збільшення концентрації загального білку в гомогенаті печінки у середньому на 17% у порівнянні з контрольними значеннями [28]. Одночасно цей показник у цитозольній фракції печінки збільшувався на 43% . Отримані дані показують посилення біосинтезу протеїну саме в цитозольній фракції печінки, що підтверджується підвищенням концентрації загального протеїну в плазмі крові дослідних тварин у середньому на 8%. В даному експерименті було встановлено підвищення активності АЛТ на 20% у тварин, які отримували гумілід у порівнянні з контрольною групою.

Можливо, у період інтенсивного росту відбувається посилення процесів трансамінування за рахунок пірувату та аланіну, які приймають участь у процесі глюконеогенезу у печінці та глюкозо-аланінового циклу у м'язах, що збігається з даними по незначному зменшенню активності АсАТ порівняно з тваринами контрольної групи. Таке зниження відмічалось як у плазмі крові, так і у печінці. Ці фактори можуть свідчити про переключення процесу трансамінування в обмінних реакціях з використанням аспарагінової кислоти на аланін.

Активність ГГТ в цитозольній фракції печінки за умов впливу Гуміліду була вища на 17 %, ніж у контрольній групі.

Отримані дані вказують на підвищення інтенсивності транспорту амінокислот через плазматичну мембрану гепатоцитів. Одночасне збільшення активності АлАТ і кількості загального білку може вказувати на посилення використання вільних амінокислот для забезпечення синтезу протеїну та глюконеогенезу.

Визначення активності ЛФ у крові та цитозольній фракції печінки тварин показало, зниження активності цього ензиму в обох тканинах на 5 % порівняно із контрольною групою. Отже, отримані дані з активності ГГТ і ЛФ, які є показниками стану гепатобіліарної тріади, вказують на нормальне функціонування за умов вживання Гуміліду.

Збагачення корму курчат-бройлерів кросу Кобб-500 Гумілідом впливало на функціонування антиоксидантної системи у цитозольній фракції тканини печінки, яка представлена цитозольними протеїнами. При використанні «Гуміліду» спостерігали збільшення активності каталази на 35 %, активність СОД при цьому не виходила за межі показників контрольної групи. Одночасно збільшувалася кількість ТБК-активних продуктів у фракції розчинних білків по відношенню до контрольної групи. Сукупність цих факторів вказує на активізацію системи антиоксидантного захисту та посилення процесів адаптації у печінці. Тобто, для гумінових речовин властива адаптогенна активність [28].

У курчат, які отримували з водою компоненти гумінових речовин [27], на 12% відсотків зменшився вміст цитохрому С у цитозольній фракції печінки, тобто відбулося зменшення рівня оксидативного стресу.

Можливо, застосування Гуміліду сповільнює в печінці курчат-бройлерів пероксидазну активність цитохрому С і кардіоліпіну, що гальмує процеси старіння та апоптозу як клітин і організму в цілому, так і окремо печінки. До того ж Гумілід є джерелом заліза, який входить до складу гему цитохрому С, і, отже, інтенсивніше відбувається його дозрівання і занурення

у внутрішню мітохондріальну мембрану. Результати дослідження вказують на залучення до процесу антиоксидантного захисту під впливом ГР інших складових високо- та низькомолекулярних антиоксидантних систем.

Так як введення гумату призводить до скорочення тривалості гексеналового сну, одним із механізмів антитоксичної дії гуматів є підвищення активності мікросомальних ферментів печінки. Відмічається також, що за моделлю гепатиту, спричиненого чотирьоххлористим метаном [38], при одночасному застосуванні кормової добавки, отриманої з мулово-сульфідних грязей спільно з ентеросорбентами та експериментальною кормовою добавкою торфу ЕСТ-1 спостерігається синергізм та значно підвищується гепатопротекторна активність, що підтверджується нормалізацією біохімічних та морфологічних показників функціонального стану печінки.

Показано, що при внутрішньошлунковому введенні гумінові кислоти торфу попереджують гепатотоксичну дію чотирьоххлористого метану, знижуючи інтенсивність процесів перекисного окислення ліпідів, вираженість синдромів цитолізу і холестази, що є не менш ефективним, ніж дія карсилу.

При експериментальній резекції двох третин печінки щурів тривале застосування гумінових речовин торфу призводить до збільшення активності орнітиндекарбоксилази, підвищення рівня спермідину, РНК та ДНК у гепатоцитах та збільшення маси регенеруючої печінки.

Таким чином, гепатопротекторна активність гумінових речовин реалізується через антиоксидантні та дезінтоксикаційні властивості, здатність індукувати мікросомальні ферменти, впливаючи на метаболічні процеси та активізуючи біосинтез поліамінів, таких як спермідин, які беруть участь у формуванні структури рибосом та процесів біосинтезу білка в гепатоцитах.

2. ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали і методи досліджень.

Експеримент проводили на лабораторних статевозрілих щурах п'ятимісячного віку, одної статі, яких утримували за стандартних умов віварію навчально-наукового виробничого клініко-діагностичного центру ветеринарної медицини ДДАЕУ, на стандартному раціоні (зернова суміш), при отриманні їжі та пиття *ad libitum*, за температури повітря $22 \pm 2^\circ\text{C}$, з переминою світлового та темного циклу відповідно до санітарно-гігієнічних норм. Маніпуляції з тваринами проводилися відповідно до правил «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург 1986) та «Положення про використання тварин в біомедичних дослідках», відповідно до Директиви 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 року про захист тварин, що використовуються у наукових цілях.

Щури були поділені на п'ять дослідних груп по вісім тварин в кожній:

1 – інтактні тварини (контроль), яким випоювали звичайну воду;

2 група – тварини, яким у воду при випоюванні додавали розчин «Еко Імпульс Animal» 5мг/кг маси тіла тварини на добу із розрахунку за діючою речовиною;

3 група – тварини, яким у воду при випоюванні додавали Гумілід 5 мг/кг маси тіла тварини на добу;

4 група – тварини, яким у воду при випоюванні додавали Гумілід 10 мг/кг маси тіла тварини на добу;

5 група – тварини, яким у воду при випоюванні додавали Гумілід 20 мг/кг маси тіла тварини на добу.

Експеримент тривав 21 добу. Наприкінці тварин зважували та виводили з експерименту під слабким наркозом (тіопентал 60 мкг/кг), отримували стабілізовану кров та сироватку після центрифугування цільної крові. Крім того у тварин видаляли печінку, промивали у фізіологічному розчині та використовували для подальших досліджень.

Дослідження крові

Спочатку проводили отримання крові: кров стабілізована – гематологія та кров без антикоагулянту (сироватка) – біохімічні показники: вміст загального білку, альбуміни і глобуліни, а також ферменти, які були досліджені також в цитозольній фракції, тобто розчинній фракції печінки – АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛФ.

Були використані такі методи дослідження:

- Гематологічні.
- Дослідження загального аналізу крові на гематологічному аналізаторі MicroCC-20Plus (США).
- Загальногістологічні.

Забарвлення гематоксиліном та еозином в автоматичному програмованому приладі для цитологічних та гістологічних методик HMS70 (Німеччина). Для дослідження тканин брали шматочки розмірами $1,5 \times 2 \times 1$ см, фіксували у 10% розчині формаліну на фосфатному буфері рН 7,4 02М. Після промивання в проточній воді об'єкти зневоднювалися в спиртах висхідної концентрації та заливали в парафін або віск. За допомогою санного мікротома з парафінових блоків готувалися зрізи. Дослідження, опис та фотографування гістологічних препаратів проводилося на бінокулярному світлооптичному мікроскопі фірми OMAX G 011046273 за допомогою фотоапарата MINOLTA E 343 та Digitatcamera DCE 2 [7,9]. Статистичну обробку матеріалу робили методом варіаційної статистики. Обчислювали середнє значення (M), стандартне відхилення (δ), помилку середньої величини (m). Різницю середніх величин оцінювали за критерієм Стьюдента та ймовірності P, що визнана статистично значущою ($P < 0,05$).

