

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ АГРАРНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ІНСТИТУТ БІОЛОГІЇ ТВАРИН

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

ЮЗЬВЯК МАР'ЯН ОСИПОВИЧ

УДК 636.92:591.111:612.593:620.3:547.477.1:546.47

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ВПЛИВ НАНОЦИТРАТІВ Zn, Ge I Se НА БІОХІМІЧНИЙ ПРОФІЛЬ КРОВІ  
КРОЛІВ ЗА НОРМИ І ТЕПЛОВОГО СТРЕСУ**

СПЕЦІАЛЬНІСТЬ 091 – «БІОЛОГІЯ»

ГАЛУЗЬ ЗНАНЬ 09 – «БІОЛОГІЯ»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

\_\_\_\_\_ Мар'ян ЮЗЬВЯК

Наукові керівники: Ярослав ЛЕСИК, доктор ветеринарних наук, професор

Юрій САЛИГА, доктор біологічних наук, професор, член-кореспондент НААН

## АНОТАЦІЯ

**Юзьвяк М. О. Вплив наночитратів Zn, Ge і Se на біохімічний профіль крові кролів за норми і теплового стресу.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії 091 – «Біологія» (09 – «Біологія»). Інститут біології тварин НААН, Львів, 2026.

Дисертаційна робота присвячена дослідженню біохімічних показників крові кролів після відлучення за умов різного рівня теплового стресу і використання наночитратів Zn, Ge і Se для пом'якшення його негативного впливу.

У вступній частині роботи обґрунтовано актуальність теми дисертації, зв'язок з програмою наукових досліджень, сформульовано мету і завдання, об'єкт, предмет та описано застосовані експериментальні методи.

У першому розділі «Огляд літератури» наведено ґрунтовний аналіз вітчизняної та зарубіжної наукової літератури за напрямом дослідження, зокрема розкриті питання біологічних особливостей організму кролів та впливу теплового стресу на їхні зміни, показано фізіологічне значення Цинку, Селену та Германію у живленні кролів та застосування методів нанотехнології у сучасному тваринництві.

У другому розділі «Умови, матеріали та методика проведення досліджень» розкрито особливості виконання експериментів, описано фізичні характеристики наночастинок Zn, Ge і Se, схему та основні методики дослідження, які застосували для виконання поставлених задач у дисертаційній роботі.

У третьому розділі «Результати власних досліджень» проаналізовано вплив наночастинок Zn, Ge і Se цитрату на морфологічні та біохімічні показники крові за норми та помірного (27,8 – 28,9 °C) й сильного (28,9 – 30 °C) теплового стресу, обґрунтовано найефективнішу сполуку для пом'якшення негативної дії високих температур довкілля на організм кролів.

Для досягнення поставленої мети було проведено дві серії досліджень за випоювання молодняку кролів наночитратів Zn, Ge і Se, в умовах сильного та помірного теплового стресу. Встановлено, що за умов **помірного теплового стресу** випоювання цинку цитрату (12 мг/кг маси тіла) в крові кролів підвищило кількість еритроцитів (22,2 %,  $p < 0,01$ ), концентрацію гемоглобіну (16,3 %,  $p < 0,01$ ),

гематокриту (27,3 %,  $p < 0,01$ ), середню концентрацію гемоглобіну в еритроциті (5,11 %,  $p < 0,01$ ), загальну кількість моноцитів (23,5 %,  $p < 0,05$ ), абсолютний та відносний вміст гранулоцитів (30 і 13,5 %,  $p < 0,05$ ) та зменшило кількість лейкоцитів та лімфоцитів (9,01 і 11,3 %,  $p < 0,05$ ) впродовж 29 діб експерименту. Додаткове уведення селену цитрату (60 мкг/кг маси тіла) підвищило у крові кількість еритроцитів (20,2 %,  $p < 0,05$ ), концентрацію гемоглобіну (28,5 %,  $p < 0,001$ ), гематокриту (20,7 %,  $p < 0,05$ ), відносний вміст гранулоцитів (17,1 %,  $p < 0,01$ ), середню концентрацію гемоглобіну в еритроциті (4,42 і 6,19 %,  $p < 0,05 - 0,001$ ) та знизило рівень кількості лейкоцитів (7,95 %,  $p < 0,05$ ) та лімфоцитів (12,5 %,  $p < 0,05$ ) на 29 добу дослідження. Випоювання германію цитрату (12,5 мкг/кг маси тіла) менше вплинуло на параметри крові кролів за умов теплового стресу з підвищенням концентрації гемоглобіну (21,9 %,  $p < 0,001$ ), абсолютного вмісту гранулоцитів (66,3 %,  $p < 0,001$ ), відносного вмісту гранулоцитів (41,1 %,  $p < 0,001$ ) на 29 добу експерименту.

Вірогідні зміни біохімічних показників крові кролів на 14 і 29 добу дослідного періоду за додаткового уведення цинку цитрату та селену цитрату характеризувалися зменшенням активності АСТ (35,0 і 22,1 %,  $p < 0,001$ ) та (15,2 і 13,6 %,  $p < 0,01$ ), АЛТ (16,6 і 12,4 %,  $p < 0,001 - 0,01$ ) та (10,8 і 10,5 %,  $p < 0,01 - 0,05$ ), вмісту холестеролу (27,7 і 22,2 %,  $p < 0,01$ ) та (20,3 і 16,6 %,  $p < 0,05$ ). За випоювання селену цитрату зменшився рівень креатиніну (7,5 і 7,3 %,  $p < 0,05$ ), сечовини (19,9 і 17,7 %,  $p < 0,01$ ) протягом експерименту та збільшився вміст неорганічного фосфору (21,3 %,  $p < 0,05$ ) на 29 добу дослідження. Додавання германію цитрату зумовило зниження вмісту сечовини (19,9 і 20,3 %,  $p < 0,001 - 0,01$ ) відповідно на 14 і 29 добу.

Випоювання цинку цитрату в кількості 12 мг Zn/кг маси тіла позначилося нижчим рівнем ГПЛ (71,7 і 51,5 %,  $p < 0,001$ ) на кінець експерименту та селену цитрату в дозі 60 мкг Se/кг маси тіла, (63,0 %,  $p < 0,001$ ) на 14 добу дослідження. Вміст ТБК- активних продуктів (22,3 і 24,7 %,  $p < 0,01 - 0,001$ ) на 14 добу у плазмі за додавання наночастинок цинку і селену цитрату. Вищою активність СОД (59,5 %,  $p < 0,01$ ) була на 29 добу за випоювання цинку цитрату. Додавання наночастинок цинку і селену цитратів зумовило підвищення КАТ (34,7 і 38,1 %,  $p < 0,01$ ) та (24,6 і

28,3 %,  $p < 0,05$ ), ВГ (44,0 і 66,5 %,  $p < 0,01 - 0,001$ ) і (66,0 і 43,7 %,  $p < 0,001 - 0,01$ ) та селену цитрату відносно ГП (53,1 і 58,2 %,  $p < 0,001$ ) у еритроцитах крові на кінець експерименту порівняно з контрольною групою. Вплив германію цитрату з розрахунку 12,5 мкг Ge/кг маси тіла за умов помірного теплового стресу порівняно з іншими застосованими сполуками наночастинок, мав виражений вплив у плазмі крові кролів на 14 добу зниженням (19,4 %,  $p < 0,01$ ) рівня ТБК-активних продуктів.

У результаті проведеного дослідження встановлено, що випоювання кролям наночастинок цинку цитрату призвело до значних змін у ліпідному профілі плазми крові. Зафіксовано зниження рівня естерифікованого холестеролу (21,1 і 13,5 %  $p < 0,001$ ) на 14 і 29 добу і вільного холестеролу (19,0 %,  $p < 0,001$ ) на 14 добу дослідження. Водночас спостерігали підвищення концентрації моно- і диацилгліцеролів (24,4 %,  $p < 0,001$ ) на 14 добу та фосфоліпідів (16,9 і 8,3 %,  $p < 0,001 - 0,01$ ) впродовж усього дослідження. Додавання селену цитрату зменшило рівень вільного холестеролу (20,8 %,  $p < 0,001$ ) і ТАГ на 14 добу (9,9 %,  $p < 0,01$ ) та естерифікованого холестеролу (19,1 і 14,1 %,  $p < 0,001$ ) на 14 та 29 добу. Проте, підвищився рівень фосфоліпідів (23,3 і 10,7 %,  $p < 0,001 - 0,01$ ) протягом дослідного періоду та моно- і диацилгліцеролів (26,3 %,  $p < 0,001$ ) на 29 добу. Випоювання кролям германію цитрату зумовило збільшення рівня загальних ліпідів (16,87 %,  $p < 0,05$ ) на завершальному етапі експерименту та фосфоліпідів (14,2 і 10,7 %  $p < 0,01$ ) на 14 та 29 добу, зниженням естерифікованого холестеролу (8,4 і 23,4 %,  $p < 0,05 - 0,001$ ) протягом експерименту, ТАГ (11,5 %,  $p < 0,01$ ) та вільного холестеролу (19,0 %,  $p < 0,001$ ) на 14 добу.

Додавання до раціону кролів цитрату цинку зменшило рівень лізофосфатидилхоліну (19,0 і 17,5 %,  $p < 0,001 - 0,01$ ) та сфінгомієліну (26,0 і 35,4 %,  $p < 0,001$ ) протягом усього періоду досліджень. Встановлено збільшення рівня фосфатидилінозитулу (25,7 %,  $p < 0,01$ ), фосфатидилетаноламіну (25,2 %,  $p < 0,05$ ), фосфатидної кислоти (33,8 %,  $p < 0,001$ ) на 14 добу та фосфатидилхоліну (10,9 %,  $p < 0,05$ ) на 29 добу експерименту. Випоювання селену цитрату зумовило зниження рівня лізофосфатидилхоліну (на 41,5 і 20,6 %,  $p < 0,001$ ) в дослідний період та сфінгомієліну (17,9 %,  $p < 0,01$ ) на 29 добу. Виявлено підвищення

фосфатидилінозиту (39,9 %,  $p < 0,001$ ), фосфатидної кислоти (24,4 %,  $p < 0,01$ ) на 14 добу та фосфатидилхоліну (30,0 і 45,3 %,  $p < 0,001$ ) впродовж дослідного періоду. Вплив германію цитрату зменшило рівень лізофосфатидилхоліну (55,8 %,  $p < 0,001$ ) на 14 добу та сфінгомієліну (30,5 %,  $p < 0,001$ ) на 29 добу. Водночас спостерігали підвищення рівня фосфатидилінозиту (41,2 %,  $p < 0,01$ ), фосфатидної кислоти (26,5 %,  $p < 0,001$ ) на першому етапі дослідження та фосфатидилхоліну (32,7 і 42,8 %,  $p < 0,001$ ) впродовж дослідного періоду.

В умовах **сильного теплового стресу** додавання до води цинку та селену цитратів впродовж 29 діб, відзначилося збільшенням вмісту загальної кількості еритроцитів (16,4 і 13,6 %,  $p < 0,05$ ) та (19,9 і 14,5 %,  $p < 0,01$ ), концентрації гемоглобіну (20,8 і 21,6 %,  $p < 0,001$ ) та (11,1 і 12,5 %,  $p < 0,01$ ), гематокриту (24,1 та 15,7 % та 21,1 і 16,5 %,  $p < 0,01$ ), середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті (10,5 і 9,0 % та 6,4 і 9,8 %,  $p < 0,05 - 0,01$ ), загальну кількість моноцитів (14,8 і 21,3 % та 17,0 і 18,3 %,  $p < 0,05 - 0,01$ ) та середнього об'єму тромбоцитів (11,6 і 14,6 %  $p < 0,05$ ) за вживання селену цитрату. Зниженням кількості лімфоцитів (25,9 і 27,3 % та 20,4 і 21,7 %,  $p < 0,05 - 0,01$ ), лейкоцитів (13,1 і 8,3 % та 11,2 і 10,4 %,  $p < 0,05 - 0,01$ ) порівняно з контролем. Показники загальної кількості тромбоцитів позначилось зменшенням (29,5 %,  $p < 0,05$ ), за вживання селену цитрату на 29 добу дослідження. За вживання германію цитрату виявлено дещо меншими змінами параметрів червоної крові за винятком підвищення рівня еритроцитів (15,3 %,  $p < 0,05$ ), гематокриту (18,6 %,  $p < 0,05$ ) на 14 добу, збільшення гемоглобіну (19,5 і 9,7 %,  $p < 0,001 - 0,05$ ), середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті (10,4 і 7,2 %,  $p < 0,05 - 0,01$ ) та зниження лейкоцитів (11,4 і 9,3 %,  $p < 0,05$ ) і лімфоцитів (29,0 і 16,0 %,  $p < 0,05$ ) впродовж 29 діб експерименту.

Додавання до раціону кролів наночастинок цинку, селену цитратів за умов сильного теплового стресу сприяло підвищенню частоти дихання на 11,5 % ( $p < 0,05$ ), 16,4 % ( $p < 0,01$ ) на 29 добу дослідження. Найменше зниження ректальної температури на 0,8 °C було зафіксовано на 14 добу експерименту при вживанні цинку цитрату. Водночас вплив германію цитрату в кількості 12,5 мкг/кг маси тіла кролів не виявив вірогідних змін і спостерігали лише на рівні тенденції

підвищенням частоти дихання, частоти серцевих скорочень, температури вуха кролів і зниженням ректальної температури.

Біохімічні показники за впоювання кролям цинку цитрату позначилося у крові нижчим рівнем креатиніну (на 7,5 %,  $p < 0,05$ ), зниженням активності АСТ (16,9 %,  $p < 0,01$ ), АЛТ (23,5 %,  $p < 0,05$ ) та зниженням вмісту холестеролу (27,3 %,  $p < 0,001$ ) на 29 добу дослідження. Застосування у раціоні тварин селену цитрату призвело у крові до підвищення вмісту альбуміну (14,6 %,  $p < 0,05$ ), нижчого рівня креатиніну (7,4 %,  $p < 0,05$ ), зниження активності АСТ (13,0 %,  $p < 0,01$ ) і АЛТ (18,5 %,  $p < 0,05$ ) та нижчим вмістом холестеролу (17,8 %,  $p < 0,01$ ) на завершальному етапі дослідження. Додавання до води германію цитрату характеризувалося зниженням вмісту холестеролу (15,4 %,  $p < 0,05$ ) на 29 добу експерименту.

Дослідження продуктів переоксидного окиснення у плазмі крові кролів встановлено, що застосування наночастинок цинку та селену цитратів вплинуло позитивним змінам функціонування системи антиоксидантного захисту організму кролів: знижує вміст ГПЛ (42,5 і 37,0 %,  $p < 0,001$ ) та (34,7 і 27,6 %,  $p < 0,001$ ) на 14 і 29 добу; підвищується активність СОД (66,7 %,  $p < 0,01$ ) та (46,6 %,  $p < 0,05$ ) та КАТ (32,6 і 26,3 %,  $p < 0,05$ ) на 29 добу експерименту; збільшується вірогідний вміст ВГ (72,5 і 80 %,  $p < 0,01$ ) і (58,3 і 79,1 %,  $p < 0,001$ ) на 14 та 29 добу та ГП за впоювання селену цитрату (73,0 %,  $p < 0,001$  та 63,2 %,  $p < 0,01$ ) у крові тварин на 14 та 29 добу дослідження. Вплив германію цитрату відзначився менше вираженим впливом, за умов сильного теплового стресу, що може вказувати про опосередкований вплив на антиоксидантну систему організму кролів.