Біохімічні способи

Як матеріал для біохімічних досліджень використовували сироватку крові тварин. Для визначення активності аланінамінотрансферази (АЛТ, Е/л) та аспартатамінотрансферази (АСТ, Е/л) використовували кінетичний метод IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine)

без піридоксалу, гаммаглутамілтранспептидази (ГГТП, Е/л) – кінетичний метод.

Загальний білірубін (ПРО, Мкмоль/л) визначали з діазоною сіллю сульфанілової кислоти. Біохімічні аналізи виконувались на біохімічному автоматичному аналізаторі EuroLyser (EUROLab, Instruments GmbH; Австрія) з використанням стандартних діагностичних наборів реактивів фірми «Corma» відповідно до інструкцій, що додаються. Усі біохімічні дослідження було виконано у день взяття крові.

Отримання цитозольної фракції печінки

Цитозольну фракцію печінки отримували шляхом диференційного центрифугування в середовищі гомогенізації: 250 мМ сахароза, 1 мМ ЕДТА, 10 мМ трис-НСІ, рН 7,4 при 0-3 °С (Wieckowski et al., 2009).

Отриману фракцію печінки використовували для визначення загальної кількості протеїну, активності АлАТ, АсАТ, ГГТ, ЛФ.

Визначення загальної концентрації протеїну. Білки утворюють з пірогалоловим червоним/молібдатом забарвлений комплекс (Burtis, 2012). Інтенсивність забарвлення реакційного розчину прямо пропорційна концентрації білків в аналізованому розчині.

Визначення активності АлАТ і АсАТ проводилося за кінетичним методом (Burtis 2012; Young, 2014).

Аланінамінотрансфераза (АЛАТ, ALT, GPT) – фермент бере участь в обміні амінокислот. АЛАТ присутній у всіх тканини, але найвищий рівень виявляється в клітинах печінки та нирок. Пошкодження гепатоцитів або клітин нирок викликає значне вивільнення АЛАТ в кровотік.

2.2. Характеристика господарства

Дослідження проводилися на базі навчального-наукового виробничого клінічно-діагностичного центру факультету ветеринарної медицини ДДАЕУ при кафедрі клінічної діагностики та внутрішніх хвороб тварин, заснованого в березні 2018 року. Клініка знаходиться за адресою м. Дніпро вул. Космічна 16Б. Центр розташований на першому поверсі трьохповерхового будинку.

Включає в себе наступні приміщення: зал очікування, приймальний кабінет, маніпуляційний кабінет, операційна, ординаторська, кабінет для вакцинації, санвузол і їдальня для персоналу.

У приймальному кабінеті знаходиться два столи, один для прийому тварин, інший - письмовий, шафа для зберігання препаратів і інструментарію, кварцові лампи. У клініці є холодильник для зберігання біопрепаратів. У операційному кабінеті є хірургічний стіл Віноградова, предметний столик на коліщатках і безтіньова лампа. Приймальний кабінет і операційна обладнані окремими раковинами для миття рук і інструментів. Клініка працює з 8:00 до 22:00.

Предмет діяльності центру – надання платних послуг громадянам і організаціям по лікуванню і профілактиці захворювань непродуктивних тварин, а саме:

- Терапія заразних і незаразних хвороб домашніх тварин;
- Профілактична вакцинація та обробки від паразитів за допомогою якісних ветеринарних препаратів та вакцин;
- Хірургічні втручання різних рівнів складності;
- Сучасна лабораторія, яка виконує дослідження крові, сечі, калу, ліквору;
- УЗД органів черевної порожнини та серця, а також ЕХО-кг,
- Рентгенографія.

Також центр активно працює у підготовці та організації роботи лікарів вузьких спеціальностей, таких як: Ортопедія та травматологія; Кардіологія; Неврологія; Акушерство та гінекологія; Інтенсивна терапія; Дерматологія; Анестезіологія; Лікування екзотичних тварин. Ветеринарна клініка щоденно приймає такі види тварин, як: собаки (різних розмірів та порід); коти; Гризуни (кролі, мурчаки, пацюки, миші).

Дослідження окремих органів та систем проводиться як при загальному дослідженні, так і за допомогою додаткових методів дослідження.

Рентгенографія: проводиться після локалізації зони ураження.

УЗД діагностика проводиться при наявності вузького спеціаліста, або лікарем-терапевтом, за умов необхідності проведення термінового дослідження та наявності відповідних навичок.

Лабораторна діагностика найчастіше включає в себе проведення таких досліджень: загальний аналіз крові (скорочений та з розшифровкою лейкоцитарної формули) та біохімічний аналіз крові (можливо проводити дослідження окремих показників, або проводити експрес дослідження комплексу показників на портативному біохімічному аналізаторі фірми Samsung, дослідження електролітів, ІФА дослідження, проведення мікроскопії, цитологічні дослідження, проведення експрес тестів на основні вірусні та бактеріальні захворювання).

Для лабораторних досліджень використовується наступне обладнання:

- Гематологічний аналізатор MicroCC-20Plus (США) (Мал 4);
- Біохімічний автоматичний аналізатор ChemWell2910 (США) (Мал 5);
- Біохімічний аналізатор Humaluser Junior (Фінляндія) (Мал 6);
- Портативний біохімічний аналізатор Samsung PT 10V (Корея) (Мал 7);
- Аналізатор електролітів Genrui GE300 (КНР);
- Термошейкери BIOSAN-60HL, SkyLine ST-3 (Латвія);
- Рокершейкер BIOSAN MR-1 (Латвія);
- Коагулометр TS4000 (США);
- Бінокулярний мікроскоп Leica DM500 з модульною цифровою камерою Leica ICC50 E (Мал 8);
- Бінокулярний мікроскоп MicroMed (Мал 9).

У ННВ КДЦ «UniVet» всі маніпуляції, які проводяться з тваринами, заносяться в амбулаторні журнали огляду тварин. У клініці ведеться та зберігається така документація ветеринарного обліку:

- Журнал для запису протиепізоотичних заходів - служить документом обліку при проведенні профілактичних та вимушених заходів із зазначенням дати, часу, опису тварини та можливого або підтвердженого діагнозу, способів та послідовності проведення заходів.

- Журнал епізоотичного стану району– документ, який відображає дані про виникнення інфекційних та інвазійних захворювань на території міста.

- Журнал реєстрації викликів– проводиться запис даних власника, місця проживання, виду тварини, захворювання або симптомів, перелік проведених маніпуляцій.

- Журнал реалізації медикаментів– вказують назву препарату, залишок, термін придатності та клас.

Фахівці вет клініки забезпечують використання лікарських засобів і методів, що виключають негативний вплив на тварин при діагностиці профілактиці і лікуванні, високоефективних ветеринарних препаратів і методів ветеринарного впливу; гарантують безпеку ветеринарних заходів для здоров'я тварин при дотриманні наступних умов - споживач надає тварин для огляду, повідомляє про випадки, пов'язані з раптовим погіршенням або одночасним масовим захворюванням тварин, або про їх незвичайну поведінку; забезпечує відповідний зміст, годівлю а так само дотримання дієти на вимогу ветеринарного лікаря, а також проведення обов'язкових лікувально-профілактичних заходів в необхідні терміни (вакцинація, дегельмінтизація).

2.3. Результати власних досліджень та їх аналіз

Під час проведення експерименту у щурів дослідних та інтактних груп не відмічалось змін у поведінці, тварини були здоровими і мали добрий апетит.

Відомо, що при дослідженні морфофункціональних показників крові можна оцінити вплив на процеси метаболізму організму лабораторних щурів нової кормової добавки, яку застосовували в різних дозах.

Для встановлення здатності кормових добавок впливати на еритропоез досліджували показники гемоглобіну та еритроцитів.