У результаті проведення дослідження показників ліпідного обміну встановлено, що за впоювання наночастинок германію цитрату на 14 добу підвищився рівень загальних ліпідів (58,6 %,  $p < 0,001$ ). На 29 добу дослідження встановлено зниження рівня ТАГ (35,1 %,  $p < 0,05$ ) та підвищення НЕЖК (79,2 %,  $p < 0,01$ ) за додавання цинку цитрату до раціону кролів за сильного теплового стресу. Вірогідних змін, щодо показників класів фосфоліпідів в умовах сильного теплового стресу за впоювання наночастинок цинку, селену та германію цитратів не встановлено.

Випоювання кролям I дослідної групи цинку цитрату з розрахунку 12 мг/кг маси тіла, позначилося вірогідними змінами мінеральних речовин у тканинах організму. Зокрема, у тканинах печінки, нирок та шерсті підвищився вміст Zn відповідно на 27,9 % ( $p < 0,05$ ); 26,7 % ( $p < 0,01$ ) та 26,4 % ( $p < 0,05$ ), що може вказувати про високу біодоступність цього елемента у органічній формі наночастинок. Підвищило рівень Se в тканинах печінки на 24,0 % ( $p < 0,05$ ), стосовно контролю. Встановлено збільшення Ge у волосяному покриві кролів на 35,6 % ( $p < 0,01$ ), за випоювання цинку цитрату, що можливо вказує про акумулювання та виведення цього мікроелемента до шерсті кролів.

Додавання до раціону II дослідної групи селену цитрату в кількості 60 мкг/кг маси тіла зумовило вірогідне зростання вмісту Se в тканинах організму кролів, порівняно з контрольною групою. Зокрема, рівень цього мікроелемента збільшувався у крові – 50,7 % ( $p < 0,001$ ), печінці – 24,1 % ( $p < 0,001$ ), нирках – 28,6 % ( $p < 0,001$ ), м'язах – 31,6 % ( $p < 0,001$ ) та шерсті – 34,9 % ( $p < 0,001$ ). Підвищило рівень Zn в тканинах печінки на 12,7 % ( $p < 0,05$ ), нирках – 18,1 % ( $p < 0,05$ ), в м'язовій тканині – 19,7 % ( $p < 0,001$ ) та вміст Ge у м'язах на 12,5 % ( $p < 0,001$ ) та шерсті – 19,8 % ( $p < 0,01$ ).

Випоювання кролям III дослідної германію цитрату з розрахунку 12,5 мг/кг маси тіла, позначилось вірогідним збільшенням Ge в крові, печінці та шерсті кролів на 46,2 % ( $p < 0,01$ ), 16,1 % ( $p < 0,01$ ) і 14,8 % ( $p < 0,05$ ). Вміст Zn в печінці, нирках і шерсті підвищився на 24,6; 26,2 та 25,2 % ( $p < 0,001$ ), а Se в м'язовій тканині та шерсті відповідно на 17,6 % ( $p < 0,05$ ) і 30,0 % ( $p < 0,001$ ). Отримані результати додавання цинку, селену і германію цитратів до раціон кролів вказують про підвищення рівня мікроелементів Zn, Se та Ge в різних органах та тканинах, що впливає на покращення мінерального обміну в організмі тварин та зумовлює стійкість їхнього організму до умов теплового стресу.

Відзначено вірогідні зміни за випоювання селену та германію цитратів, підвищенням вмісту Fe в м'язовій тканині кролів на 74,5 та 81,4 % ( $p < 0,001$ ) стосовно контрольної групи. Дослідженням виявлено вірогідне збільшення Mn в м'язовій тканині на 43,1 % ( $p < 0,01$ ) за випоювання цинку цитрату. Встановлено, що

випоювання селену цитрату, зумовило збільшення Mn на 65,6 % ( $p < 0,001$ ) в крові і на 33,6 % ( $p < 0,05$ ) в м'язовій тканині. Випоювання германію цитрату зумовило збільшення концентрації мікроелементу Mn в печінці на 36,1 % ( $p < 0,05$ ) відносно контрольної групи.

Додавання до раціону кролів цинку цитрату підвищує концентрацію Cu в тканинах печінки на 45,2 % ( $p < 0,05$ ), що можливо вказує на депонування Cu в печінці за умов підвищених температур довкілля. Випоювання наночастинок селену та германію цитратів зменшує кількість Co в крові на 19,1 % ( $p < 0,001$ ) та 17,5 % ( $p < 0,01$ ) відповідно. Додавання германію цитрату знижувало вміст Co в нирках на 15,4 % ( $p < 0,05$ ). При цьому у шерсті кролів рівень Co відповідно збільшився у I, II і III групі на 24,3; 23,3 % ( $p < 0,05$ ) та 33,1 % ( $p < 0,01$ ) за випоювання цинку, селену та германію цитратів.

Дослідження тканин організму кролів встановлено, що випоювання селену цитрату підвищило рівень Ni у шерсть кролів на 62,7 % ( $p < 0,01$ ). Вірогідні зміни виявлено при додаванні германію цитрату, що знижує вміст Ni у тканинах печінки на 32,0 % ( $p < 0,05$ ) та підвищує у шерсті кролів на 88,2 % ( $p < 0,001$ ) стосовно контролю.

Показники концентрації Cd в шерсті кролів вірогідно підвищились на 94,1 та 58,8 % ( $p < 0,001 - 0,05$ ) при випоюванні селену та германію цитратів.

У роботі досліджено біологічну дію наносполук мікроелементів порівняно з традиційними неорганічними солями. Обґрунтовано їх переваги, зокрема підвищену біодоступність, антиоксидантну активність та здатність поліпшувати гематологічні показники, імунний статус і продуктивність тварин. Використання наноформ мікроелементів розглядається як перспективний напрям оптимізації мінерального живлення та підвищення адаптаційних можливостей організму в умовах впливу стресових чинників.

Таким чином, результати дослідження вказують на позитивний вплив наночастинок цинку, селену та германію цитратів за умов помірного та сильного теплового стресу. Найбільш виражений вплив встановлено за випоювання наночастинок цинку та селену цитратів, що позначилось покращенням

гематологічних та біохімічних показників, активацією антиоксидантного захисту, ліпідного, фосфоліпідного і мінерального обміну. Вплив германію цитрату мав менш виражену дію на біохімічних показників крові кролів за умов різного рівня теплового стресу, що можливо пов'язано з його опосередкованим впливом та метаболізмом в організмі кролів.

**Ключові слова:** кролі, тепловий стрес, мікроклімат, температурно-вологісний індекс, наночастинки, цинк цитрат, селен цитрат, германій цитрат, гематологічні та біохімічні параметри, антиоксидантна система, ліпіди, фосфоліпіди, клінічні показники, мінеральні елементи.

## ABSTRACT

**Yuzviak M. O. The effect of Zn, Ge, and Se nanocitrates on the biochemical profile of rabbit blood under normal conditions and heat stress.**

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy 091 – «Biology» (09 – «Biology»). Institute of Animal Biology of the National Academy of Agrarian Sciences, Lviv, 2026.

The dissertation is devoted to the study of biochemical indicators in rabbit blood after weaning under varying levels of heat stress and the use of Zn, Ge, and Se nanocitrates to mitigate their adverse effects.

The introductory part of the work substantiates the relevance of the dissertation topic, its connection with the scientific research program, formulates the goal and objectives, the object and subject, and describes the experimental methods used.

The first chapter, «Literature Review», provides a thorough analysis of domestic and international scientific literature in the field of research, particularly highlighting the biological characteristics of rabbits and the impact of heat stress on their physiological responses. It highlights the physiological significance of zinc, selenium, and germanium in rabbit nutrition, as well as the application of nanotechnology methods in modern animal husbandry.

The second chapter, «Conditions, Materials, and Research Methods», reveals the specifics of conducting experiments, describes the physical characteristics of Zn, Ge, and Se nanoparticles, and outlines the scheme and basic research methods used to accomplish the tasks set in the dissertation.

The third section, «Results of our own research», analyzes the effect of Zn, Ge, and Se citrate nanoparticles on morphological and biochemical blood parameters under normal conditions and under moderate (27.8–28.9 °C) and severe (28.9–30 °C) heat stress, and substantiates the most effective compound for mitigating the negative effects of high ambient temperatures on the rabbit organism.

To achieve this goal, two series of studies were conducted on the feeding of young rabbits with Zn, Ge, and Se nanocitrates under conditions of severe and moderate heat stress. It was found that under conditions of moderate heat stress, feeding zinc citrate (12 mg/kg body weight) increased the number of erythrocytes (22.2%,  $p < 0.01$ ), hemoglobin

concentration (16.3 %,  $p<0.01$ ), hematocrit (27.3 %,  $p<0.01$ ), average hemoglobin concentration in erythrocytes (5.11 %,  $p<0.01$ ), total number of monocytes (23.5 %,  $p<0.05$ ), absolute and relative granulocyte content (30 and 13.5 %,  $p<0.05$ ) and decreased the number of leukocytes and lymphocytes (9.01 and 11.3 %,  $p<0.05$ ) during the 29 days of the experiment. Additional administration of selenium citrate (60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  body weight) increased the number of erythrocytes in the blood (20.2 %,  $p<0.05$ ), hemoglobin concentration (28.5 %,  $p<0.001$ ), hematocrit (20.7 %,  $p<0.05$ ), relative granulocyte content (17.1 %,  $p<0.01$ ), the average hemoglobin concentration in erythrocytes (4.42 and 6.19 %,  $p<0.05$ – $0.001$ ) and decreased the number of leukocytes (7.95 %,  $p<0.05$ ) and lymphocytes (12.5 %,  $p<0.05$ ) on day 29 of the study. The administration of germanium citrate (12.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  body weight) had less effect on the blood parameters of rabbits under heat stress conditions, with an increase in hemoglobin concentration (21.9 %,  $p<0.001$ ), absolute granulocyte content (66.3 %,  $p<0.001$ ), and relative granulocyte content (41.1 %,  $p<0.001$ ) on day 29 of the experiment.

Significant changes in the biochemical parameters of rabbit blood on days 14 and 29 of the experimental period with the additional administration of zinc citrate and selenium citrate were characterized by a decrease in AST activity (35.0 and 22.1 %,  $p<0.001$ ) and (15.2 and 13.6 %,  $p<0.01$ ), ALT (16.6 and 12.4 %,  $p<0.001$  – 0.01) and (10.8 and 10.5 %,  $p<0.01$  – 0.05), cholesterol content (27.7 and 22.2 %,  $p<0.01$ ) and (20.3 and 16.6 %,  $p<0.05$ ). After drinking selenium citrate, creatinine levels decreased (7.5 and 7.3 %,  $p<0.05$ ), urea (19.9 and 17.7 %,  $p<0.01$ ) during the experiment, and the content of inorganic phosphorus increased (21.3 %,  $p<0.05$ ) on the 29th day of the study. The addition of germanium citrate led to a decrease in urea content (19.9 and 20.3 %,  $p<0.001$  – 0.01) on days 14 and 29, respectively.

The administration of zinc citrate at a dose of 12 mg Zn/kg body weight resulted in lower LHP levels (71.7 and 51.5 %,  $p<0.001$ ) at the end of the experiment, and selenium citrate at a dose of 60  $\mu\text{g}$  Se/kg body weight (63.0 %,  $p<0.001$ ) on day 14 of the study. The content of TBA-active products (22.3 and 24.7 %,  $p<0.01$ – 0.001) on day 14 in plasma with the addition of zinc nanoparticles and selenium citrate. Higher SOD activity (59.5 %,  $p<0.01$ ) was observed on day 29 after zinc citrate administration. The addition of zinc and

selenium citrate nanoparticles led to an increase in CAT (34.7 and 38.1 %,  $p < 0.01$ ) and (24.6 and 28.3 %,  $p < 0.05$ ), GSH (44.0 and 66.5 %,  $p < 0.01 - 0.001$ ) and (66.0 and 43.7 %,  $p < 0.001 - 0.01$ ) and selenium citrate relative to GPx (53.1 and 58.2 %,  $p < 0.001$ ) in blood erythrocytes at the end of the experiment compared to the control group. The effect of germanium citrate at a dose of 12.5  $\mu\text{g Ge/kg}$  body weight under conditions of moderate heat stress, compared with other nanoparticle compounds used, had a pronounced effect in rabbit blood plasma on day 14, reducing (19.4 %,  $p < 0.01$ ) in the level of TBA-active products.

The study found that feeding rabbits zinc citrate nanoparticles led to significant changes in their blood plasma lipid profile. A decrease in the level of esterified cholesterol (21.1 % and 13.5 %,  $p < 0.001$ ) on days 14 and 29 and free cholesterol (19.0 %,  $p < 0.001$ ) on day 14 of the study was recorded. At the same time, an increase in the concentration of mono- and diacylglycerols (24.4 %,  $p < 0.001$ ) on day 14 and phospholipids (16.9 % and 8.3 %,  $p < 0.001 - 0.01$ ) throughout the study was observed. The addition of selenium citrate reduced the level of free cholesterol (20.8 %,  $p < 0.001$ ) and TAG on day 14 (9.9 %,  $p < 0.01$ ) and esterified cholesterol (19.1 % and 14.1 %,  $p < 0.001$ ) on days 14 and 29. However, the level of phospholipids increased (23.3 and 10.7 %,  $p < 0.001 - 0.01$ ) during the study period, and mono- and diacylglycerols (26.3 %,  $p < 0.001$ ) on day 29. Feeding rabbits germanium citrate led to an increase in total lipids (16.87 %,  $p < 0.05$ ) at the final stage of the experiment and phospholipids (14.2 and 10.7 %,  $p < 0.01$ ) on days 14 and 29, a decrease in esterified cholesterol (by 8.4 and 23.4 %,  $p < 0.05 - 0.001$ ) during the experiment, TAG (11.5 %,  $p < 0.01$ ) and free cholesterol (19.0 %,  $p < 0.001$ ) on day 14.

Adding zinc citrate to the rabbits' diet reduced the levels of lysophosphatidylcholine (19.0 and 17.5 %,  $p < 0.001 - 0.01$ ) and sphingomyelin (26.0 and 35.4 %,  $p < 0.001$ ) throughout the study period. An increase in phosphatidylinositol (25.7 %,  $p < 0.01$ ), phosphatidylethanolamine (25.2 %,  $p < 0.05$ ), phosphatidic acid (33.8 %,  $p < 0.001$ ) on day 14, and phosphatidylcholine (10.9 %,  $p < 0.05$ ) on day 29 of the experiment. Selenium citrate supplementation led to decreases in lysophosphatidylcholine (41.5 % and 20.6 %,  $p < 0.001$ ) during the study period and in sphingomyelin (17.9 %,  $p < 0.01$ ) on day 29. An increase in phosphatidylinositol (39.9 %,  $p < 0.001$ ), phosphatidic acid (24.4 %,  $p < 0.01$ ) on

day 14, and phosphatidylcholine (30.0 % and 45.3 %,  $p<0.001$ ) during the study period. The effect of germanium citrate reduced the level of lysophosphatidylcholine (55.8 %,  $p<0.001$ ) on day 14 and sphingomyelin (30.5 %,  $p<0.001$ ) on day 29. At the same time, an increase in phosphatidylinositol (41.2 %,  $p<0.01$ ), phosphatidic acid (26.5 %,  $p<0.001$ ) in the first stage of the study, and phosphatidylcholine (32.7 % and 42.8 %,  $p<0.001$ ) during the study period.