Згідно з нашими дослідженнями статистично значимий результат відмічався за додавання кормової добавки Гумілід в дозі 10 мг/кг, що призводило до збільшення рівня гемоглобіну на 16,3% ($P < 0,001\%$) та

збільшення кількості еритроцитів на 19.9% порівняно з контрольною групою, тобто відбувався вплив на кровотворну функцію, особливо на еритропоез, за рахунок чого відбувалась активізація тканинного дихання та посилення окисно-відновних процесів. При цьому при застосуванні «ЕкоІмпульс Анімал» відмічалось підвищення рівня гемоглобіну на 11,1% та зменшення рівня еритроцитів на 22,5% ($P < 0,001\%$) по відношенню до контролю (Табл 1).

Табл 1. Морфологічні показники крові щурів ($M \pm m$, $n=8$)

Показники	Групи тварин				
	1	2	3	4	5
Гемоглобін, г/л	111,9±0,12	124,4±0,01	112,0±0,8	130,2±0,52***	119,0±0,11
Еритроцити 10 ¹² /л	6,63±0,05	5,41±0,04	6,79±0,1	7,95±0,1*	7,05±0,07
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	11,8±0,5	10,6±0,4	7,9±0,4**	10,1±0,5	8,8±0,4**
Базофіли, %	0	0	0	0	0
Еозинофіли, %	0,55±0,26	0,57±0,23	0,7±0,2	0,60±0,2	0,7±0,4
Паличкоядерні	2,59±0,3	2,58±0,2	2,4±0,3	2,8±0,9	2,8±0,3
Сегментоядерні	19,3±0,05	19,0±0,03	17,4±0,5*	13,9±0,5***	15,7±0,6*
Лімфоцити	70,1±0,35	71,2±0,36	72,1±0,8	76,3±0,27*	71,1±0,3
Моноцити	2,2±0,3	2,2±0,3	2,0±0,2	2,3±0,2	2,2±0,3

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

У тварин інших дослідних груп ці показники мали лише незначну тенденцію до збільшення, тому необхідно проведення подальших досліджень. Аналізуючи результати досліджень автор вважає, що застосування добавки гумінових речовин не чинить негативного впливу на стан еритроцитів та не порушує еритропоез.

При застосуванні Гуміліду відмічається зміна рівня лейкоцитів, а саме зменшення у межах фізіологічних показників, яке найбільше виражено у 3-й групі і становить 49,3% ($P < 0,01\%$) по відношенню до контролю, що показує відсутність негативного впливу гумінових речовин на організм, тоді як при застосуванні «ЕкоІмпульс Анімал» відмічається зниження рівня на 11,3% по відношенню до контрольної групи (Табл.1).

Табл 2. Біохімічні показники крові щурів ($M \pm t$, $n=8$)

Показники	Групи тварин				
	1	2	3	4	5
Загальний білок, г/л	50,0±0,3	46,1±0,4	52,5±0,8	58,1±0,07*	52,4±0,6
Альбуміни, г/л	29,2±0,14	26,7±0,12	29,5±0,11	32,5±0,3*	29,4±0,6
Глобуліни, г/л	20,9±0,6	19,4±0,2	22,7±0,3	25,0±0,18	22,8±0,8
Креатинін, мкмоль/л	57,0±0,2	56,3±0,4	54,0±0,3	53,8±0,2	50,0±0,5
Білірубін загальний, ммоль/л	5,0±0,4	4,8±0,3	4,7±0,3	4,8±0,2	5,0±0,5
АСТ, Од/л	90,4±1,24	105,0±1,1	100,7±1,7	85,2±1,2	89,0±1,5
АЛТ, Од/л	40,0±0,6	46,1±0,2	40,5±0,9	34,4±0,3	35,2±0,7
Лужна фосфатаза, Од/л	72,2±0,4	56,4±0,35	82,7±0,2	84,9±0,23	82,6±0,3

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Важливими параметрами гомеостазу цілісного організму постають показники протеїнового обміну, найголовнішими з яких є загальний білок, альбумін та глобулін (Табл 2). Найбільші зміни відмічались у 4-й групі при застосуванні гуміліду в дозі 10 мг/кг: збільшення загального білку на 16,2%, альбуміну на 11,3% та глобуліну на 19,6% ($P < 0,01\%$), тоді як в 3-й та 5-й групах збільшення рівня показників відбувається у незначній мірі по відношенню до контролю, що свідчить про активізацію процесів обміну білку, а при застосуванні «ЕкоІмпульс Анімал» відбувається зниження загального білку на 8,4%, альбуміну на 9,3% та глобуліну на 7,7%.

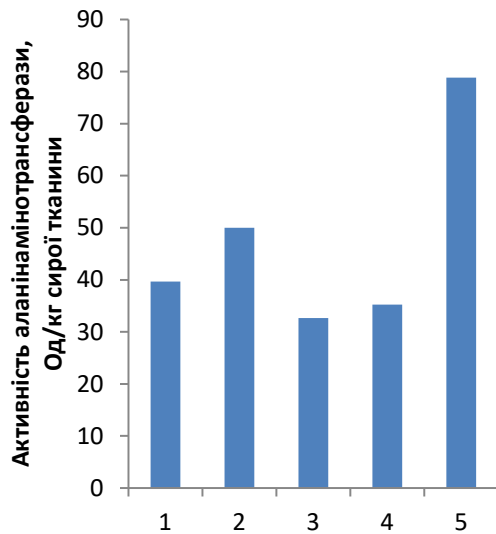
При дослідженні впливу гумінових речовин на функцію нирок відмічалось зниження показників креатиніну у крові всіх дослідних груп, але найбільші зміни відбувалися в 5-й групі при застосуванні гуміліду в дозі 20 мг/кг і становили 14% по відношенню до контролю, що свідчить про позитивний вплив на фільтраційну та екскреторну властивість нирок, тоді як при застосуванні «ЕкоІмпульс Анімал» відмічалось зменшення креатиніну на 1,2%.

При застосуванні гумінових речовин 3-ї групи в дозі 5 мг/кг відмічались найбільші зміни рівня білірубину, а саме зменшення на 6,3% по

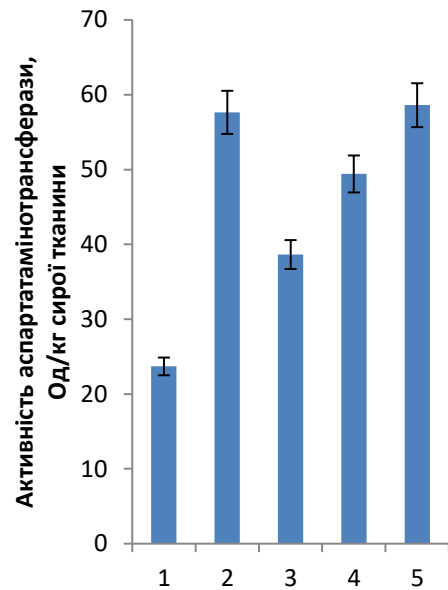
відношенню до контролю, що свідчить про активізацію детоксикаційної функції печінки, тоді як у 2-й групі за застосування «ЕкоІмпульс Анімал» відмічається зменшення білірубіну на 4,1%.(Табл2).

Для визначення змін ферментативної активності печінки проведено дослідження рівня АЛТ, АСТ та ЛФ. Найбільші позитивні зміни рівня АЛТ та АСТ за додавання гуміліду відбувалися в 3-й групі в дозі 5 мг/кг, а саме збільшення АЛТ на 1,2%, АСТ на 11,3% по відношенню до контролю, тоді як у 4-й та 5-й групі відбувалося зменшення рівня в межах фізіологічних показників, що свідчить про позитивний вплив на ферментативну активність печінки, а при застосуванні «ЕкоІмпульс Анімал» у 2-й групі відмічалось збільшення АЛТ на 15,2%, АСТ на 16,1%, порівняно з контролем, що може бути результатом різного способу дії двох речовин на мембрану гепатоцитів. При дослідженні рівня ЛФ найбільші зміни відбуваються у 4-й групі за застосування гуміліду в дозі 10 мг/кг, що призводить до збільшення ЛФ на 17,5% порівняно з контролем, що є варіантом норми для молодих тварин та свідчить про активізацію процесів обміну речовин та регенерації гепатоцитів, тоді як при застосуванні «ЕкоІмпульс Анімал» у 2-й групі відмічається зменшення ЛФ на 28% порівняно з контролем.

При дослідженні цитозольної фракції печінки найбільші позитивні зміни відмічаються у 5-й групі за додавання гуміліду у дозі 20 мг/кг а саме: збільшення АЛТ в 1,9 разів та АСТ в 2,4 рази ($P < 0,05\%$) по відношенню до контролю, що може свідчити про дію гумінових речовин на активізацію ферментів всередині клітини у порівнянні з «ЕкоІмпульс Анімал», враховуючи незначні зміни показників у крові при застосуванні гумінових речовин (Мал. 1, 2).

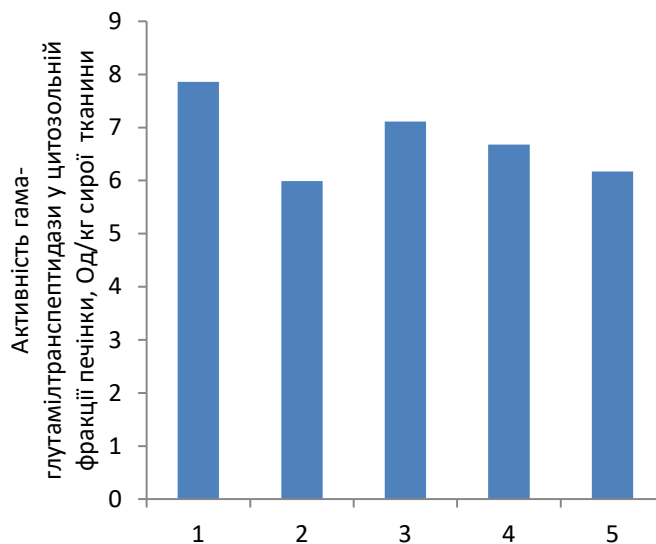


Мал. 1. Визначення Рівня АЛТ в цитозолі.



Мал. 2. Визначення рівня АСТ в цитозолі.

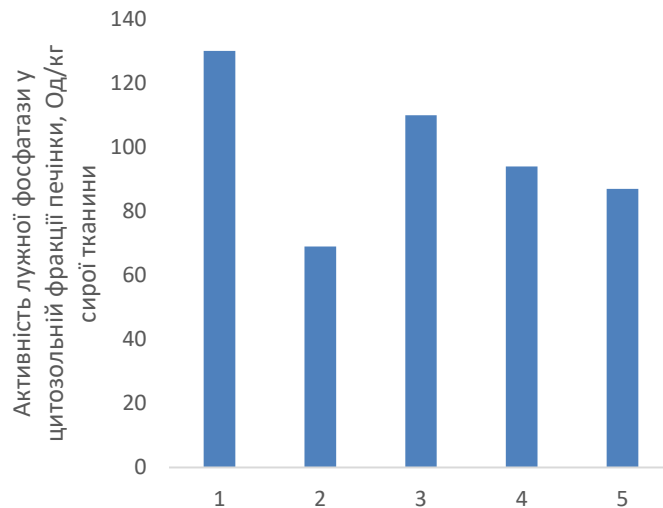
Найбільші позитивні зміни ГГТ відмічаються у 5-й групі при додаванні гуміліду в дозі 5 мг/кг, а саме зниження рівня на 27,3% ($P < 0,05\%$) по відношенню до контролю, що свідчить про активізацію процесів регенерації гепатоцитів, тоді як в 2-й групі за додавання «ЕкоІмпульс Анімал» відмічається зниження ГГТ на 31,2% (Мал 3).



Мал. 3. Визначення рівня ГГТ в цитозолі.

Найбільші позитивні зміни рівня ЛФ відмічаються в 5-й групі при додаванні гуміліду в дозі 20 мг/кг, що призводить до зниження показника на 49,4% ($P < 0,05\%$) по відношенню до контролю, що свідчить про активізацію процесів регенерації, тоді як при застосуванні «ЕкоІмпульс Анімал» відбувається

зниження ЛФ на 88,4% (Мал. 4).



Мал. 4. Визначення рівня ЛФ в цитозолі.

Виходячи з результатів проведеного дослідження ми отримуємо наступні дані:

При додаванні кормової добавки Гумілід відмічається підвищення рівня гемоглобіну та еритроцитів по відношенню до контролю та «ЕкоІмпульс Анімал», що свідчить про позитивний стимулюючий вплив на процес кровотворення.

При додаванні Гуміліду відмічається підвищення загального білку, альбуміну, глобуліну, АЛТ та АСТ, а також зниження ЛФ та загального білірубіну по відношенню до контрольної групи, що свідчить про поліпшення роботи гепатоцитів печінки, активізацію білоксинтезуючих властивостей органа.

Зниження рівня креатиніну при застосуванні гумінових речовин показує позитивний вплив на фільтраційну та екскреторну властивість нирок.

При застосуванні «ЕкоІмпульс Анімал» в більшій мірі відбувається підвищення активності АЛТ та АСТ по відношенню до Гуміліду, що може бути наслідком використання різних методів отримання цих добавок, адже при дослідженні цитозольної фракції печінки при застосуванні гуміліду відмічається підвищення рівня показників, що свідчить про вплив гуміліду на функціональну активність ферментів всередині клітині зі збереженням цілісності мембрани.

Отримані данні знаходять підтвердження в роботах [1,2,12].

Таким чином за результатами лабораторних досліджень крові та цитозольної фракції печінки відмічався більш ефективний вплив гумінових речовин у порівнянні з препаратом «EcoImpuls Animal» та контрольною групою, що потребує проведення додаткових досліджень, так як різниця дії двох препаратів може полягати в наявності у кормовій добавці «EcoImpuls Animal» багатьох низькомолекулярних фракцій, що можуть мати відмінну дію у порівнянні з високомолекулярними фракціями гумінових речовин.

2.4. Розрахунок економічної ефективності

Під економічною ефективністю проведеного дослідження необхідно розуміти сумарний показник (у грошовому виразі), що складається із збитку, попередженого при проведенні ветеринарних заходів, вартості продукції, економії трудових та матеріальних витрат при застосуванні більш ефективних засобів та методів лікування і профілактики хвороб тварин.

Економічний ефект визначається за допомогою порівняння показників захворюваності, загибелі, продуктивності, якості продукції, витрат праці та матеріалів в базовому та новому варіантах ветеринарних заходів. Порівняння показників проводять при однаковому відношенні всіх умов, окрім тих, які визначаються (більш новий комплекс ветеринарних заходів, використання ефективніших засобів та методів лікування, профілактики та ліквідації хвороб тощо). Під час виконання дипломної роботи проводилися розрахунки економічних витрат на лабораторні дослідження, роботу працівників та на утримання тварин.

Табл 4. Вартість лабораторних аналізів та послуг ННВКДЦ

Назва послуги	Ціна*, грн
Відбір крові	30
Загальний аналіз крові	150
Біохімічний аналіз крові(ціна одного показника)	40
Ін'єкція	65

Гістологічне дослідження	400
--------------------------	-----

*Сума аналізів з урахуванням суми амортизації обладнання та реактивів

Табл 5. Вартість розхідних матеріалів

Назва розхідного матеріалу	Ціна
Пробірка для б/х аналізу	9
Пробірка для загального аналізу крові	7
Рукавички нестерильні(ціна за пару)	4
Шприц 10 мл(ціна за шт.)	5
Тіопентал ліоф. Для розч 0.5 г	65
Шприц інсуліновий(ціна за шт)	7
Халат хірургічний стерильний	45
Маска одноразова(ціна за шт)	4
Скальпель одноразовий(ціна за шт)	10
Стерильний контейнер для гістологічних проб(ціна за шт)	8
Голка для відбору крові(ціна за шт)	1
Вата(кількість на одну маніпуляцію)	0,5
Гумілід 0,5% розчин 1 л	200

Розрахунки витрат за роботу працівників:

Заробітна плата асистента становить 6000 грн.