Under conditions of severe heat stress, the addition of zinc and selenium citrates to water for 29 days resulted in an increase in the total number of erythrocytes (16.4 and 13.6 %,  $p<0.05$ ) and (19.9 and 14.5%,  $p<0.01$ ), hemoglobin concentration (20.8 and 21.6 %,  $p<0.001$ ) and (11.1 and 12.5 %,  $p<0.01$ ), hematocrit (24.1 and 15.7 % and 21.1 and 16.5 %,  $p<0.01$ ), mean hemoglobin content per red blood cell (10.5 and 9.0 % and 6.4 and 9.8 %,  $p<0.05 - 0.01$ ), total number of monocytes (14.8 and 21.3 % and 17.0 and 18.3 %,  $p<0.05 - 0.01$ ) and mean platelet volume (11.6 and 14.6 %,  $p<0.05$ ) after selenium citrate administration. A decrease in the number of lymphocytes (25.9 and 27.3 % and 20.4 and 21.7 %,  $p<0.05 - 0.01$ ), leukocytes (13.1 and 8.3 % and 11.2 and 10.4 %,  $p<0.05 - 0.01$ ) compared to the control group. The total platelet count decreased (29.5 %,  $p<0.05$ ) after drinking selenium citrate on day 29 of the study. After drinking germanium citrate, slightly smaller changes in red blood parameters were found, with the exception of an increase in the level of erythrocytes (15.3 %,  $p<0.05$ ), hematocrit (18.6 %,  $p<0.05$ ) on day 14, an increase in hemoglobin (19.5 and 9.7 %,  $p<0.001 - 0.05$ ), the average hemoglobin content in one erythrocyte (10.4 and 7.2 %,  $p<0.05 - 0.01$ ) and decrease in leukocytes (11.4 and 9.3 %,  $p<0.05$ ) and lymphocytes (29.0 and 16.0 %,  $p<0.05$ ) during 29 days of the experiment.

Adding zinc nanoparticles and selenium citrates to the diet of rabbits under conditions of severe heat stress increased their respiratory rate by 11.5 % ( $p<0.05$ ) and 16.4 % ( $p<0.01$ ) on day 29 of the study. The smallest decrease in rectal temperature by 0.8 °C was recorded on day 14 of the experiment when zinc citrate was administered. At the same time, the effect of germanium citrate at a dose of 12.5 µg/kg of rabbit body weight did not reveal any significant changes. It was observed only at the level of a

tendency to increase respiratory rate, heart rate, and ear temperature of rabbits, and decrease rectal temperature.

Biochemical indicators after feeding rabbits zinc citrate were reflected in lower blood creatinine levels (7.5 %,  $p<0.05$ ), decreased AST activity (16.9 %,  $p<0.01$ ), ALT activity (23.5 %,  $p<0.05$ ), and a decrease in cholesterol content (27.3 %,  $p<0.001$ ) on day 29 of the study. The use of selenium citrate in the diet of animals led to an increase in blood albumin (14.6 %,  $p<0.05$ ), lower creatinine levels (7.4 %,  $p<0.05$ ), lower AST activity (13.0 %,  $p<0.01$ ) and ALT activity (18.5 %,  $p<0.05$ ), and lower cholesterol levels (17.8 %,  $p<0.01$ ) at the end of the study. The addition of germanium citrate to water was associated with a decrease in cholesterol content (15.4 %,  $p<0.05$ ) on day 29 of the experiment.

A study of peroxide oxidation products in rabbit blood plasma showed that the use of zinc and selenium citrate nanoparticles had a positive effect on the antioxidant defense system of rabbits: reduced the content of LHP (42.5 and 37.0 %,  $p<0.001$ ) and (34.7 and 27.6 %,  $p<0.001$ ) on days 14 and 29; increased the activity of SOD (66.7 %,  $p<0.01$ ) and (46.6 %,  $p<0.05$ ) and CAT (32.6 and 26.3 %,  $p<0.05$ ) on day 29 of the experiment; increased the probable content of GSH (72.5 and 80 %,  $p<0.01$ ) and (58.3 and 79.1 %,  $p<0.001$ ) on days 14 and 29, and GPx after drinking selenium citrate (73.0 %,  $p<0.001$  and 63.2 %,  $p<0.01$ ) in the blood of animals on days 14 and 29 of the study. The effect of germanium citrate was less pronounced under conditions of severe heat stress, which may indicate an indirect effect on the antioxidant system of rabbits.

As a result of the study of lipid metabolism indicators, it was found that after feeding germanium citrate nanoparticles on day 14, the level of total lipids increased (58.6 %,  $p<0.001$ ). On day 29 of the study, a decrease in TAG levels (35.1 %,  $p<0.05$ ) and an increase in NEFA (79.2 %,  $p<0.01$ ) were observed when zinc citrate was added to the diet of rabbits under severe heat stress. No significant changes in phospholipid class indicators were found under conditions of severe heat stress when feeding zinc, selenium, and germanium citrate nanoparticles.

Feeding rabbits in experimental group I zinc citrate at a rate of 12 mg/kg body weight resulted in significant changes in mineral content in body tissues. In particular, the Zn content in the liver, kidney, and fur tissues increased by 27.9 % ( $p<0.05$ ), 26.7 % ( $p<0.01$ ),

and 26.4 % ( $p < 0.05$ ), respectively, which may indicate the high bioavailability of this element in the organic form of nanoparticles. It increased Se levels in liver tissues by 24.0 % ( $p < 0.05$ ) compared to the control. An increase in Ge in the hair coat of rabbits by 35.6 % ( $p < 0.01$ ) was established after feeding zinc citrate, which may indicate the accumulation and excretion of this trace element in the wool of rabbits.

The addition of 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  body weight of selenium citrate to the diet of the experimental group II resulted in a significant increase in the Se content in the tissues of rabbits compared to the control group. In particular, the level of this trace element increased in the blood – 50.7 % ( $p < 0.001$ ), liver – 24.1 % ( $p < 0.001$ ), kidneys – 28.6 % ( $p < 0.001$ ), muscles – 31.6 % ( $p < 0.001$ ), and wool – 34.9 % ( $p < 0.001$ ). It increased the level of Zn in liver tissues by 12.7 % ( $p < 0.05$ ), kidneys – 18.1 % ( $p < 0.05$ ), in muscle tissue – by 19.7 % ( $p < 0.001$ ), and the Ge content in muscles by 12.5 % ( $p < 0.001$ ) and in wool – by 19.8 % ( $p < 0.01$ ).

Feeding rabbits III experimental germanium citrate at a rate of 12.5  $\text{mg}/\text{kg}$  body weight resulted in a significant increase in Ge in the blood, liver, and fur of rabbits by 46.2 % ( $p < 0.01$ ), 16.1 % ( $p < 0.01$ ), and 14.8 % ( $p < 0.05$ ), respectively. The Zn content in the liver, kidneys, and fur increased by 24.6, 26.2, and 25.2 % ( $p < 0.001$ ), and Se in muscle tissue and fur increased by 17.6 % ( $p < 0.05$ ) and 30.0 % ( $p < 0.001$ ), respectively. Adding zinc, selenium, and germanium citrates to the diet of rabbits increases the levels of Zn, Se, and Ge in various organs and tissues, improving mineral metabolism and increasing their resistance to heat stress.

Significant changes were noted after feeding selenium and germanium citrates, with an increase in Fe content in rabbit muscle tissue by 74.5 % and 81.4 % ( $p < 0.001$ ) compared to the control group. The study revealed a significant 43.1 % increase in Mn in muscle tissue ( $p < 0.01$ ) when zinc citrate was administered. It was found that feeding selenium citrate caused an increase in Mn by 65.6 % ( $p < 0.001$ ) in the blood and by 33.6 % ( $p < 0.05$ ) in muscle tissue. Germanium citrate supplementation increased Mn concentration in the liver by 36.1 % ( $p < 0.05$ ) compared with the control group.

Adding zinc citrate to the diet of rabbits increases the concentration of Cu in liver tissues by 45.2 % ( $p < 0.05$ ), which may indicate Cu deposition in the liver under conditions

of elevated ambient temperatures. Feeding selenium and germanium citrate nanoparticles reduces the amount of Co in the blood by 19.1 % ( $p < 0.001$ ) and 17.5 % ( $p < 0.01$ ), respectively. Adding germanium citrate reduced the Co content in the kidneys by 15.4 % ( $p < 0.05$ ). At the same time, the level of Co in rabbit wool increased in groups I, II, and III by 24.3, 23.3 % ( $p < 0.05$ ), and 33.1 % ( $p < 0.01$ ), respectively, when zinc, selenium, and germanium citrates were administered.

Studies of rabbit tissues have shown that feeding selenium citrate increased the level of Ni in rabbit wool by 62.7 % ( $p < 0.01$ ). Significant changes were found with the addition of germanium citrate, which reduced the Ni content in liver tissues by 32.0 % ( $p < 0.05$ ) and increased it in rabbit fur by 88.2 % ( $p < 0.001$ ) compared to the control.

Cd concentrations in rabbit wool increased significantly by 94.1 and 58.8 % ( $p < 0.001 - 0.05$ ) when selenium and germanium citrates were administered.

The study investigates the biological effects of nano-compounds of trace elements compared to traditional inorganic salts. Their advantages are substantiated, in particular, by increased bioavailability, antioxidant activity, and the ability to improve hematological parameters, immune status, and animal productivity. The use of nanoforms of trace elements is a promising approach for optimizing mineral nutrition and enhancing the body's adaptive capabilities under stressful conditions.

Thus, the study's results indicate a positive effect of zinc, selenium, and germanium citrate nanoparticles under moderate and severe heat stress conditions. The most pronounced effect was observed when zinc and selenium citrate nanoparticles were administered, reflected in improved hematological and biochemical parameters, enhanced antioxidant protection, and altered lipid, phospholipid, and mineral metabolism. Germanium citrate had a less pronounced effect on the biochemical parameters of rabbit blood under varying levels of heat stress, which may be due to its indirect effects and its metabolism in the rabbit body.

**Keywords:** rabbits, heat stress, nanoparticles, microclimate, temperature-humidity index, zinc citrate, selenium citrate, germanium citrate, hematological and biochemical parameters, antioxidant system, lipids, phospholipids, clinical indicators, mineral elements.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### *Статті у наукометричних базах даних Scopus:*

1. **Юзв'як М. О.**, Лесик Я. В., Салига Ю. Т. Вплив наночастинок цитрату цинку, селену та германію на антиоксидантну активність кролів в умовах теплового стресу. *Фізіологічний журнал*. 2025. Том 71, № 2. С. 67–76. DOI: [10.15407/fz71.02.067](https://doi.org/10.15407/fz71.02.067). (Здобувач розробив схему експерименту виконав практичну частину роботи, статистично обрахував первинні данні й написав статтю).
2. **Yuzviak M.**, Lesyk Y., Luchka I., Denys H., Salyha Y. The effects of zinc citrate, selenium citrate, and germanium citrate on hematological parameters of rabbits under heat stress. *Studia Biologica*. 2024. Vol. 18, No. 3. P. 69–86. DOI: [10.30970/sbi.1803.790](https://doi.org/10.30970/sbi.1803.790). (Здобувач виконав експериментальну частину дослідження, статистично узагальнив та систематизував отримані результати й написав статтю).
3. **Yuzviak M. O.**, Lesyk Y. V., Salyha Y. T. The antioxidant system in rabbit under combine action of severe heat stress and nanoparticles of zinc, selenium, and germanium citrate. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2025. Vol. 97, No. 2. P. 59–69. DOI: [10.15407/ubj97.02.059](https://doi.org/10.15407/ubj97.02.059). (Здобувач виконав біохімічні дослідження, статистично узагальнив отримані результати й написав статтю).

### *Статті у фахових наукових виданнях України:*

4. **Юзв'як М. О.**, Лесик Я. В. Вплив цинку, селену та германію цитратів на біохімічні показники крові кролів за умов теплового стресу. *Acta Carpathica*. 2024. Том 1. С. 5–15. DOI: [10.32782/2450-8640.2024.1.1](https://doi.org/10.32782/2450-8640.2024.1.1). (Здобувач виконав експериментальну частину дослідження, статистично обґрунтував та узагальнив отримані результати й написав статтю).
5. **Yuzviak M.** Influence of Zinc, Selenium and Germanium citrates nanoparticles on hematological and biochemical parameters of rabbits under moderate heat stress. *Biologiâ Tvarin*. 2024. Vol. 26, No. 2. P. 47–55. DOI: [10.15407/animbiol26.02.047](https://doi.org/10.15407/animbiol26.02.047). (Здобувач статистично обрахував первинні дані, систематизував їх та написав статтю).

**Патент:**

6. **Юзв'як М. О.**, Лесик Я. В., Салига Ю. Т., Лучка І. В., Кисців О. В., Денис Г. Г., Хомин М. М. Спосіб підвищення продуктивності кролів : пат. 162185 Україна : А23К50/60, В82У5/00. № u202501254 ; заявл. 24.03.2025 ; опубл. 04.03.2026, Бюл. № 9 с. (*Здобувач узагальнив результати експериментального дослідження, статистично обґрунтував отримані результати і підготував матеріали для патенту*).

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

7. **Юзв'як М.** Вплив цинку цитрату, селену цитрату, германію цитрату на морфологічні показники крові кролів за дії теплового стресу. *Тези XX Міжнародної наукової конференції студентів і аспірантів «Молодь і поступ біології», присвяченої 90-річчю від дня народження професора Ореста Демківа* (м. Львів, Україна, 18–20 квітня 2024 р.). Львів, 2024. С. 337–339.

8. **Юзв'як М. О.** Зміни параметрів крові кролів за вживання цинку цитрату, селену цитрату та германію цитрату в умовах теплового стресу. *Тези VII Міжнародної наукової конференції «Сучасні проблеми біології, екології та хімії»* (м. Запоріжжя, Україна, 25–27 квітня 2024 р.). Запоріжжя, 2024. С. 78–79.

9. **Юзв'як М. О.** Зміни параметрів крові кролів за вживання цитратів цинку, селену та германію в умовах помірного теплового стресу. *Тези IX Міжнародної науково-практичної конференції викладачів і здобувачів вищої освіти «Актуальні аспекти біології тварин, ветеринарної медицини та ветеринарно-санітарної експертизи»* (м. Дніпро, Україна, 28–29 травня 2024 р.). Дніпро, 2024. С. 156–157.

10. **Юзв'як М.** Зміни параметрів крові кролів за вживання цитратів мікроелементів в умовах теплового стресу. *Тези Матеріалів міжнародної науково-практичної онлайн-конференції «Інновації та перспективи сучасної науки в розвитку галузей кролівництва та звірівництва»* (м. Черкаси, Україна, 22 березня 2024 р.). Черкаси, 2024. С. 33–34.

11. **Юзв'як М. О.** Вплив наномікроелементів на організм кролів за умов теплового стресу. *Тези XXII Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених, присвяченої 75-річчю від дня народження доктора ветеринарних наук, професора,*

члена-кореспондента НААН Ростислава Федорука (11.08.1949–21.06.2023) (м. Львів, Україна, 18–19 вересня 2024 р.). *Біологія тварин*. 2024. Том 26, № 3. С. 180.

12. **Юзьвяк М.**, Лесик Я., Шевченко Т., Денис Г., Хомин М., Кремпа К., Лучка І. Параметри організму кролів за дії наночастинок в умовах підвищених температур довкілля. *Тези Міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні проблеми сучасної біології, тваринництва та ветеринарної медицини», присвяченої 100-річчю від дня народження доктора біологічних наук, професора, академіка УААН, Заслуженого діяча науки і техніки України, директора Інституту біології тварин НААН з 1972 по 1993 р. Петра Захаровича Лагодюка (08.06.1924–17.02.1994)* (м. Львів, Україна, 3–4 жовтня 2024 р.). *Біологія тварин*. 2024. Том 26, № 3. С. 122.

13. **Юзьвяк М.**, Лесик Я. Вплив цитратів мікроелементів на антиоксидантний захист організму кролів за дії теплового стресу. *Тези V Міжнародної науково-практичної конференції «Стан природних ресурсів, перспективи їх збереження та відновлення»* (м. Дрогобич, Україна, 17–18 жовтня 2024 р.). Дрогобич, 2024. С. 99–101.

14. **Юзьвяк М. О.**, Лесик Я. В. Вплив вживання сполук наномікроелементів на стан системи антиоксидантного захисту організму кролів за умов теплового стресу. *Тези Міжнародної науково-практичної конференції «Зміна клімату та її наслідки для тваринництва і ветеринарної медицини: наукові підходи та інноваційні рішення»* (м. Кам'янець-Подільський, Україна, 10–11 жовтня 2024 р.). Кам'янець-Подільський, 2024. С. 280–282.

15. **Юзьвяк М. О.**, Лесик Я. В., Салига Ю. Т. Вплив наночастинок цинку, селену і германію цитратів на ліпідний склад плазми крові кролів за умов помірного теплового стресу. *Тези Міжнародної науково-практичної конференції «Наукові і технологічні виклики тваринництва у XXI столітті», присвяченої 95-річчю від дня народження доктора с.-г. наук, професора, академіка УААН Григорія Олександровича Богданова* (м. Київ, Україна, 6–7 березня 2025 р.). Київ : Національний університет біореурсів і природокористування України, 2025. С. 188–190.

16. **Юзьвяк М.**, Лесик Я. Фізіологічні зміни організму кролів за умов сильного теплового стресу та впоювання наномікроелементів цинку, селену і германію цитрату. *Тези Міжнародної науково-практичної онлайн-конференції «Проблеми і перспективи інноваційного розвитку галузей кролівництва та звірівництва»* (м. Черкаси, Україна, 4 квітня 2025 р.). Черкаси, 2025. С. 84–85.
17. **Юзьвяк М. О.** Вплив наночастинок цинку, селену і германію цитратів на фосфоліпідний склад плазми крові кролів за умов помірного теплового стресу. *Тези XXI Міжнародної наукової конференції студентів і аспірантів «Молодь і поступ біології», присвяченої 80-річчю кафедри фізіології людини і тварин біологічного факультету Львівського національного університету імені Івана Франка* (м. Львів, Україна, 28 квітня – 1 травня 2025 р.). Львів, 2025. С. 334–335.
18. **Юзьвяк М. О.** Дослідження ліпідного складу плазми крові кролів за впоювання наночастинок цинку, селену і германію цитрату в умовах сильного теплового стресу. *Тези XXIII Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених, присвяченої 110-річчю від дня народження доктора біологічних наук, професора, заслуженого діяча науки і техніки України Скородинського Зеновія Павловича (16.09.1915–10.04.1985) і 100-річчю від дня народження доктора біологічних наук, професора, академіка УАН Палфія Федора Юрійовича (03.03.1925–31.12.1996)* (м. Львів, Україна, 15–16 травня 2025 р.). Львів, 2025. Том 27, № 2. С. 81.
19. **Юзьвяк М.** (2025, 25 червня). Вміст мікроелементів у тканинах організму кролів за впоювання цинку, селену і германію цитрату в умовах сильного теплового стресу. *Тези Міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні проблеми сучасного землеробства, рослинництва і тваринництва», присвяченої 100-річчю від дня народження доктора біологічних наук, академіка УАН, заслуженого діяча наук України, директора Науково-дослідного інституту землеробства і тваринництва західних районів УРСР з 1969 до 1987 р. Федора Палфія (03.03.1925–31.12.1996)* (с. Оброшине, Львівський р-н, Львівська обл., Україна, 25 червня 2025 р.). Оброшине, 2025. С. 241–244.

20. **Юзв'як М.** (2025, 9 жовтня). Вплив теплового стресу різної інтенсивності на систему антиоксидантного захисту організму кролів та її корекції сполуками наночастинок цинку, селену та германію. *Тези Міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання розвитку сільського господарства: теорія і практика»*. (м. Івано-Франківськ, Україна, 9 жовтня 2025 р.). Івано-Франківськ, 2025. С. 406–409.

***Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:***

21. **Yuzviak M. O.**, Lesyk Ya. V., Salyha Yu. T. Prospects for the use of minerals in rabbit nutrition. *Achievements and research prospects in animal husbandry and veterinary medicine : a scientific monograph*. Riga, Latvia : Baltija Publishing, 2023. P. 190–219. DOI: [10.30525/978-9934-26-316-3-10](https://doi.org/10.30525/978-9934-26-316-3-10). (Здобувач провів аналіз літературних джерел та узагальнення результатів і написав розділ в монографію).

22. **Юзв'як М. О.**, Лесик Я. В. Клінічні параметри організму кролів в умовах теплового стресу та впливу наночастинок цинку, селену і германію цитрату. *Ефективне кролівництво і звірівництво*. 2024. № 10. С. 169–184. DOI: [10.37617/2708-0617.2024.10.169-184](https://doi.org/10.37617/2708-0617.2024.10.169-184). (Здобувач виконав експериментальну частину дослідження, статистично узагальнив отримані результати й написав статтю).

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ .....	24
ВСТУП.....	25
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	31
1.1. Біологічні особливості організму кролів .....	31
1.2. Вплив теплового стресу на організм кролів .....	35
1.3. Біологічне значення Цинку, Селену та Германію для перебігу фізіологічних процесів .....	38
1.4. Використання методів нанотехнології у живленні тварин .....	49
1.5. Обґрунтування вибору теми дисертаційної роботи .....	53
РОЗДІЛ 2. УМОВИ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИКА ПРОВЕДЕННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ..	54
2.1. Схема і методика проведення досліджень .....	54
2.2. Фізичні характеристики наночастинок та метод їхнього отримання .....	58
2.3. Методи і методики проведених експериментів .....	61
2.4. Статистична обробка первинних даних .....	70
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ .....	71
3.1. Гематологічні параметри організму кролів за впоювання наночастинок цинку, селену та германію цитратів в умовах помірного теплового стресу.....	72
3.2. Біохімічні показники крові кролів за впоювання наночастинок цинку, селену та германію цитратів в умовах помірного теплового стресу .....	79
3.3. Дослідження антиоксидантного стану організму кролів за впоювання наночастинок цинку, селену та германію цитратів в умовах помірного теплового стресу .....	84
3.4. Вплив наночастинок цинку, селену та германію цитратів на вміст ліпідів у окремих тканинах організму кролів за умов помірного теплового стресу.....	88
3.5. Гематологічні та клінічні показники організму кролів за впоювання наночастинок цинку, селену та германію цитратів в умовах сильного теплового стресу .....	95

3.6. Біохімічні показники крові кролів за впливу наночастинок цинку, селену та германію цитратів в умовах сильного теплового стресу .....	106
3.7. Стан антиоксидантного захисту організму кролів за впоювання наночастинок цинку, селену та германію цитратів в умовах сильного теплового стресу.....	111
3.8. Вплив цинку, селену і германію цитратів на зміни рівня ліпідів за умов сильного теплового стресу .....	115
3.9. Вміст мікроелементів у тканинах організму кролів за впоювання наночастинок цинку, селену і германію цитратів в умовах сильного теплового стресу .....	119
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ .....	127
ВИСНОВКИ .....	157
ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ .....	160
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	161
ДОДАТКИ .....	221

**ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ, УМОВНИХ ПОЗНАЧОК І ОДИНИЦЬ**

АЛТ – аланінамінотрансфераза;

АСТ – аспартатамінотрансфераза;

АФО – активні форми оксигену;

ВГ – відновлений глутатіон;

ГП – глутатіонпереоксидаза;

ГПЛ – гідропероксили ліпідів;

ГР – глутатіонредуктаза;

КАТ – каталаза;

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності;

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності;

ЛФ – лужна фосфатаза;

СОД – супероксиддисмутаза;

ТАГ – триацилгліцероли.

## ВСТУП

**Актуальність теми.** В умовах глобального потепління, аномальні температури довкілля призводять до теплового стресу і становлять загрозу для галузі тваринництва [75, 153]. За даними звіту Всесвітньої метеорологічної організації прогнозується, що середня глобальна температура в період з 2025 по 2029 роки перевищить 1,5 °C, що матиме серйозні наслідки для тваринництва [415]. Кролі за біологічними особливостями є чутливими до високих температур, оскільки не здатні ефективно регулювати температуру тіла, через обмежену здатність до терморегуляції [262]. Високі температури довкілля порушують фізіологічну і метаболічну активність в організмі, що викликає оксидативний стрес, погіршує показники росту й розвитку, призводить до економічних втрат у кролівництві [136]. У сучасному промисловому тваринництві важливим напрямом підвищення ефективності живлення є пошук біодоступних і безпечних форм мікроелементів [43]. Традиційні неорганічні солі характеризуються низьким коефіцієнтом засвоєння в організмі, високою токсичністю та значними накопиченнями у довкіллі. Одним з перспективних наукових методів є використання мінеральних речовин в органічній сполуці наночастинок, виготовлених за допомогою методів нанотехнології. Наносполуки мікроелементів завдяки надмалій дисперсності, великій питомій поверхні та здатності проникати крізь біологічні мембрани забезпечують кращу біодоступність, антиоксидантну активність і метаболічну стабільність [139, 190]. Їх використання сприяє підвищенню імунної реактивності, продуктивності та резистентності тварин до стресових чинників. Тому, дослідження біологічної дії нано мікроелементів у сполуці з органічними кислотами порівняно з традиційними солями є актуальним і перспективним напрямом сучасної біологічної науки.

З літературних джерел відомо, що Селен відіграє важливу роль в репродуктивній системі, функціонуванні імунітету та антиоксидантному захисті організму ссавців. Цинк є кофактором понад 200 ензимів, забезпечує обмін протеїну, ліпідів та вуглеводів, бере участь у регуляції мінерального обміну. Германій характеризується низькою токсичністю, протизапальними,

протипухлинними та антиоксидантними властивостями в організмі. Перелічені мікроелементи відіграють важливі функції в організмі і характеризуються низьким коефіцієнтом біодоступності, це дуже важливо для кролів, які за біологічними особливостями характеризуються надзвичайно низьким рівнем засвоєння поживних речовин. У вітчизняній та зарубіжній літературі практично відсутня інформація щодо використання сполук наномікроелементів у раціоні для зменшення негативного впливу різної інтенсивності дії теплового стресу у кролів. Проте, частково описується їх вплив на фізіологічні показники та біохімічний профіль крові організму тварин. Проведений аналіз наукової літератури свідчить, що нормування сполук наночастинок цинку, селену та германію цитратів для кролів у світі не розроблено.

Тому, актуальним є проведення дослідження крові кролів за впливу теплового стресу та його коригування за впоювання наночастинок цинку, селену та германію цитратів. Виконання даного дослідження дозволить науково обґрунтувати параметри морфологічних і біохімічних показників крові, антиоксидантну здатність, ліпідний і фосфоліпідний склад крові молодняку кролів за умов помірного та сильного теплового стресу і додаткового застосування у їх раціоні цинку, селену та германію цитратів, що і визначило вибір теми дослідження.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами.**

Дисертаційна робота є частиною наукової тематики Інститут біології тварин НААН, що була включена у програму наукових досліджень НААН «Фізіологія та біохімія тварин» на рівні фундаментальної тематики «Дослідити метаболічні процеси у формуванні продуктивності кролів за дії нових біологічно активних речовин з метою одержання екологічно безпечної продукції» (ДР 0121U108833). За період проведення досліджень було з'ясовано біохімічний, морфологічний, мінеральний, антиоксидантний профіль крові кролів після відлучення за впливу різного рівня теплового стресу та зниження його негативної дії за впоювання нано цинку, селену і германію цитратів.

**Мета досліджень.** Метою дисертаційної роботи було дослідити біохімічні показники крові кролів під впливом помірного та сильного теплового стресу за

випоювання наночастинок цинку, селену і германію цитратів та обґрунтувати їх ефективність за аліментарного застосування для пом'якшення негативної дії високих температур довкілля.

Для досягнення поставленої мети виконували наступні **завдання**:

- з'ясувати вплив наночастинок цинку, селену і германію цитратів на гематологічні та біохімічні параметри крові кролів за умов помірного теплового стресу;
- дослідити зміни антиоксидантного стану організму кролів за випоювання цитратів цинку, селену та германію в умовах помірного теплового стресу;
- встановити вплив наночастинок цинку, селену і германію цитратів на вміст ліпідів у окремих тканинах організму кролів за умов помірного теплового стресу;
- дослідити гематологічні, біохімічні та клінічні показники організму кролів за випоювання наночастинок цинку, селену і германію цитратів за дії сильного теплового стресу;
- з'ясувати стан антиоксидантного захисту організму кролів за випоювання цинку, селену і германію цитратів за дії сильного теплового стресу;
- дослідити вплив цинку, селену і германію цитратів на вміст ліпідів та мікроелементів у тканинах організму кролів за дії сильного теплового стресу.

**Об'єкт досліджень** – фізіологічні та біохімічні процеси організму кролів за впливу теплового стресу і способи його корекції наноцитратами мікроелементів.

**Предмет досліджень** – морфологічні та біохімічні параметри крові, антиоксидантний, ліпідний і фосфоліпідний статус організму кролів за умов помірного і сильного теплового стресу, та ефективність його пом'якшення шляхом випоювання цинку цитрату, германію цитрату і селену цитрату.

**Методи досліджень**: біохімічні (показники гомеостазу); морфологічні (визначення кількості еритроцитів, тромбоцитів та їх індексів, кількість лейкоцитів та їх форм), санітарно-гігієнічні (параметри мікроклімату), клінічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів**. Вперше з'ясовано особливості впливу різних сполук наночастинок цинку, селену і германію цитратів, отриманих

методами нанотехнології, на морфологічні та біохімічні показники, стан системи антиоксидантного захисту, ліпідний і фосфоліпідний профіль крові кролів за умов помірного та сильного теплового стресу. Вперше показано регуляторну дію досліджуваних сполук за їх використання у фізіологічно обґрунтованих дозах на інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів і показники ліпідного обміну, особливо за умов помірного теплового стресу. Результати експериментів суттєво поглиблюють розуміння перебігу механізмів впливу органічних сполук цинку, селену і германію цитратів на метаболічні процеси у період інтенсивного росту кролів.

Доведено, що застосування цитратів цинку та селену більшою мірою знижує негативний вплив теплового стресу на організм кролів, що проявляється нормалізацією гематологічних та метаболічних показників. Отримано нові дані щодо впливу цитратних сполук цинку, селену та германію на вміст Феруму, Мангану, Купруму, Кобальту, Нікелю, Кадмію та Плюмбуму в крові, тканинах печінки, нирок, м'язів та шерсті кролів, що позначилося суттєвими змінами за використання селену цитрату в умовах сильного теплового стресу.

За результатами проведених досліджень отримано деклараційний патент України на корисну модель «Спосіб підвищення продуктивності кролів» (№ 162185 від 04.03.2026).