Спочатку розрахуємо вартість роботи асистента за один робочий день:

- 1) Вартість людина-день = $6000 : 21 \text{ роб.день} = 285,7 \text{ (грн/день)}$;
- 2) Вартість людина-година= $285,7 : 7 = 40,8 \text{ (грн/год)}$;
- 3) Вартість людина-хвилина= $40,8 : 60 = 0,68 \text{ (грн/хв)}$.

Норма витрат часу на утримання однієї тварини складає 3 хв за добу, тому:
 $0,68 \times 3 \text{ хв} \times 21 \text{ доба} = 42,84 \text{ грн}$ витрати на утримання однієї тварини на весь період експерименту).

Витрати на утримання всіх тварин: $42,84 \times 40 = 1713,6 \text{ грн}$.

На годування однієї тварини в середньому витрачається 2 грн на день, а на всіх тварин на весь період: $2 \times 21 \times 40 = 1680 \text{ грн}$.

Випоювання гуміліду: 1 літр = 200 грн (1 літру вистачає на весь курс експерименту)

Підстилка (солома) витрачається з розрахунком 1 кг/тиждень на 1 клітку, тому:

$$1 \times 7 \times 3 \times 5 = 105 \text{ грн.}$$

Для відбору крові необхідно 12 хвилин часу на кожну тварину, дві пробірки, халат, пара рукавичок, голка на кожну тварину, вата:
 $(12+7+9+4+1+0.5+30)+4+45=2589 \text{ грн}$ на всіх тварин (Табл 4).

Для введення наркозу, проведення пат. розтину та відбору тканин для проведення гістології для однієї тварини необхідно 25 хвилин часу, шприц, розчин, скальпель, контейнер, рукавички, халат:

$(25+7+4+10+8)40 +65+45+4+5=2279 \text{ грн}$ для всіх тварин (Табл 5).

Загальний аналіз крові: $150 \times 40 = 6000 \text{ грн}$.

Біохімічний аналіз крові (8 показників): $8 \times 40 \times 40 = 12800 \text{ грн}$.

Гістологічне дослідження: $400 \times 40 = 16000 \text{ грн}$.

Загальні витрати за весь період експерименту: 43366,6 грн.

3. ОХОРОНА ПРАЦІ У ГАЛУЗІ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ

3.1. Аналіз стану охорони праці у клініко-діагностичному центрі

«UniVet»

Охорона праці є дуже важливою і незамінною частиною організації робочого процесу фахівців ветеринарної медицини.

Охорона праці являє собою систему правових, соціально-економічних, санітарно-гігієнічних, організаційно-технічних і лікувально-

профілактичних заходів та засобів, що спрямовані на збереження життя, здоров'я і працездатності людини у процесі трудової діяльності [23].

Закони, які регулюють стан охорони праці в Україні: Кодекс законів про працю, Закон України «Про охорону праці», Закон України «Про загальнообов'язкове державне соц. страхування від нещасного випадку на виробництві та за професійних захворювань, які призвели до втрати працездатності», Закон України «Про пожежну безпеку», Закон України «Про охорону здоров'я», Закон України «Про забезпечення санітарного та епідеміологічного благополуччя населення» [13, 19, 24].

У клініко-діагностичному центрі «UniVet», який знаходиться за адресою м. Дніпро, вул. Космічна 16-Б, за стан охорони праці відповідає головний лікар ветеринарної медицини П'ятибрат В.В. яка контролює і регулярно проводить інструктажі з охорони праці.

Працівники проходять учбову частину з питань охорони праці, правил надання першої медичної допомоги потерпілим за нещасних випадків, а також з плану послідовності дій при виникненні аварійних ситуацій, таких як пожежі, стихійні лиха тощо. При запровадженні нових завдань та зобов'язань обов'язково звертається увага на особливості нового виду діяльності. Такі інструктажі необхідно проводити як у групі при участі усіх співробітників, так і індивідуально у формі приватної розмови.

В залежності від характеру і часу проведення інструктажі поділяються на вступні, первинні, повторні, позапланові та цільові. Загальні питання з організації навчання з охорони праці зазначені у нормативно-правовому акті з охорони праці НПАОП 0.00-4.12-05.

Про проведення вступного інструктажу робиться запис в журналі реєстрації вступного інструктажу з питань охорони праці.

За проведення первинного інструктажу відповідає головний лікар клініко-діагностичного центру, який керується інструкціями з охорони праці відповідно до виконуваних робіт, а також вимогами до проведення первинного інструктажу.

Проведення повторного інструктажу повинно відбуватись з працівниками на робочому місці не рідше одного разу на три місяці на роботах з підвищеною небезпекою, а для інших робіт-1 раз на 6 місяців [24]. Мета – відновлення та підтримання рівня знань з правил техніки безпеки під час проведення робіт.

Позапланові інструктажі необхідно проводити індивідуально з окремим працівником або ж з групою працівників одного фаху. Такі види інструктажів необхідно проводити при введенні нових нормативно-правових актів з охорони праці, або при внесенні до них змін, при редакції в технологічному процесі, модернізації приладів, появі нового обладнання, інструментів, при зареєстрованих актах порушення вимог НПАОП, які викликали б надзвичайні події.

Основними причинами травматизму на підприємствах є: порушення виконання інструкцій, правил; порушення інструкцій експлуатації обладнання; наявність недосконалостей у технологічних процесах; відсутність захисних приладів та ін.

Під час аналізу причин виникнення травматизму на підприємстві було з'ясовано, що при належній відповідальності працівників, дотриманні ними інструкції з охорони праці під час роботи з тваринами та постійного контролю знань з охорони праці травматизм під час трудового процесу зводиться до мінімуму. Загрозою для здоров'я працівників є лише надмірно агресивні тварини, яких необхідно утримувати лише у добре захищених вольєрах. Проведення фінансування заходів з охорони праці на підприємствах відбувається за рахунок коштів, що отримуються від проведення екскурсій. Витрати на дотримання вимог охорони праці становлять 1,5% від суми реалізованої продукції [34].

При прийомі на роботу обов'язковим пунктом є проходження повного медичного огляду, згідно НПАОП 0.03-4.02-94 [28].

3.2. Аналіз небезпечних та шкідливих виробничих факторів

Усі приміщення облаштовуються у відповідності з вимогами

санітарних норм: стіни повинні бути пофарбовані вологостійкою фарбою, підлога вкрита кахелем зі спеціальним покриттям, що запобігає ковзання та попереджує всмоктування шкідливих речовин і дозволяє з легкістю проводити прибирання та дезінфекцію. В приміщеннях необхідно регулярно проводити вологе прибирання із додаванням до води спеціального деззасобу. На стінах необхідні знаходяться стенди з охорони праці та плакати з інформацією про зоонозні захворювання, в кожному кабінеті знаходяться аптечки надання першої медичної допомоги. Всіх працівників лікарень забезпечують достатньою кількістю спецодягу, який необхідний для роботи згідно з НПАОП 0.00-4.01-08 [31].

Спосіб та якість освітлення підприємства, окремих виробничих приміщень, проходів, проїздів, входів та виходів повинно відповідати вимогам норм освітлення за СНиП 11-4-94.

Під'їзд до території підприємства необхідно залишати вільним для можливості проходження транспорту; він має бути рівним, завжди очищатися від снігу, бруду, сміття, а під час ожеледиці використовуються засоби для доріг з протисковзьким ефектом. В темний період доби необхідно забезпечити освітлення доріг.

Сміття та відходи необхідно збирати у спеціальні контейнери, захищені від проколювання та прорізання, які за необхідності вивозяться (найчастіше один раз на тиждень) спеціальною службою.

Для роботи в операційному блоці використовують лише простерилізований одяг та стерильні гумові рукавиці. Останні використовують також при роботі з кров'ю та іншими виділеннями тварин, а також для проведення інвазійних маніпуляцій.

Усі співробітники клініки повинні два рази на рік проходити повний медичний огляд.

За проведення експериментальних та лабораторних досліджень керуються такими правилами техніки безпеки при роботі з лабораторними тваринами [25]:

1. Для проведення досліджень використовуються тільки тварини з віварію, які заздалегідь перевірені ветеринарним лікарем. До моменту проведення дослід усі тварини повинні бути закриті в клітках.