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані результати дослідження є науково обґрунтованими і дають підставу рекомендувати додаткове введення кількостей: цинку цитрат – 12 мг/кг маси тіла, селену цитрат – 60 мкг/кг маси тіла, германію цитрат – 12,5 мкг/кг маси тіла для зниження негативного впливу теплового стресу в організмі молодняка кролів після відлучення. Результати досліджень біохімічного, гематологічного, ліпідного, мінерального профілю та антиоксидантного захисту організму кролів за вживання цинку, селену та германію цитратів, можуть бути використанні для теоретичного обґрунтування оптимальних кількостей наномікроелементів в умовах впливу високих температур довкілля.

Основні результати та матеріали дисертаційної роботи впроваджено у навчальний процес Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнології імені С. З. Гжицького при викладанні дисциплін «Фізіологія тварин» та «Ветеринарна патофізіологія», а також у Дрогобицькому державному педагогічному університеті імені Івана Франка при викладанні дисциплін «Зоологія», «Регуляція обміну речовин» та «Фізіологія адаптації» при підготовці фахівців першого (бакалаврського) та другого (магістерського) рівня вищої освіти.

**Особистий внесок здобувача.** Автор самостійно проаналізував та систематизував наукову літературу, виконав дві серії досліджень, статистичний обрахунок експериментальних даних, підготував й опублікував статті, тези й подав патент, написав дисертаційну роботу. Разом у співпраці з науковими керівниками проаналізував результати досліджень, сформулював та узагальнив висновки.

**Апробація результатів дисертаційних досліджень.** Отримані результати досліджень дисертаційної роботи доповідались на вчених радах Інституту біології тварин НААН (2022 – 2025 рр.), міжнародних та всеукраїнських науково-практичних конференціях зокрема: XX Міжнародна наукова конференція студентів і аспірантів «Молодь і поступ біології» (18 – 19 травня 2023 р., м. Львів); VII Міжнародна наукова конференція «Сучасні проблеми біології, екології та хімії» (2024, 25 – 27 квітня 2024 р., м. Запоріжжя); IX Міжнародна науково-практична конференція викладачів і здобувачів вищої освіти «Актуальні аспекти біології тварин, ветеринарної медицини та ветеринарно-санітарної експертизи» (28 – 29 травня 2024 р., м. Дніпропетровськ); Міжнародна науково-практична онлайн-конференції «Інновації та перспективи сучасної науки в розвитку галузей кролівництва та звірівництва» (22 березня 2024 р., м. Черкаси); XXII Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених присвячена 75-річчю від дня народження доктора ветеринарних наук, професора, члена-кореспондента НААН Ростислава Федорука (18 – 19 вересня 2024 р., м. Львів); Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні проблеми сучасної біології, тваринництва та ветеринарної медицини» (3 – 4 жовтня 2024 р., м. Львів); V Міжнародна науково-практична конференція «Стан природних ресурсів, перспективи їх збереження та

відновлення» (17 – 18 жовтня 2024 р., м. Дрогобич); Міжнародна науково-практична конференція «Зміна клімату та її наслідки для тваринництва і ветеринарної медицини: наукові підходи та інноваційні рішення» (10 – 11 жовтня 2024 р., м. Кам'янець-Подільський); Міжнародна науково-практична конференція «Наукові і технологічні виклики тваринництва у XXI столітті» (6 – 7 березня 2025 р., м. Київ); Міжнародна науково-практична онлайн-конференція: «Проблеми і перспективи інноваційного розвитку галузей кролівництва та звірівництва» (4 квітня 2025 р., м. Черкаси); XXI Міжнародна наукова конференція студентів і аспірантів «Молодь і поступ біології» (28 квітня – 1 травня 2025 р., м. Львів); XXIII Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених, присвячена 110-річчю від дня народження доктора біологічних наук, професора, заслуженого діяча науки і техніки України Скородинського Зеновія Павловича (15 – 16 травня 2025 р., м. Львів); Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні проблеми сучасного землеробства, рослинництва і тваринництва» (25 червня 2025 р., с. Оброшине, Львівська обл.); Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання розвитку сільського господарства: теорія і практика» (9 жовтня 2025 р., м. Івано-Франківськ).

**Публікації за темою дисертації.** За темою дисертаційної роботи опубліковано 21 наукову працю, з яких: 5 наукових статей у фахових виданнях з біологічних наук (3 статті – у виданнях, які індексуються у міжнародних наукометричних базах Scopus; 2 статті – у фахових журналах категорії Б), 1 стаття, що додатково відображає наукові результати дисертації, 1 розділ монографії, 14 – тез доповідей, одержано деклараційний патент.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається із анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, результатів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків. Список використаних джерел налічує 446 джерел. Загальний обсяг дисертації 226 сторінок, що включає 31 таблицю та 7 рисунків.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1. Біологічні особливості організму кролів

Кроленята народжуються глухими, сліпими з масою тіла від 40 до 90 г. У перші дві – три доби кролематка продукує молозиво збагачене поживними речовинами, ензимами та імунними глобулінами. За добу у підсисний період кроленя споживає від 23 до 31,5 г молока [4]. З молоком кроленята отримують пасивний імунітет, молозиво збагачене імуноглобулінами IgA, IgG, IgM, лейкоцитами ( $3 \times 10^6$  клітини/мл), нейтрофілами (40 – 60 %), макрофагами (30 – 50 %) і лімфоцитами (5 – 10 %, з яких 80 % – Т клітини) [266]. На шосту добу маса тіла кролів подвоюється, а у місячному віці становить 600 – 800 г. За інтенсивної годівлі кролів маса тіла за перші два місяці життя становить 1,8 – 2,0 кг, за три місяці 2,7 – 3,0 кг. Ріст і розвиток організму кролів триває 10 – 12 місяців [3, 126]. Кроленята починаючи з 20 доби життя споживають тверді корми, активується процес цекотрофії, який завершується формуватися до 30 доби. Споживання молока у цей період зменшується, що дозволяє відлучати молодняк від кролематки, приблизно на 28 добу після народження. [49, 61].

У новонароджених кроленят наявні 16 зубів, у дорослих особин 26 – 28 зубів [208]. Встановлено, що під час подрібнення корму в ротовій порожнині кролів активується ензими: кисла фосфатаза, естераза,  $\beta$ -галактозидази і  $\alpha$ -амілаза, що виробляються привушною та нижньощелепною залозами [98]. Ліпаза, сечовина, іони бікарбонату та калію входять у невеликій кількості до складу секрету слинних залоз [115].

Подрібнений і частково перетравлений корм через стравохід потрапляє до шлунку. Шлунок кролика становить 15 % об'єму усього шлунково-кишкового тракту [88]. Його залози виділяють соляну кислоту, пепсин, пепсиноген, ренін і деякі іони  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$  [247]. Залози шлунку секретують ендопептидазу (ренін) з першого тижня життя до 45 – 60 доби життя кролів, що забезпечує засвоєння молока у шлунково-кишковому тракті шляхом розпаду казеїну [152]. Секрет підшлункової

залози, трипсин, хімотрипсин, карбоксипептидаза, амілаза беруть участь у перетравленні протеїну. Печінка виконує функцію виділення жовчі, обміну азотистих сполук, вуглеводів, детоксикації продуктів обміну та захищає клітини Купфера, що виконують роль захисту від бактерій [341]. Жовчні кислоти, що синтезуються в печінці виділяються в тонкий кишечник, де емульгують ліпіди, що дозволяє покращити їх всмоктування [251]. Рівень рН шлунку кролів коливається від 1 до 5 залежно від його зони визначення [93]. Вмістиме проходить через шлунково-кишковий тракт від 3 до 6 годин [370]. У порожнистій кишці кролів відбувається засвоєння моносахаридів та амінокислот [115]. За допомогою клубового кишечника регулюється обмін електролітів та всмоктування іонів бікарбонату [117, 209]. Перистальтика тонкого кишечника частково регулюється пептидом мотиліном, який синтезується ентерохромафінними клітинами дванадцятипалої та порожньої кишки і впливає на скорочення гладких м'язів травного тракту [204]. Вивільнення пептиду активується жирами і пригнічується наявністю вуглеводів у кишковому вмісті [115].

Товстий відділ кишечника кролів складається з сліпої, ободової та прямої кишки, що закінчується анусом. Товста кишка кролів поділяється на два відділи: проксимальний – 35 см і дистальний від 80 до 100 см [256]. Неперетравлена клітковина просувається до товстого відділу кишечника, а дрібні неперетравленні харчові частинки та рідина надходять до сліпої кишки, де за допомогою ензимів, які виробляють мікроорганізми проходять процес травлення [80, 231, 370]. Сліпа кишка становить від 40 до 60 % об'єму травного каналу кролів. Вкрита шарами лімфоїдної тканини, має тонку стінку вкриту келихоподібними клітинами, що закінчується – апендиксом.

Рівень рН сліпої кишки кролів залежить від стадії цекотрофного циклу і становить у дорослих кролів від 5,9 до 6,8 у відлучених від 5,4 до 6,3 [251]. Під час бродіння вуглеводів та амінокислот у сліпій кишці утворюються, леткі жирні кислоти (ЛЖК), вуглекислий газ, метан, Гідроген і аміак. ЛЖК забезпечують від 30 до 50 % енергетичних потреб організму кролів. Основними речовинами з яких утворюються ацетати від 60 до 80 %, бутират 8 – 20 % і пропіонат 3 – 10 %, що

всмоктуються стінкою сліпої та товстої кишки і використовуються організмом, як джерело енергії. Функціонування мікрофлори товстого кишечника залежить від якісного складу корму, поживних характеристик раціону та вікових особливостей кролів [117, 165]. Відлучення молодняку кролів від кролематки призводить до зниження ефективності перетравлення корму травними соками у ранньому віці 28 – 30 діб. Якщо відлучення відбувається на 40 – 45 добу, то зниження активності травних соків є менш помітними, при відлученні на 60 добу не спостерігається зниження ефективності травлення, що пов'язано з формуванням мікрофлори у травному каналі [15]. За раннього відлучення молодняку кролів відбувається зниження кількості споживання кормів, а потім різко зростає, що може призводити до проблем з органами травлення. Тому, важливо обмежити споживання грубих кормів від 7 до 10 діб після відлучення від кролематок [21, 155].

Унікальністю травної системи кролів є подвійна функція проксимального відділу товстого кишечника. При потраплянні харчових волокон у товсту кишку в ранній час доби він зазнає біохімічних змін. Стінки товстого кишечника виділяють слиз, який обволікає гранули неперетравленого хімусу, що збираються у видовженні скупчення їх називають цекотрофи. Якщо вміст сліпої кишки потрапляє в інший час доби до товстого кишечника, то починають діяти послідовні скорочення м'язових волокон, що чергуються у різних напрямках. Постійні рухи вперед і назад призводять до відокремлення харчових волокон. Одні рухи забезпечують нормальне виведення вмісту, а другі повертають назад у сліпу кишку [15, 185]. Твердий кал виробляється протягом перших чотирьох годин після прийому їжі, а цекотрофи – через 4 – 8 годин [197].

Особливістю травної системи кролів є можливість продукувати два типи калу: твердий та м'який (цекотрофи). Твердий кал є відносно сухий, з шорскою поверхнею та різним ступенем коричневого забарвлення, що зумовлено компонентами корму. М'який кал виділяється в основному вночі, вкритий білим слизом, має гладку та блискучу поверхню. Порівняно з твердим калом містить більше води, протеїну, незамінних амінокислот, мінеральних речовин та проковтується твариною безпосередньо після виведення з анального отвору не

потрапляючи на дно клітки [123, 435]. Такий процес дозволяє неперетравленим компонентом корму пройти повторне перетравлення у травному тракті, що забезпечує кращу його засвоюваність [351]. Встановлено, що циклотрофія призводить до збільшення різноманітності мікроорганізмів сліпої кишки, впливає на енергетичний гомеостаз та збалансовує живлення кролів [79, 156].

Дихальна система кролів включає носову порожнину, дихальну частину глотки, трахеї та легені [4]. Кожна частина носової порожнини має дорсальні та вентральні носові пазухи, що сполученні з гайморовими та решітчастими придатковими пазухами носа [216]. Кролі мають гострий нюх завдяки носовій кістці з вомероназальним органом (орган Якобсона) і миготливим епітелієм носа, який затримує мікрочастинки, що містяться у вдихуваному повітрі, і виводить їх назовні. Кожна легеня оточена плевральним мішком. Права легеня має три частки, а ліва – дві [247]. Легені кролів становлять 0,47 % маси тіла, що становить 15 – 25 грам. Через це кролі є чутливі до нестачі Оксигену, забрудненого повітря та його перегріву. Кількість рухів при помірній температурі становить 50 – 60 разів на хвилину. При підвищеній температурі частота дихання зростає до 200 і вище. Дорослий кріль протягом години на 1 кг маси тіла засвоює 478 – 672 см<sup>3</sup> Оксигену і виділяє 451 – 632 см<sup>3</sup> CO<sub>2</sub>, що вказує про інтенсивний газообмін та активний обмін речовин його організму [4].

Кролі – гомеотермні тварини і регулюють температуру тіла у вузькому діапазоні [386]. Відсутність потових залоз негативно впливає на терморегуляцію кролів за підвищеної температури довкілля [418]. За умов теплового стресу кролі не здатні підтримувати баланс між утворенням і виведенням тепла з організму, через густий волосяний покрив та відсутність потових залоз у шкірі [312]. Вуха у кролів займають приблизно 12 % площі поверхні тіла та беруть участь в терморегуляції. Це пояснюється наявністю великої кількості кровоносних судин, зокрема артеріовенозних анастомозів, що сприяють ефективному теплообміну [434]. Встановлено, що артеріовенозні анастомози мають адренергічну та холінергічну іннервацію, а звуження їх стінок регулює мікроциркуляцію, що забезпечує тепловий баланс організму тварин [371]. У кролів судинна система вух складається з великої

артерії та капілярних судин, що дозволяє венозній крові відтікати повільніше і покращує теплообмінні процеси у вузькому шкірному просторі вухної раковини [304]. За умов підвищеної температури тіла кролів намагаються забезпечити тепловий баланс організму збільшуючи частоту дихання, для видалення надлишку тепла шляхом випаровування вологи [212]. Досліджено, що кролі змінюють положення тіла, для збільшення частоти дихання і збільшення площі тепловіддачі [213]. Таким чином, біологічні особливості організму кролів підвищують їх чутливість до умов теплового стресу.

## **1.2. Вплив теплового стресу на організм кролів**

Тепловий стрес – це стан, при якому кролі не можуть підтримувати баланс між утворенням і виділенням тепла [278]. Оптимальна температура довкілля для кролів становить від 18 до 21 °С, а рівень вологості – від 55 до 65 % [279]. Нормальна температура тіла кролів є у межах від 38,5 до 39,5 °С, а індивідуальна різниця коливається від 0,5 до 1,2 °С. Температурний діапазон, оптимальний для росту і розвитку організму кролів є в межах від 15 до 25 °С за відносної вологості 55 – 65 %. Частота дихання – 35 – 60 вдихів за хвилину [258]. Частота пульсу у дорослого кролика – 120 – 150 ударів за хвилину, у кроленят – 180 ударів за хвилину [16].

Існує два види теплового стресу залежно від тривалості впливу: хронічний і гострий [164]. Гострий тепловий стрес виникає внаслідок короткочасного впливу підвищених температур, протягом декількох годин і викликає фізіологічні та метаболічні зміни, спрямовані на виживання тварини. Хронічний тепловий стрес формується за умов циклічних або постійно високих температур навколишнього середовища протягом тривалого періоду (від декількох днів до тижнів), що дозволяє акліматизуватися до стресових чинників [269]. За умов теплового стресу кролі не здатні ефективно забезпечувати терморегуляцію свого тіла, оскільки їх густий волосяний покрив та відсутність потових залоз шкіри ускладнюють процес виведення надлишкового тепла з організму [312]. Відомо, що тепловий стрес спричиняє зниження добового приросту маси тіла на 20 – 25 %, коефіцієнта конверсії корму 8 – 15 %, збільшення загибелі кролів на 9 – 12 % та зменшення

відтворювальної функції на 6 – 10 %, а також негативно впливає на якість м'яса [258, 278, 280, 420].

Тепловий стрес порушує окисно-відновний баланс в організмі тварин, секрецію естрогену, що спричиняє нерегулярну поліовуляцію у кролематок і призводить до аномальної морфології яйцеклітин [156]. Встановлено, що висока температура довкілля негативно впливає на лактаційну здатність кролематок [254]. В умовах теплового стресу в кролематок відбувається перерозподіл кровопостачання. Збільшення надходження крові до шкіри для виділення надлишкового тепла зумовлює зменшенням кровотоку до матки та плоду, що призводить до гіпоксії ембріона, затримки розвитку плоду та підвищує ризик смертності ембріонів [282]. Підвищенні температури пошкоджують ДНК сперматозоїдів кролів, що викликає зміни в конформації хроматину, метилюванні ДНК та впливає на репродуктивну здатність [440]. У молодих самців знижується рівень еякуляту на 80 %, життєдіяльність сперматозоїдів на 75 %, кількість сперматозоїдів у 1 мл сперми на 92 % протягом 51 добового циклу сперматогенезу та 8 – 13 добового періоду зберігання сперми в придатках сім'яників [350].

Вплив теплового стресу на кролів супроводжується порушенням активності імунної системи організму. У відповідь на підвищення температури першою ланкою нейрогуморальної відповіді, що активується у відповідь на тепловий стрес є симпато-адреналінова система. Симпатична нервова система сприймає тепловий подразник і трансформує його у нервовий імпульс, передаючи до мозкової речовини надниркових залоз, збільшує секрецію катехоламінів – адреналіну та норадреналіну. За дії гормонів активується процес глікогенолізу в печінці, що забезпечує вивільнення глюкози у кров для енергетичних потреб організму за умов теплового стресу. В кролів у цей період спостерігається підвищена частота дихання, розширення периферичних судин та збільшення нервово-рефлекторної збудливості, що формує адаптивну відповідь організму на тепловий стрес [146]. Коли температура навколишнього середовища є вищою за термонеїтральну зону кролів, активується гіпоталамо-гіпофізарна-надниркова вісь. Гіпоталамус синтезує кортикотропін-рилізінг гормон і через портальну систему надходить до

аденогіпофізу де активує секрецію адренкортикотропного гормону, що впливає на надниркові залози для секреції глюкокортикоїдів і надходження їх у кров [184]. Глюкокортикоїди знижують активність клітинної та гуморальної ланки неспецифічного імунітету, синтез протеїну в лімфоїдній тканині та імунних органах, що призводить до порушень імунної регуляції організму тварини. Клінічними проявами цього процесу є зменшення маси тимусу та селезінки кролів, що в свою чергу, зумовлює зниження імунної функції [68].

За високої температури довкілля порушується синтез тиреотропного гормону у передній долі гіпофізу та виробленні гормонів щитоподібної залози [156]. На початковому етапі теплового стресу організм активує механізми терморегуляції, збільшує периферичний кровообіг, що підвищує рівень трийодтироніну (Т3) і тироксину (Т4) для розсіювання надлишкового тепла. Тривалий тепловий стрес знижує рівень тиреоїдних гормонів, синтез протеїну та порушує метаболізм вуглеводів, ліпідів і мінеральних речовин [42, 223].

Біохімічні зміни крові кролів є швидким маркером метаболічних процесів організму кролів. Встановлено, що за умов теплового стресу знижується рівень загального протеїну, глюкози та триацилгліцеролів і зростає рівень холестеролу, що вказує на порушення ліпідного обміну та активацію стресових механізмів [254]. Знижуються активності лактатдегідрогенази, креатинінфосфокінази, підвищується глутамінової, піровиноградної трансмінази і аспартатамінотрансферази, що вказує на пошкодження клітин печінки та запальний процес в організмі [350, 424].

За умов теплового стресу порушуються процеси терморегуляції у кролів, що зумовлюють надмірне утворення активних форм Оксигену (АФО) [214]. Баланс між утворенням та видаленням вільних радикалів забезпечується антиоксидантною системою організму. Проте, за умов підвищених температур окисно-відновний стан клітини порушується. Збільшення АФО активує ядерний фактор еритроїдного другого типу (Nrf2), що переміщується в ядро клітини та активує експресію генів антиоксидантних ензимів, що нейтралізують вільні радикали, забезпечуючи фізіологічні функції клітини [211, 274]. На початкових етапах теплового стресу активність антиоксидантної системи зростає. При тривалому тепловому стресі

захисні можливості антиоксидантної системи виснажуються, що зумовлює накопичення АФО та розвиток оксидативного стресу [258].

Тепловий стрес знижує споживання корму у кролів через вплив на центр голодування у нижньому таламусі та активацією симпатичної нервової системи, що зменшує засвоюваність корму за підвищених температур [71, 178]. Зменшення споживання корму призводить до зниження надходження поживних речовин, зменшення кількості протеїну, швидкості росту, розмноження та спричиняє загибель тварини [70, 258].

Отже, тепловий стрес негативно впливає на фізіологічні процеси в організмі кролів. Порушується метаболізм, імунна та репродуктивна функція, ендокринна регуляція та засвоюваність корму у системі травлення.

### **1.3. Біологічне значення Цинку, Селену та Германію для перебігу фізіологічних процесів**

Мікроелементи є важливими компонентами у раціоні тварин, що забезпечують важливі фізіологічні та біохімічні процеси, починаючи від будови кісток і завершуючи структурною цілісністю протеїнів і ліпідів. Основними шляхами надходження мікроелементів до організму є збалансований раціон, кормові добавки та вода. В умовах інтенсивного ведення виробництва, додаткове надходження мікроелементів у достатній кількості є необхідним для функціонування імунної системи, забезпечення гомеостазу та оптимальних продуктивних показників [317].

Цинк є компонентом понад 2000 транскрипційних факторів [133]. Відіграє ключову роль у метаболізмі вуглеводів, протеїнів та ліпідів, завдяки активуючому впливу на ензими, які регулюють процеси травлення та всмоктування на рівні клітини [104, 356]. Він має важливе фізіологічне значення для функціонування алкогольдегідрогенази, лужної фосфатази, альдолази, лактатдегідрогенази, рибонуклеїнової кислоти і дезоксирибонуклеїнової кислоти полімерази, транскриптази, карбоксипептидази А, В, G і супероксиддисутази [383]. Бере участь у біосинтезі нуклеїнових кислот, процесах поділу клітини, ліпідів та вуглеводів [85]. Встановлено, що Цинк чинить антиоксидантну дію шляхом індукції експресії

гемоксигеназ, зокрема ензиму (гемоксигеназа-1) HO-1 та інгібування активності нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат-оксидази (НАДРН-оксидази) [323]. Захищає ендотеліальні клітини від перексиду водню через Nrf2-залежну стимуляцію біосинтезу відновленого глутатіону [111]. Бере участь у рості організму, розвитку мозку, регуляції поведінкових реакцій, розвитку плоду, стабільності клітинних мембран, формуванні кісток, загоєнні ран, нормальному функціонуванні внутрішніх органів [73, 294]. Цинк необхідний мікроелемент для функціонування репродуктивної системи, метаболізму тестостерону, сперми, росту сім'яників і контролює надлишок естрогену [59]. Відіграє ключову роль у системі антиоксидантного захисту, пригнічує окиснення макромолекул ДНК і протеїнів [322]. Є важливим елементом для функціонування тимусу та диференціації Т-клітин [166]. Регулює хемотаксис і фагоцитоз поліморфноядерних лейкоцитів через «Ядерний фактор каппа В» (NF-κB), пригнічуючи секрецію запальних цитокінів: інтерлейкін-1 бета (IL-1β) і фактору некрозу пухлини-α (TNF-α) [206]. Забезпечує баланс Т-хелперних лімфоцитів, регулюючи вивільнення з моноцитів периферичної крові інтерферону-гамма (INF-γ), модулює експресію інтерлейкіну-10 (IL-10) і TNF-α, що забезпечує активацію імунної системи [368]. Бере участь у стабілізації четвертинної структури протеїнів. Забезпечує структурну цілісність РНК, ДНК і рибосом, що необхідно для фізіологічної конформації цих молекул та їх функціонування [288]. Встановлено, що додавання наночастинок цинку збільшує концентрацію й життєздатність сперматозоїдів та підвищує рівень фруктози [334]. Цинк є кофактором низки ензимів, зокрема супероксиддисмутази, прокаспази-3 та інших протеїнів, що беруть участь у регуляції апоптозу нейтрофілів, відіграє ключову роль у формуванні та завершенні запальної відповіді організму [194]. Він регулює проліферацію, диференціацію, апоптоз та експресію гена металотіонеїну [108]. Цинк діє на організм як імуностимулюючий елемент, що підсилює клітинну та гуморальну ланки імунної відповіді [310].

Згідно з літературними даними, рекомендована кількість Цинку коливаються від 25 до 60 мг/кг корму, з тенденцією до вищих показників для самиць у репродуктивний період та самців-плідників. У деяких раціонах для кролів вміст

Цинку варіює в ширших межах від 40 до 140 мг/кг корму [104]. У багатоклітинних організмах практично весь Цинк є внутрішньоклітинним. Приблизно 30 – 40 % Цинку локалізовано в ядрі, 50 % в цитозолі, органелах і спеціалізованих везикулах, решта кількість мікроелементу міститься у клітинних мембранах [397]. У клітинах ссавців Цинк присутній виключно як двовалентний катіон ( $Zn^{2+}$ ), він не бере участі в окисно-відновних реакціях за фізіологічного функціонування клітини [129]. Проте біологічну активність проявляють вільні іони ( $Zn^{2+}$ ), які взаємодіють з різними ензимами та молекулами забезпечуючи свої функції [397]. Цинк у крові транспортується у зв'язаній формі з протеїнами: альбуміном,  $\alpha_2$ -макроглобуліном і трансферинном.

Дослідженнями встановлено, що у групі кролів з високим вмістом жиру спостерігається значне порушення ліпідного обміну. Однак, додаткове уведення до раціону Цинку знижувало рівень триацилгліцеролів і підвищувало рівень холестеролу, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). У дослідах *in vivo* Цинк знижує експресію С-реактивного протеїну та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), зменшує епікардіальну жирову тканину, полегшує стеатоз печінки, пригнічує експресію матриксної металопротеїнази-2 і матриксної металопротеїнази-9 однак не впливає на ступінь утворення холестеролових бляшок в аорті кролів із підвищеним вмістом ліпідів [417]. Цинк стимулює ліпофагію, що впливає на зниження накопичення ліпідів у гепатоцитах і сприяє підвищенню вивільнення вільних жирних кислот. Цей процес відбувається завдяки посиленню окиснення жирних кислот і зниженням ліпогенезу, що супроводжує активацію процесів аутофагії. Індукована Цинком аутофагія та обмін ліпідів включає посилення активності кальмодулінзалежної протеїнкінази-бета ( $Ca^{2+}/CaMKK\beta$ ) та аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази (АМРК), що забезпечує ефективне розщеплення ліпідів. Встановлено, що  $Zn^{2+}$ -активована аутофагія та зниження рівня ліпідів відбуваються завдяки посиленню взаємодії між фактором транскрипції, що зв'язується з металозв'язуючим елементом (MTF-1), та промоторною ділянкою гена рецептора –  $\alpha$  проліфератор пероксисом (pPAR $\alpha$ ), що в свою чергу, активує експресію ключових генів, які беруть участь у регуляції аутофагії та ліполізу. Таким чином, Цинк активує з одного боку як шлях

рецептора, що активує PPAR $\alpha$ , так і шлях Ca<sup>2+</sup>/CaMKK $\beta$ /AMPK, що призводить до посилення ліпофагії [414].

На клітинному рівні гомеостаз Цинку забезпечується завдяки дії спеціалізованих транспортувальних і зв'язуючих протеїнів. Транспорт іонів Zn<sup>2+</sup> через ліпідний бішар мембрани відбувається за участі протеїнів. Десять транспортерів входять до родини SLC30A (ZnT1–ZnT10), а чотирнадцять – до родини SLC39A, що включає протеїни типу ZIP (Zrt-, Irt-подібні протеїни; ZIP1–ZIP14). Протеїни транспортери забезпечують експорт Цинку з цитозолу або в позаклітинний простір або в клітинні органели. Натомість подібні протеїни родини ZIP транспортують іони Zn<sup>2+</sup> у зворотному напрямку з позаклітинного простору чи внутрішньоклітинних депо до цитозолу. Такий механізм забезпечує точне регулювання концентрації Цинку в різних клітинних компартментах, що має важливе значення для функціонування ензимів та сигнальних шляхів [345]. До 20 % внутрішньоклітинного Цинку утворюють комплекси з металотіонеїнами (MT) [284]. Це протеїни з низькою молекулярною масою, мають велику кількість цистеїну, зв'язують до семи іонів цинку, що є внутрішньоклітинним депо цього мікроелемента. Вони забезпечують значну роль у поглинанні, розподілі, зберіганні та вивільненні цього металу [401]. Приймають участь у фізіологічних і патологічних процесах організму в умовах оксидативного стресу. Встановлено, що MT здатні захоплювати гідроксильні радикали, що є основними чинниками токсичності АФО [72]. Досліджено, що MT функціонують, як електрофільні поглиначі та цитопротекторні сполуки, щодо оксидативного та запального процесу [219]. Таким чином, MT захищають біологічні структури та ДНК від оксидативного пошкодження, шляхом розподілу іонів Zn<sup>2+</sup>, які здатні до швидкого між- та внутрішньокластерного обміну. Це забезпечує стабільну концентрацію рівня Цинку у тканинах і активність MT [238, 373].

Дослідженнями встановлено, що дефіцит Цинку підвищує чутливість як мишей з MT-нульовим типом, так і мишей дикого типу до токсичності фактору некрозу пухлин (TNF), тварини, які попередньо отримували сульфат цинку, були більше захищеними від TNF. Автори припускають опосередкований Цинком захист

від TNF, зокрема гену теплового шоку 70 (HSP 70), що активується в порожній кишці після введення сульфату цинку [405].