2. При фіксації щурів варто міцно захопити складку шкіри між вухами, після чого, тримаючи тварину у вертикальному положенні, накинути лямки на кінцівки та закріпити їх. Після закінчення дослід тварина звільняється у порядку зворотної фіксації та переноситься у клітку.

3. Після кожного дослід варто ретельно вимити руки з милом з наступною обробкою їх деззасобом (розчин лізолу або хлораміну).

Правила роботи у віварії:

- Для віварію відводиться окреме приміщення, що має окремий вхід, доступ до якого обмежений від лабораторії та робочих кімнат.
- Для обслуговування тварин у віварії використовується спеціально закріплений персонал, сторонні особи до приміщення не допускаються. Перед потраплянням до віварію тварини обов'язково проходять ветеринарний огляд. Доставка тварин до віварію здійснюється у спеціальних продезінфікованих ящиках.
- Особливу небезпеку для персоналу становить травматизація тваринами та ризик зараження зооантропонозним захворюваннями. Особливо небезпечними в цьому випадку є укуси тварин. Для попередження подряпин та укусів усі маніпуляції мають проводитися в захисних рукавичках, або ж у спеціальному станку.
- Забороняється спільне утримання здорових та заражених тварин. При догляді за зараженими тваринами після кожної процедури гумові рукавички занурюють у дезрозчин, не знімаючи.
- Дрібні заражені тварини знаходяться в спеціальних скляних або оцинкованих банках з кришками; не допускається забруднення місця кормом, виділеннями тощо.
- З профілактичною метою приміщення, де утримуються тварини два рази на рік проводиться обробка інсектицидами. До цього проводиться механічне

очищення та обробка гарячою водою. Після закінчення прибирання віварію усе сміття утилізують.

- Кожен випадок смерті або еутаназії тварин записується в спеціальному журналі. Труп загиблих в ході експерименту тварин зберігають у спеціальному холодильнику протягом однієї доби. Згодом проводять утилізацію трупів тварин.

- Для всіх працівників віварію проводиться інструктаж з правил техніки безпеки та питань охорони праці. Повторний інструктаж проводиться двічі на рік з обов'язковою реєстрацією в журналі. Без проходження інструктажу працівникам віварію забороняється приступати до своїх обов'язків.

3.3. Пожежна безпека

Значна увага на підприємствах приділяється правилам протипожежної безпеки. Правила протипожежної безпеки в Україні, запроваджуються згідно з нормами технологічного проектування згідно з ОНТП 1-89 та ВНТП-СГіП-46-1.94.

Клініка має основні необхідні засоби протипожежної безпеки: протипожежні щити у кожному окремому приміщенні, вогнегасники у кожній кімнаті, схеми виходу з приміщення при виникненні пожежі та заплановані протипожежні виходи.

У виробничих приміщеннях та лабораторії сконструйовані місця для вогнегасників, аптечок першої медичної допомоги, плакатів безпеки праці та плани евакуації під час пожежі.

Прописані рекомендації для покращення умов праці лікарів:

- Обов'язково забезпечити кожне приміщення клініки засобами примусової вентиляції, такими як кондиціонери, а для зимового періоду-нагрівальними засобами.

- Для забезпечення безперебійної подачі електропостачання у всі кабінети на випадок виникнення проблем з електроенергією необхідно придбати та встановити електрогенератор.

Висновки і пропозиції виробництву

При проведенні багаточисельних досліджень впливу добавок гумінових кислот на функціональну активність як окремих органів так і організму в цілому та отриманні переважно позитивних результатів стало зрозуміло, що є гостра необхідність в поширенні використання гумінових речовин у різних галузях господарства. Адже незважаючи на різноманітний вплив, який здатні чинити гумінові речовини по відношенню до систем організму, а також доведення безпечності їх використання, на сьогоднішній день процес впровадження відбувається досить повільно. Тому головною метою є продовження досліджень властивостей та особливостей впливу цих речовин на організм тварин, щоб у найближчі часи гумінові речовини стали на рівні з іншими фармакологічними препаратами, яким вони не поступаються своєю ефективністю та мають безліч переваг по відношенню до дії на організм. Морфофункціональні та біохімічні дослідження крові дають змогу розкрити адаптивні можливості організму тварин, а також проконтролювати особливості впливу різних хімічних речовин на їх здоров'я.

Важливими показниками, за якими можна оцінити ефективність застосування добавки на розвиток організму є показники кровотворення. Аналіз отриманих результатів показує, що додавання кормової добавки гумілід дослідним щурам позитивно впливає на функцію кровотворення червоного кісткового мозку. Дослідним шляхом вдалося установити стимулюючу дію кормової добавки і ця дія показала, що в крові збільшується кількість еритроцитів та вміст гемоглобіну.

Найбільша ефективність відмічається при додаванні гумінових речовин у дозі 10 мг/кг маси. Отримані результати збігаються з результатами, які отримували інші дослідники (Griban & Pechenij, 2016; Dyachenko & Stepchenko, 2018).

За результатами дослідження та відсутності суттєвих змін у показниках білої крові ми зробили висновок, що кормова добавка гуміліду не чинить

токсичного впливу на організм тварин, і це збігається з даними, які отримували інші автори (Stepchenko et al., 2012).

За результатами досліджень було встановлено позитивний вплив кормової добавки на показники білкового обміну. В крові дослідних щурів відбувалося підвищення вмісту загального білку та альбумінів, відбувалося зменшення рівня креатиніну.

Узагальнюючи матеріали досліджень та дані, отримані іншими авторами, ми зробили висновки, що кормова добавка гумілід залежно від дозування має різноманітний вплив на окремі системи організму лабораторних тварин. Тобто кормова добавка гумілід при взаємодії з фізіологічними механізмами організму тварини приймає участь в активізації адаптивних можливостей самого організму у кількостях 5-20 мг діючої речовини на один кілограм маси тіла за рахунок впливу на стан еритропоезу та активізації ферментативної активності печінки. Механізми впливу інших концентрацій діючої речовини у кормовій добавці в раціоні тварин на функціональну активність печінки потребують більш детальних досліджень.

Пропозиції: за результатами проведеного дослідження відмічається позитивний вплив гуміліду у дозі 5-10 мг/кг на посилення активності біологічних систем організму щурів, тому рекомендовано продовжити дослідження для поглиблення знань з вивчення особливостей впливу біологічних добавок гумінової природи на функціональну активність організму, а також дослідити можливість використання кормових добавок у комплексі з іншими препаратами у дослідженні змін функціональної активності організму та печінки під впливом природних або штучно викликаних змін гомеостазу.

Також позитивний вплив буде мати використання гумінових речовин і для домашніх щурів задля збільшення активності біологічних систем та покращення реакції організму на дію несприятливих факторів зовнішнього середовища.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Войналович О. В. Охорона праці у ветеринарній медицині« навчальний підручник» / О. В. Войналович, Т. О. Білько, Є. І. Марчишина. – Київ: Центр учбової літератури, 2016. – 554 с.
2. Войналович О.В. Охорона праці // О.В. Войналович, Є.І. Марчишина – К.:«Центр учбової літератури», 2016 – 630с.
3. Вплив мікроелементів і гідрогумату на показники газоенергетичного та білково-мінерального обмінів у голштинської худоби в умовах Степу України: Автореф. дис... канд. вет. наук: 03.00.13 / В.Г. Єфімов ; Нац. аграр. ун-т. — К., 2006. — 20 с.: рис. — укр.
4. Грибан В.Г. Використання препаратів гумусової природи у поєднанні з мікроелементами для корекції обміну речовин у корів / В.Г. Грибан, В.Г. Єфімов, В.М. Ракитянський // Науковий вісник НАУ. – К., 2005. – Вип. 78. – С. 64–66.
5. Дяченко Л. М. Стан еритроцитарної системи у крові шурів на тлі застосування кормових добавок гумінової природи за впливу комбінованого стресу / Л. М. Дяченко, Л. М. Степченко // Наук.-техн. бюлетень НДЦ біобезпеки та екол. контролю ресупсів АПК. – 2018
6. Закон України Про загальнообов'язкове державне соціальне страхування. Верховна Рада України; Закон від 23.09.2010 № 1105-XIV (Редакція від 20.01.2018).
7. Законодавство України про охорону праці: Збірник нормативних документів: Т. 1-4. -К.: Основа, 1995.
8. Кодекс цивільного захисту України. Верховна Рада України; Кодекс від 02.10.2012 № 5403-VI.
9. Кожем'якін Ю.М. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Філоненко М.А., Сайфетдінова Г.А. – К.: Авіценна, 2008. – 155 с
10. Колішецька М.А. динаміка змін прооксидантної системи та антиоксидантної системи у легенях морських свинок у пізній період