Засвоюваність у раціоні тварин неорганічного цинку є низькою і спричиняє забруднення навколишнього середовища внаслідок виділень з калом. [384]. Додавання до раціону кролів наночастинок цинку є біодоступнішим та є легкозасвоюваним для організму, оскільки проходить через клітини шлунку швидше ніж мікроелементи більшого розміру [90]. Включення до раціону тварин наночастинок цинку оксиду, як кормової добавки підвищує біодоступність та ефективність засвоюваності Цинку в травному тракті, що дає можливість обмежити його загальний вміст у раціоні [408]. Сполуки цинку позитивно впливають на шлунково-кишковий тракт шляхом збільшення товщини слизової оболонки, висоти ворсинок, активності ензимів та регуляції життєдіяльності мікроорганізмів [387]. Дефіцит Цинку в організмі тварин призводить до зменшення ворсинок тонкого кишечника, що змінює морфологію та зменшує площу поверхні поглинання. Внаслідок цього зменшується кількість ворсинок на одиницю площі. Додавання у раціон Цинку активує регенерацію слизової оболонки та збільшує активність ензимів ворсинок кишечника [379]. Дефіцит Цинку призводить до порушення гомеостазу внаслідок порушення агрегації тромбоцитів, зменшення числа Т-клітин і реакції Т-лімфоцитів на фітомітогени [221, 392]. Цинк на клітинному рівні виконує функцію інгібітора апоптозу, тоді як його дефіцит спричиняє загибель багатьох видів клітин. Зниження рівня внутрішньоклітинного цинку активує апоптоз-специфічні протеази – каспази, які запускають апоптотичні ендонуклеази. Ці ензими ініціюють характерну міжнуклеосомну фрагментацію ДНК. Каспази-3, -8 і -9 беруть участь у протеолізі низки клітинних протеїних-мішеней, зокрема полі (денозиндифосфат-рибозної) полімерази (ПАРП) та транскрипційних факторів. Особливо чутливою до регуляції Цинку є каспаза-6, що активує не лише проензиматичну форму каспази-3, але й розщеплює ядерні мембранні протеїни, що призводить до руйнування ядерної мембрани та завершення апоптозу [392]. Дефіцит Цинку підвищує рівень перексидного окиснення ліпідів у мітохондріальних і мікросомальних мембранах, зумовлює осмотичну крихкість мембран еритроцитів

[221], призводить до затримки росту, анорексії, затримки статевого дозрівання, ферумдефіцитної анемії та змін смаку [73], спричиняє затримку росту, розвитку скелету, метаболічному порушені функціонування гормонів, цитокінів та ензимів [369].

Виявлено, що додавання до раціону кролів за умов сильного стресу наночастинок цинку оксиду в кількості 30 мг/кг корму позитивно впливає на якість сперми та антиоксидатний захист організму [133]. Додавання до раціону кролів 100 мг/кг цинку оксиду, сприяє підвищенню продуктивності кролів [189]. Випоювання цитрату або лактату цинку підвищує активність супероксиддисмутази, відновленого глутатіону та глутатіонтрансферази у крові, тим самим пригнічує дію вільних радикалів в організмі тварин [248]. Дослідженнями Камель та ін. (2020) з'ясовано, що додавання до раціону кролів 50 мг ZnO/кг або 30 мг нано-Zn/кг у раціоні, підвищують рівень відновленого глутатіону, глутатіон-Странсферази, супероксиддисмутази, імуноглобулінів IgG та IgM, та ЛПВЩ, при цьому знижується концентрація триацилгліцеролів та ТБК-активних продуктів у сироватці крові кролів за умов теплового стресу [217]. Встановлено, що у кролів, яких годували раціоном з високим вмістом холестеролу, добавки Цинку значно зменшували накопичення загального рівня холестеролу в аорті, що супроводжувалося значним зменшенням середньої площі поперечного перерізу ураження аорти [210].

Селен – це металоїд з атомним номером 34, що належить до 16 групи в періодичній таблиці. В оксигеновмісних сполуках має ступені окиснення +6, +4 і +2. У бінарних сполуках перебуває у відновленій формі зі ступенем окиснення –2. Прикладом таких сполук є селенід гідрогену ( $H_2Se$ ), селенометіонін (SeMet) [83]. Для сільськогосподарських тварин верхнє граничне значення неорганічного селену в кормах встановлено на рівні 0,5 мг/кг маси і 0,2 мг/кг для органічних сполук (селеновмісні дріжджі та L-селенометіонін) [313]. Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) дозволяє використання Селену в кормах у концентрації до 0,3 мг/кг [150]. На відміну від інших незамінних мікроелементів, які взаємодіють з протеїнами у формі кофакторів, Селен

вбудований шляхом котрансляційного включення в поліпептидний ланцюг у вигляді 21-ї незамінної амінокислоти, селеноцистеїну (Sec), кодованої стоп-кодоном UGA [198]. Селенопротеїни ссавців включають: глутатіонпероксидази (ГП 1–6), тіоредоксинредуктазу (ТР 1–3), йодтироніндейодинази (Д 1–3), селенофосфатсинтетазу (СПС 2) і декількох тіоредоксиноподібних селенопротеїнів [78], що мають протизапальні, хіміопротективні, протівірусні, антиоксидантні властивості та модулюють імунну відповідь [339, 374, 445]. Селен є компонентом ензимів деїонідаз [176], що поділяються на три типи (Д1, Д2 і Д3) і мають різний розподіл у тканинах, регуляцію експресії генів і функцію. Перший тип (Д1) експресується в печінці, нирках і щитоподібній залозі [245]. Забезпечує дейодування тироксину (Т4) і надходження (Т3) у кровообіг. Другий тип (Д2) експресується у скелетних м'язах, кістках, гіпофізі, сітківці, вушній раковині, ЦНС, щитоподібній залозі, каталізує утворення Т3 і Т4. Третій тип (Д3) інактивує Т3 та перешкоджає активації Т4 [81, 176]. Рівень Т3 у крові підвищується при збільшенні надходження Селену [361]. Таким чином, додавання Селену в раціон підвищує рівень Т3 в крові, а тиреоїдині гормони регулюють метаболізм Селену та експресію селенопротеїнів [198, 375]. Близько 3 % основної форми селенопротеїнів, беруть участь у синтезі селен-залежної ГП, яка нейтралізує вільні радикали та АФО [149, 358]. У складі селенопротеїнів Селен регулює активність гормонів щитоподібної залози, транспорт мікроелементу, діє як інгібітор неспецифічної імунної відповіді, нейтралізує запальні та фагоцитарні процеси [186], забезпечує імунну відповідь та окисно-відновний гомеостаз в організмі [382]. Беруть участь у функціонуванні репродуктивної системи, формуванні імунітету, підвищенні стресостійкості організму [134, 327]. Захищає організм від пероксидного пошкодження ненасичених жирних кислот, регулює процеси біосинтезу жирних кислот у тканинах тварин [218].

Дефіцит або надлишок Селену в організмі призводить до утворення надлишкової кількості АФО, що впливає на клітинні процеси: проліферацію, диференціювання та апоптозу клітин [138, 366]. Регуляція клітинного поділу та апоптозу відбувається через активацію декількома протеїніназами та сигнальним

шляхами. Циклічно залежна кіназа-1 (CDK1), є медіатором контролю точки рестрикції фази G2 кітинного циклу. Підвищення експресії матричної рибонуклеїнової кислоти (мРНК) та генів P53 і P21 при одночасному зниженні рівні протеїну CDK1, може зупинити мітоз на етапі фази G2 [174]. Внаслідок припинення клітинного циклу з мітохондрій вивільняються проапоптотичні фактори, що активують гени пов'язанні з апоптозом каспаза-3 і каспаза-8, що призводить до загибелі клітини [124, 421]. Таким чином, порушення балансу Селену в організмі призводить до окисдатовного стресу, що опосередковано активує клітинну відповідь. Недостатнє надходження Селену з кормом може порушувати конверсію  $\alpha$ -ліноленової кислоти в ейкозапентаєнову і докозагексаєнову кислоти, що спричиняє дисбаланс співвідношення n-6/n-3 у ліпідному складі тканин [82]. Дефіцит Селену знижує кількість Т-клітин, антитіл та нейтрофілів, що послаблює імунну відповідь і підвищує сприйнятливність до інфекції [367]. Дослідженнями встановлено, що застосування наночастинок селену у годівлі бройлерів є більш ефективним порівняно з неорганічними формами мікроелемента. Він має вищу біодоступність і не потребує попереднього метаболічного перетворення для включення до складу селенопротеїнів, що забезпечує більш ефективне засвоєння цього елемента організмом [47, 439]. Випоювання неорганічної речовини натрію селеніту в кількості 2 і 3 мг/кг маси тіла, впливає на підвищення рівня креатиніну та сечовини у крові кролів, та зміни у тканинній печінки. Токсичність цієї сполуки є вищою при введенні високої дози в раціон кролів порівняно з низькою, що чинить токсичний вплив на організм тварини, з ураженням печінки [53]. Встановлено, що наночастишки селену мають вищу біологічну ефективність, ніж селеніт, селенометіонін і метилселеноцистеїн [292]. Синтезовані наночастишки селену запобігають пошкодженню ДНК під впливом ультрафіолетового випромінювання, пригнічують проліферацію ракових клітин і здатні проявляти протипухлинний вплив на різні види раку [277, 324]. Порівняно з неорганічним селеном, селену цитрат володіє вищою абсорбційною та каталітичною активністю, є менше токсичним [52, 54, 58]. Використання селену в формі хелатної сполуки у раціонах

кролів є ключовим чинником для забезпечення антиоксидантної функцій їхнього організму [409].

Встановлено, що додаткове уведення до раціону мишей наночастинок селену, розмірами 36 нм і 90 нм в кількості відповідно 0,5 і 2 мг Se/кг протягом 7 діб, не мало токсичного ефекту на організм. Отримані результати вказують, що менші розміри наночастинок селену (36 нм) мають вищу біодоступність порівняно з 90 нм, ефективніше накопичуються в крові та печінці, а також збільшують активність глутатіон-S-трансферази у печінці. Розмір наночастинок селену не впливав на активність глутатіонпероксидази. Таким чином, проведене дослідження свідчить, що наночастинок селену менших розмірів є біодоступнішими при застосуванні у раціоні [319]. Додавання наночастинок селену в кількості 0,05 мг/кг маси тіла кролям покращує показники засвоюваності сухої речовини, сирого протеїну, сирової клітковини, безазотистих екстрактивних речовин та кращу поживну цінність раціону порівняно з використанням неорганічної форми – натрію селеніту в дозі 0,1 мг/кг маси тіла – та органічної форми у вигляді селеновмісних дріжджів у дозі 0,1 мг/кг раціону [130]. Встановлено, що додавання наночастинок селену до корму бройлерів не призводить до патологічних змін у їхньому організмі [359] та кролів [330], що вказує на безпечність використання у раціоні тварин. Дослідженнями Айят та ін. (2018) встановлено, що згодовування органічного селену 0,03 мг/кг раціону кролів пом'якшило несприятливий вплив теплового стресу, що позначилося зниженням ректальної температури, частоти дихання та серцевих скорочень у літній період [67]. Додавання до раціону кролів наночастинок селену в умовах сильного теплового стресу підвищує приріст маси тіла [48]. Проведене дослідження з випоювання кролям Селену і вітаміну Е, під час теплового стресу, позначилось активацією синтезу коферментів нікотинамідаденіндинуклеотиду і флавінаденіндинуклеотиду, що забезпечують перебіг фізіологічного окиснювальний процесу, у результаті чого відзначено біосинтез необхідної кількості аденозинтрифосфату для обміну протеїнів, жирів і вуглеводів [179].

Біологічний вплив сполук Германію зумовлений електронною конфігурацією його атомів. Германій має 32 електрони, з яких чотири розташовані на

зовнішньому електронному шарі. Під впливом позитивно заряджених іонів, що наближаються до атома, електрон легко відривається, а цей що поблизу заповнює цю втрату, так Германій відновлює свою електронну оболонку. Висловлюється припущення, що мембранний потенціал злоякісних пухлин є вищий, ніж здорових і саме Германій знижує електричний заряд пухлинної клітини, що пригнічує здатність до їхньої поліферації [13].

За даними Національної дослідницької ради США (NRC) у 2005 році, вказано: «Грунтуючись на результатах досліджень на гризунах, максимальний допустимий рівень Германію в кормі для домашніх тварин, може перевищувати 10 мг/кг, але не більше 50 мг/кг. Ці значення дорівнюють приблизно 11 і 56 мг Ge/кг сухої речовини корму». Фактичний вміст Германію у кормах для тварин становить – 4 мг/кг сухої речовини [301].

Германій є важливим мікроелементом, для нормального функціонуванні імунної системи і є необхідним елементом у профілактиці захворювань [272]. Встановлено, що сполуки германію позитивно впливають на імунну активність лімфоцитів: включаючи Т-хелпери, цитотоксичні Т-супресори та стимулюють вироблення різних цитокінів, що може сприяти зміцненню імунної системи у боротьбі з різними захворюваннями [255]. Германій здатний позитивно впливати на систему кровотворення, збільшуючи кількість еритроцитів, гемоглобіну та тромбоцитів [353, 403]. Сполуки германію поділяють на дві форми: органічні та неорганічні. Неорганічний германій є токсичним для організмів і заборонений для використання. Органічний германій має позитивний вплив на організм тварин та людини у фізіологічно обґрунтованих дозах [240]. Експериментальні дослідження виявили, що як неорганічні, так і органічні сполуки германію, майже повністю всмоктуються у тканині легень і слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту тварин [222]. Дослідженнями на щурах та мишах встановлено, що Германій знижує рівень запального процесу в їх організмі, модулюючи імунну відповідь шляхом інгібування сигнальних шляхів NF-κB і мітоген-активовані протеїнкінази, а також зниженням експресії TNF-α, IL-1β та інтерлейкіну-6 [412].

У дослідженнях на мишах встановлено, що введення 0,05 % органічної сполуки – сесквіоксид-2-карбоксietил – Ge-132 (40 – 70 мг/кг) протягом 30 діб не призводило до ознак токсичності у мишей та втрати ваги. Попередні дослідження на мишах, щурах та собаках, також підтвердили низьку токсичність Ge-132 [121, 169, 205, 390]. Експериментально доведено, що за введення германію цитрату підгостра та гостра токсичносна преорального летальна доза (LD50) для мишей і щурів становить 400 мг/кг маси тіла [173]. Дослідження показали, що органічний германій, може адсорбувати вільні радикали та підвищувати антиоксидантну активність організму тварин у період стресу [311].