- формування експериментальної бронхіальної астми // Медицина транспорту України. – 2013. – № 4. – С. 5-9.
11. Михайленко Є. О. (2015). Гематологічні та біохімічні показники крові курчат-бройлерів при введенні до їх раціону біологічно активної кормової добавки “Гумілід” з водою, Науково-технічний бюлетень НДЦ біобезпеки та екологічного контролю ресурсів АПК. 3, 4, 132–135 (in Ukrainian).
 12. Михайленко Є.О., Дьомшина О.О., Ушакова Г.О., Степченко Л.М. (2016). Ефективність антиоксидантної системи печінки бройлерів кросу Кобб-500 при впоюванні природними біологічно активними добавками на основі гумінових речовин, Вісник Державного аграрно-економічного університету, 4, 42, 120–125 (in Ukrainian).
 13. Овсієнко А.І. Ефективне використання меляси в сучасному агрегатному стані в годівлі дійних корів: міжвідомчий тематичний науковий збірник Корми і кормовиробництво / А.І. Овсієнко, М.Ф. Кулик, О.К. Стасюк, В.Д. Атаманюк. – К.: Аграрна наука, 2004. – № 54. – С. 173.
 14. Основи законодавства України про охорону здоров'я. Верховна Рада України; Закон від 19.11.1992 № 2801-XI. Редакція від 10.06.2018. 70
 15. Особа І.А. Особливості функціонування системи антиоксидантного захисту організму / І.А. Особа // Рибогосподарська наука України. – 2009. – № 1. – С. 133-139.
 16. Пухова Г.Г., Дружина Н.А., Степченко Л.М., Чеботарьов Є.Є. Вплив гумату натрію на тварин, опромінених смертельними дозами. Радіобіологія. 1987; 27 : 650–653.
 17. Согуйко Ю.Р., Кривко Ю.Я. Ультраструктурні особливості печінки щура в нормі та експериментальному цукровому діабеті на ранніх етапах його перебігу в динаміці // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2010. – № 4. – С. 12-19.
 18. Спосіб моделювання хронічного гепатиту С / В. Ю. Ніколенко, Ю. І. Ніколенко, О. Ю. Ніколенко; заявник та власник Донецький гос. мед. ун-т. – № u2006004614 заявл. 18.01.2006; набрано чинності 17.07.2006.

19. Шамелашвілі К.л. Супероксиддисмутаза та каталаза крові: активність ферментів в умовах оксидативного стресу / К.л. Шамелашвілі, І.В. леус, Т.І. Сергієнко, М.В. Горіла, Н.І. Семенко // Науковий журнал «ScienceRise». – 2015. – № 5(10). – С. 11-15.
20. Александрова Л. //., Назарова А. В. О трансформации гуминовых кислот в почве // Тез. докл. 6-ю Делегат, съезда Всесоюз. об-ва почвоведов. В 4 кн. Кн. 2. Тбилиси, 1981.
21. Баранченко В.А. Применение гидрогумата в процессе лечения телят с диспепсией / Баранченко В.А., Грибан В.Г., Касьян С.С. // Ветеринарні та зоотехнічні проблеми у Придніпровському регіоні. – Дніпропетровськ, 2006. – С. 88.
22. Бибииков Ф.А., Буланкин А.Л., Бескровный А.М. Биомос при желудочно-кишечных заболеваниях телят // Сельские зори. 2006. - № 8. - С.42-43.
23. Вериго Н.С. Изучение применения минеральной воды с оптимизированным содержанием гуминовых кислот при экспериментальной патологии печени. Новости медико-биологических наук. 2014; 1: 17—23.
24. Головенко Н.Я. Механизмы реакций метаболизма ксенобиотиков в биологических мембранах. — К., 2005;
25. Калабин Г.А., Каницкая Л.В., Кушнарев Д.Ф. Количественная спектроскопия ЯМР природного органического сырья и продуктов его переработки. М. : Химия, 2010. С. 1–407.
26. Кухар Е.В., Ермагамбет Б.Т., Нургалиев Н.У., Касенов З.М. Опыт использования отечественного препарата гуматов калия в качестве кормовой добавки // «Сейфуллинские чтения-14: молодежь, наука, инновации: цифровая виза - новый этап развития». – Астана: КАТУ им. С. Сейфуллина, 2018. – Т.І, часть 2. - с. 314-318.
27. Лебедева, Е. И. Гистологическая характеристика липофусцина в печени крыс при экспериментальном циррозе / Е. И. Лебедева // Изв. НАН Беларуси. Сер. мед. наук. – 2015. – № 2. – С. 41–46.

28. Лебедева, Е. И. Динамика структурно-функциональных нарушений в печени крыс при экспериментальном циррозе / Е. И. Лебедева // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 21–32.
29. Лебедева, Е. И. Метаболические изменения в печени животных при остром токсическом поражении / Е. И. Лебедева, В. Н. Грушин // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 69-й науч. сес. сотр. ун-та, Витебск, 29–30 янв. 2014 г. / Витеб. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. П. Дейкало (гл. ред.) [и др.]. – Витебск, 2014. – С. 219–220.
30. Лебедева, Е. И. Морфофункциональная характеристика печени белых крыс в норме / Е. И. Лебедева, О. Д. Мяделец, В. С. Прудников // Учен. зап. Витеб. ордена «Знак Почета» гос. акад. ветеринар. медицины. – 2015. – Т. 51, вып. 1, ч. 1. – С. 80–84.
31. Лебедева, Е. И. Сравнительная морфофункциональная характеристика печени белых крыс и человека при алкогольном циррозе / Е. И. Лебедева, О. Д. Мяделец // Новости мед.-биол. наук. – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 97–106.
32. Лебедева, Е. И. Экспериментальная модель токсического цирроза печени у белых крыс / Е. И. Лебедева, В. С. Прудников, О. Д. Мяделец // Учен. зап. Витеб. ордена «Знак Почета» гос. акад. ветеринар. медицины. – 2015. – Т. 51, вып. 1, ч. 1. – С. 84–88.
33. Наумова, Томсон А.Е., Овчинникова Т.Ф., Жмакова Н.А., Макарова Н.Л., Добрук Е.А., Пестис В.К. Новый биологически активный препарат «Хумосил» и его эффективность в рационах молочных коров // Международная конференция «Гуминовые вещества и фитогормоны в сельском хозяйстве». – Днепропетровск, 2010. – с. 30-33.
34. Орлов Д.С. Гумусовые кислоты почв и общая теория гумификации. – М.: Изд-во МГУ, 2010. – 325 с.
35. Панин Л.Е. Биохимические механизмы стресса/ Л.Е. Панин.- Сумы 2009.- 232 с.

- 36.Панин. Л. Е. Изменение активности ключевых ферментов углеводного обмена в субпопуляциях гепатоцитов и непаренхимных клетках печени при голодании/ Л. Е. Панин, И. Ф. Усынин// Материалы IV Всесоюз. конф. «Адаптация к климато-географическим условиям и первичная профилактика»-Львов, 2006-С. 83
- 37.Топурия Л.Ю., Топурия Г.М. Влияние препаратов природного происхождения на воспроизводительную способность и иммунный статус свиней // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2007. №5. С. 52–55.
- 38.Усынин И. Ф. Биохимический анализ Функциональной гетерогенности гепатоцитов: Автореферат. дис. канд. биол. наук/И. Ф. Усынин.- 2008.
- 39.Хроническая интоксикация животных, вызванная четыреххлористым углеродом, как модель для изучения морфофункционального состояния организма / Е. И. Лебедева, В. Н. Грушин, В. Н. Столярова, Е. Я. Рогозная // Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 65-й итог. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Витебск, 24–25 апр. 2013 г. / Витеб. гос. мед. ун-т ; редкол.: С. А. Сушков (пред.) [и др.]. – Витебск, 2013. – С. 251–253.
40. Экспериментальное моделирование токсического повреждения печени / А. Г. Скуратов [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2011. - № 4 (30). – С. 27-33.
- 41.Buchko, O.M., 2013. Free radical processes in the pig lets for the actions of humic additives. Anim. Biol. 15(1), 27–33.
- 42.Buchko, O.M., Maksimovic, I.Y., 2011. Link glutathione antioxidant protection of pigs under the influence of humic additives. Nature Anim. Biol. 13, 60–65.
- 43.Gebhardt, R. Zonal gene expression in murine liver: Are tumors helping us to solve the mystery?/ R.Gebhardt, E. Ueberham// Hepatology.-2006.-Vol.44.-P.512
- 44.Guder, W, G. Liver cell heterogeneity. The distribution of pyruvate kinase and phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) in the Jobule of fed and starved

- rats. W. G. Guder, U. Schmidt// *Z. Physiol. Chem.*-2005-Vol.357.-P.1793-1800.
45. Harashchuk, M. I., & Stepchenko, L. M. (2010). Vykorystannia humilidu dlia profilaktyky pisliavidluchnoho stresu u porosiat. *Naukovyi Visnyk Veteterenarnoy Medicyny*, 6, 51–54. [In Ukrainian].
46. Hseu YC, Wang SY, Chen HY, Lu FJ, Gau RJ, Chang WC, Liu TZ, Yang HL Гумінова кислота індукує утворення оксиду азоту в ендотеліальних клітинах пупкової вени людини: Стимуляція синтази оксиду азоту під час пошкодження клітин. *Вільний Радик. біол. мед.* 2007; 32 :619–629. DOI: 10.1016/S0891-5849(02)00752-9.
47. Schmucker. B. L. Stereological analysis of hepatic fine structure in the Fischer 344 rat/ B.I . Schmucker, J. S. Mooney, A.L. Jones// *J. Cell Biol.*-2007-Vol.78-P. 319-337.
48. Shirakami, Y., Lee, S.A., Clugston, R.D., Blaner, W.S., 2012. Hepatic metabolism of retinoids and disease associations. *Biochim. Biophys. Acta* 1821, 124–136.
49. Stepchenko L. Condition of erythrocyte antioxidant laying hens for the actions of humic substances / L. Stepchenko, M. Skorik // *Technical bulletin Scientific Institute of Animal Biology and State research control in stitute of veterinary preparations and feed additives.* – 2006. – Vol. 7, № 3, 4. – С. 137–143.
50. Stepchenko, L. M. & Skorik, M. V. (2006). Stan systemy antyoksydantnogo zahystu erytrocytiv kurej-nesuchek za dii' guminovyh rehovyn [System status of erythrocyte antioxidant protection of laying hens under the influence of humic substance]. *Scientific Bulletin of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnology S. Z. Gzhytsky*, 7(3–4), 137–143 (in Ukrainian).
51. Zhurakivska OYa, Bodnarchuk YuV, Pertsovyh VM, Kulynych HB, Miesoiedova VA. Morphofunctional changes in the liver of 24-month-old rats in the early stages of experimental diabetes mellitus development. *Word of medicine and biology.* 2018; 3(65): 152–6.
52. Bondarchuyk Y. V. Peculiarities of Structural Rehabilitation of the parenchyma livers of 12- and 24-month-old eyes in early terms of development

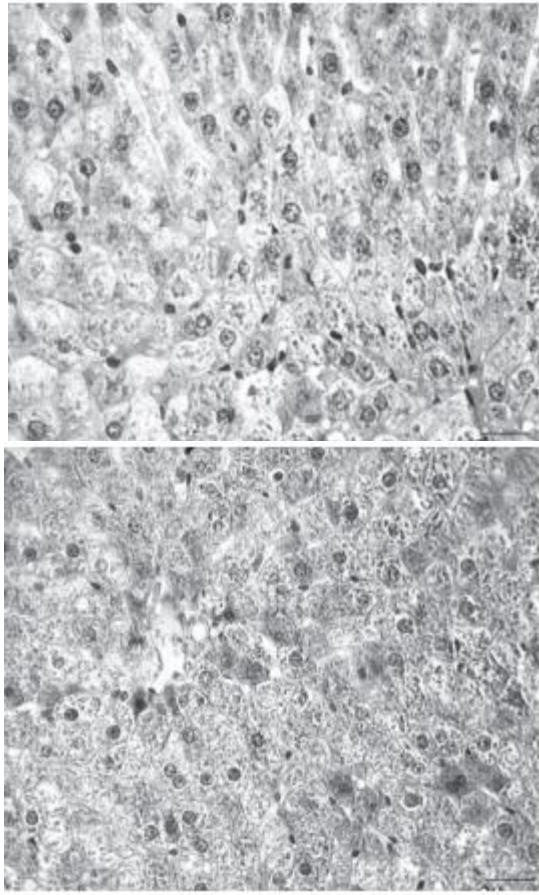
- experimental circulatory diabetes. Abstracts of sciences.-pract. conf. Morphofunctional features of the nervous and cardiovascular systems in norms, experiments and pathologies: Sciences. practical conf. from international fate. (10-11 жовт. 2013, м. Івано-Франківськ). Івано-Франківськ, 2013: 36–8.
53. Visser S.A. Effect of humic substances on mitochondrial respiration and oxidative phosphorylation/ S.A. Visser// Sci. Total Environ. – 2008. – Vol. 62. – P. 347-354.
54. Wilson. J.W. Hepatic structure in relation to function/ J.W. Wilson//Liver function, a symposium on approaches to the quantitative description of the liver function-Washington, DC: Arner, Inst. Biol. Sci.,2009-P. 175-197.
55. Zhu, H., Jia, Z., Misra, H., Li, Y.R., 2012. Oxidative stress and redox signaling mechanisms of alcoholic liver disease: Updated experimental and clinical evidence. J. Dig. Dis. 13(3), 133–142.
56. Никитин В. Н. Атлас клеток крови сельскохозяйственных и лабораторных животных. М.: Госиздат сельскохозяйственной литературы 2001. с. 118.
57. Справочник. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных / Т. В. Абрашова, Я. А. Гущин, М. А. Ковалева, А. В. Рыбакова и др; Под редакцией В. Г. Макарова.: Изд-во «Лема», 2013. 116 с.
58. Mazzachi B.C., Peake M.J., Ehrhardt V. Reference range and method comparison studies for enzymatic and Jaff creatinine assays in plasma and serum and early morning urine. Clinical laboratory. 2000, 46 (1–2): 53–5.
59. Burtis C.A., Ashwood E.R., Bruns D.E. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics 4th Edition. MO: Elsevier Saunders, 2005: 2448 p. DOI: 10.1373/ clinchem.2005.062638

ДОДАТКИ



Мал 1. Центральний вхід до КДЦ

Мал 2. Прилад для цитологічних та гістологічних методик
HMS70



Мал. 3 Мікрофотографії печінки щурів контрольної групи



Мал 4. Гематологічний аналізатор MicroCC-20Plus (США)



Мал. 5. Біохімічний автоматичний аналізатор ChemWell2910 (США)



Мал 6. Біохімічний аналізатор Humalyzer Junior (Фінляндія)



Мал 7. Портативний біохімічний аналізатор Samsung PT 10V (Корея)



Мал 8. Бінокулярний мікроскоп Leica DM500 з модульною цифровою камерою Leica ICC50 E



Мал 9. Бінокулярний мікроскоп MicroMed.