Германій та його сполуки впливають на обмін ліпідів організму. Дослідженнями встановлено, що як органічні, так і неорганічні форми германію, можуть змінювати ліпідний обмін у курей, знижуючи рівень холестеролу в яєчному жовтку [389, 429]. Органічна сполука спірогерманію виявляє протипухлинну, імунорегулюючу та протималарійну дією після перорального введення щурам [119]. Органічний Ge-132 має широкий спектр біологічної активності, що включає антиоксидантну, протипухлинну, протизапальну, кардіопротекторну та низький рівень токсичності [227]. Дослідженнями встановлено, що Ge-132 у кількості 200 мг/кг маси тіла вводили 8-тижневим кроликам з гіперхолестеринемією. Через 36 тижнів досліджували ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) плазми крові до окиснення та морфологічні зміни атеросклерозу в аорті та коронарній артерії. Отримані результати, виявили зниження окиснення ЛПНЩ та швидкості утворення речовин, що реагують із тіобарбітуровою кислотою, після індукованого Купромом окиснення, це може вказувати на антиоксидантні властивості Ge-132 [406]. Зафіксовано, що додавання Ge-132 до раціону птахів різного віку зменшує загальну кількість триацилгліцеролу і холестеролу [331]. Пероральне введення Ge-132 в кількості 300 мг/кг вже через 20 годин у сироватці крові мишей було зафіксовано значний рівень активності інтерферону. Максимальна концентрація якого досягла 320 ОД/мл через 24 години [64]. Отримано дані, що Ge-132 збільшує рівень клітинного стимулюючого фактора ІІ-3 у стовбурових клітинах, що сприяє регулюванню диференціації та проліферації, забезпечує баланс у процесах

утворення крові. Преоральне введення водорозчинної органічної сполуки германію Ge-132 активує клітинну та гуморальну ланки неспецифічної резистентності організму, збільшує рівень  $\alpha$ -токоферолу в плазмі та регулює експресію генів у тканинні печінки мишей [255]. Результати досліджень вказують про активуючий вплив на мінеральний, ліпідний і протеїновий обмін на додавання до корму або питної води германію цитрату в організмі свиней [241], курчат-бройлерів [6], перепелів [305] та бджіл [226, 237, 419]. Германій цитрат характеризується цитопротекторними властивостями, активацією антиоксидантної системи, покращує життєздатність гранульозних клітин яєчників під час ендотоксемії, зниженням активності запальних процесів, спричинених токсинами грам-негативних бактерій [234]. Випоювання щурам германію цитрату починаючи з 10 днів після народження і до чотирьох місяців у кількості 200 та 300 мкг Ge/л води позитивно впливає на процеси кровотворення, імунологічної активності організму і характеризується зниженням процесів перексидного окиснення ліпідів [122]. Додаткове споживання германію цитрату у дозах 2 – 20 мкг/кг маси тіла позитивно впливає на фізіологічні та біохімічні процеси, функцію імунної, антиоксидантної, репродуктивної систем організму щурів [143]. Встановлено, що згодовування гусенят у період вирощування, наноаквахелатної форми германію в кількості 0,20 мг/кг збільшує масу тіла на 2,3 %, життєздатності молодняку на 3,0 % та покращує коефіцієнт засвоюваності корму на 2,5 % порівняно з контрольною групою [9]. Випоювання розчину германію або феруму в нанокарбоксилатній формі бройлерам призводить до вірогідного підвищення загального протеїну, альбуміну та аспартатамінотрансферази у сироватці крові при відсутності змін у гематологічних показниках [6].

#### **1.4. Використання методів нанотехнології у живленні тварин**

Для зменшення негативної дії підвищених температур доквілля значну увагу сучасних наукових досліджень зосереджено на використанні мінеральних сполук, виготовлених методами нанотехнології [43]. Наночастинки є стабільні при високій температурі і тиску [377], легко засвоюються в шлунково-кишковому тракті та

ефективно виконують свої функції в організмі тварини. Властивості наночастинок залежить від розмірів, форми, будови та складу [349]. Дослідженнями на тваринах встановлено біологічні особливості наночастинок: збільшують площу поверхневого контакту з клітинами і біомолекулами організму; збільшують час перебування сполуки в шлунково-кишковому тракті; забезпечують транспортування активних речовин до конкретних органів чи тканин організму; мають високу проникну здатність в клітини, що сприяє ефективній біологічній дії; проникають через епітеліальні шари клітин; проникають у глибокі шари тканин через тонкі капіляри [203]. Наночастинки потрапляють у шлунково-кишковий тракт декількома шляхами: вдиханням, заковтуванням та цілеспрямованою преоральною доставкою. Всмоктування, метаболізм, розподіл і виведення наносполук в організмі залежить від розміру, розчинності та заряду [193]. Використання нанотехнологій у живленні тварин охоплює забезпечення тварин вітамінами, мінеральними добавками, пробіотиками, лікарськими препаратами [148]. Дослідженнями встановлено, що наночастинки мають виражену протизапальну, протипухлинну дію, завдяки опосередкованій або цілеспрямованій дії на ділянки організму [55, 168, 410]. Наночастинки оксиду срібла ( $\text{Ag}_2\text{O}$ ), Ауруму ( $\text{Au}$ ), оксиду цинку ( $\text{ZnO}$ ), діоксиду титану ( $\text{TiO}_2$ ) і оксид купруму ( $\text{CuO}$ ) відзначаються антимікробною активністю проти широкого спектру мікроорганізмів [147]. Дослідження виявлено антибактеріальну активність біологічно синтезованих наночастинок срібла проти штамів мікроорганізмів *Pseudomona saeruginosa* та *Staphylococcus aureus* із зразків козячого молока інфікованого маститом [428]. Використання наночастинок цинку є ефективним антибактеріальним засобом при низьких дозах, порівняно з нерганічним оксидом цинку [393]. Наночастинки купруму мають антимікробну дію проти грамнегативних і грампозитивних бактерій [60, 357].

Добавки нанотехнологічного походження використовують в кормах для тварин у вигляді наномікроелементів, наноензимів та преміксів [148, 325]. Для покращення здоров'я тварин, відтворення, лікування та профілактики захворювань використовують наносенсори, наноматеріали та біоаналітичні пристрої [239]. Встановлено, що використання нанокапсул покращує біодоступність ефірних олій,

ароматизаторів, антиоксидантних сполук [316]. Нанокapsули використовують у розбавниках сперми бугаїв у результаті чого підвищується запліднююча здатність корів [215].

Наночастинки можна синтезувати використовуючи фізичні, біологічні та хімічні методи. Біологічні методи є безпечними для тварин, не мають побічної дії в організмі [336] є екологічно безпечними [372]. Додавання в раціон тварин кормових добавок часто обмежується низькою біодоступністю і засвоюваністю організмом, технологічною обробкою, неякісним зберіганням [57, 340]. Використання сполук вироблених методами нанотехнології у виробництві кормових добавок мають низку переваг: точність і цілеспрямована доставка, біодоступність, поглинання поживних речовин за допомогою нанокapsуляції, стабільність біоактивних сполук та контрольований механізм виведення з організму [411]. Преоральне використання наносполук тваринам має низку переваг, однак наночастинки повинні бути стійкими до зовнішнього середовища та механічного руйнування в шлунково-кишковому тракті тварини [291]. Порівняно зі звичайними мінеральними речовинами, наночастинки можна давати у менших дозах, що дозволяє знизити витрати на корм і мінімізувати забруднення навколишнього середовища [292, 383]. Встановлено, що токсичність наночастинок селену є нижчою у три рази, ніж органічного селену, і в сім разів нижча, ніж неорганічного селену [362]. Дослідженнями виявлено, що додавання до раціону неорганічного і органічного цинку, не засвоюється організмом ефективно через низьку біодоступність, що призводить до забруднення навколишнього середовища [192]. Таким чином, використання нижчих доз наночастинок цинку, може стати альтернативним рішенням для тваринництва [335], що забезпечить біологічну ефективність порівняно із звичайними формами цинку і зменшить ризики забруднення довкілля [187].

Наномікроелементи, можуть бути альтернативою антибіотикам, що дозволяє знижувати ризик накопичення залишкової кількості антибіотиків у продуктах тваринництва та зменшити розвиток антибіотикорезистентності [161, 326, 441]. Додавання до раціону наночастинок цинку покращувало антимікробну активність та відновлювало позитивну мікрофлору кишечника відлучених поросят [160, 260].

Наномікроелементи використовують для лікування захворювань тварин. Встановлено, що наночастинки оксиду цинку здатні активувати імунну та репродуктивну функцію сільськогосподарських тварин, птахів і знизити частоту діареї у поросят [189]. Додавання наночастинок срібла до раціону кролів у кількості 0,5 мг/кг маси тіла знижує загальний рівень холестеролу і триацилгліцеролів у кролів [44]. Введення до раціону бройлерам наночастинок хрому збільшує приріст маси тіла, коефіцієнт засвоюваності корму, рівень антитіл та покращує якісно гематологічні показники [188]. Виявлено, що додавання до раціону кролів 50 або 75 мг Cu/кг маси тіла збільшує масу тіла, засвоюваність корму, підвищує індекс продуктивності, показники передньої частини маси туші, збільшує активність супероксиддисмутази і знижує кількість абдомінального жиру на 28,4 % порівняно з контрольною групою [342]. Випоювання молодняку кролів кобальту цитрату в кількості 8 мкг Co/кг маси тіла покращує показники гемопоетичної функції та м'ясної продуктивності [5]. Встановлено що додавання наноаквацитрату хрому в кількості 10 мкг/тварину/добу у раціон кролів позначилось підвищенням показників імунобіологічної активності організму, клітинного та гуморального імунітету тварин [12]. Додавання до раціону бройлерів наночастинок селену в кількості 0,3 мг/кг та 0,5 мг/кг порівняно з органічними та неорганічними формами селену, показало вищу ефективність і продуктивність тварин порівняно з контрольною групою [359]. Встановлено, що випоювання кролематкам сульфур цитрату у дозі 8 мкг/маси тіла, розпочате за 14 діб до осіменіння та продовжувалось до 20 доби лактації, вірогідно збільшувало масу одного кроленяти на 20 та 40 добу від народження та позначилося вищим рівнем збереженості молодняку кролів на 6,4 % [253]. Додавання до раціону кролематок за 14 діб до запліднення і до 20 доби лактації цинку цитрату в кількості 8 мкг/маси тіла збільшило кількість еритроцитів, лейкоцитів та концентрації гемоглобіну [252]. Таким чином, порівняно з органічними та неорганічними речовинами, наночастинки мають широкий спектр біологічної дії, характеризуються високою поверхневою і каталітичною активністю, низькою токсичністю та адсорбуючими властивостями в організмі [383].

### 1.5. Обґрунтування вибору теми дисертаційної роботи

Грунтовний аналіз наукової літератури з дослідження впливу мікроелементів на організм тварин та способів пом'якшення негативної дії теплового стресу за аліментарного використання органічних сполук мінеральних речовин свідчить, що в умовах глобальних змін клімату та антропогенного навантаження, проблема теплового стресу є ключовою у тваринництві. Підвищення температура довкілля призводить до порушення терморегуляції, негативних змін фізіологічних і біохімічних процесів та збільшенні оксидативного стресу в організмі тварин.

Серед різноманітних підходів у зменшенні негативного впливу теплового стресу на тварин за промислового утримання вирізняються мінеральні речовини виготовленні за допомогою методів нанотехнології. У числених експериментах встановлено, що мікроелементи у нанорозмірах, зв'язані з органічними кислотами беруть участь у перебігу обміну речовин у результаті чого захищають клітини від АФО, активують імунну та репродуктивну функцію, зменшують забруднення довкілля, покращують гематологічні і біохімічні показники крові за рахунок високої біодоступності в організмі. Додавання до раціону кролів органічних сполук наномікроелементів забезпечує ефективне засвоєння в організмі тварин, завдяки підвищеній біодоступності порівняно з неорганічними солями мікроелементів, що дозволяє використовувати їх у меншій кількості без втрати біологічної ефективності. Аналіз літературних джерел щодо впливу на організм тварин мікроелементів Цинку, Селену і Германію, свідчить про їх важливість у перебігу обміну речовин в організмі кролів. Однак, питання фізіологічно обґрунтованої кількості наносполук цих елементів за умов помірного і сильного теплового стресу, досі залишається не дослідженим. Слід підкреслити, що в літературних джерелах висвітлюється біологічна активність органічних частинок Zn, Se і Ge та їх вплив на активність метаболічних процесів у середині клітини, проте відсутнє дозування цих мікроелементів, залежно від інтенсивності теплового стресу на організм кролів, що потребує проведення ґрунтовних наукових досліджень.

## РОЗДІЛ 2. УМОВИ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИКА ПРОВЕДЕННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ

### 2.1. Схема і методика проведення досліджень

Дослідження проводили впродовж 2023 – 2024 років у лабораторії інтелектуальної власності та аналітичних досліджень Інституту біології тварин НААН. Метою експериментів було вивчити біохімічні зміни крові молодняку кролів-аналогів породи Термонська біла у період з 35 до 78 добового віку за умов помірного і сильного теплового стресу та пом'якшення його негативного впливу за додаткового впоювання наночастинок цинку, селену та германію цитратів.

Усі маніпуляції з піддослідними тваринами проводили з дотриманням положень «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», затверджених на Першому національному конгресі з біоетики (Київ, 2001 р.), керівних принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин» (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи №2010/63/ЄС, закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», прийняття від 10.10.2024, підстава 4017IX [19], згідно з протоколом №146 від 19.02.2024 року на засіданні комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок Інституту біології тварин НААН.

З метою виконання поставлених задач було проведено дві серії досліджень, з вивчення впливу підвищених температур довкілля на організм кролів після відлучення та зниженням негативного впливу за уведення цитратів мікроелементів. Для цього тварин утримували в приміщенні віварію у сітчастих клітках розміром 50×120×30 см. Впродовж експерименту 4 години на добу підвищували температуру в приміщенні за допомогою регульованих електричних нагрівачів повітря, що створювало умови теплового стресу.

В першому досліді, за умов помірного теплового стресу кролів утримували за температури від 27,8 до 28,9 °С та відносної вологості від 83,4 до 87,7 %. У другому досліді, за умов сильного теплового стресу, температура становила від 28,9 до 30 °С та відносної вологості від 78,1 до 87,4 %.

Для оцінки температурно-вологісного індексу (ТВІ) використовували вимірювально-обчислювальний комплекс (ВОК) АПСЕ-М та методику безперервної автоматичної реєстрації, що проводила одне вимірювання через кожні три секунди, з наступним усередненням 40 вимірювань параметра та його записом в карту пам'яті (Патент № 127047) [1]. Під час проведення дослідження використовували термогігрометр Trotec VL30, що відображав поточні показники температури, вологості та часу. Використання двох приладів, дозволяло забезпечити більш точну оцінку ТВІ в умовах дослідження.

Тварин для дослідження формували у групи по 6 тварин (контрольна і три дослідні), середньою масою тіла  $980 \pm 50$  г за помірною теплового стресу та  $1200 \pm 50$  г за умов сильного теплового стресу.

Кролі контрольної групи отримували основний раціоні із стандартним збалансованим гранульованим комбікормом і водою без обмежень. Кролі I, II і III дослідних груп споживали, такі ж комбікорми, як у контролі, проте впродовж 24 годин з водою отримували: I група – цинку цитрат – 60 мг/л або 12 мг/кг маси тіла; II група – селену цитрат – 300 мкг/л або 60 мкг/кг маси тіла; III група – германію цитрат – 62,5 мкг/л або 12,5 мкг/кг маси тіла (табл. 2.1).

Використання окремих поїлок для кожної тварини та розміщення тварин індивідуально у клітці дозволило контролювати кількість спожитої води та заданої сполуки, кожним кролем.

Таблиця 2.1

## Загальна схема проведення експериментів на кроликах

Етапи досліджень	Характеристика тварин, умови утримання	Раціон
Дослід – I	Кролі породи Термонська біла, тривалість дослідження від 35 до 78 добового віку. Маса тіла 980±50 г. Кліматичний режим: помірний тепловий стрес (27,8 – 28,9 °С); відносна вологість (83,4 – 87,7 %). Тривалість помірного теплового стресу – 4 години на добу.	<b>Контрольна група – ОР</b> (збалансований гранульований комбікорм і вода без обмеження). <b>I група (Д – I)</b> – цинку цитрат – 12 мг/кг маси тіла або 60 мг/л; <b>II група (Д – II)</b> – селену цитрат – 60 мкг/кг маси тіла або 300 мкг/л;
Дослід – II	Кролі породи Термонська біла, тривалість дослідження від 35 до 78 добового віку. Маса тіла 1200±50 г. Кліматичний режим: сильний тепловий стресу (28,9 – 30 °С); відносна вологість (77,1 – 87,4 %). Тривалість сильного теплового стресу – 4 години на добу.	<b>III група (Д – III)</b> – германію цитрат – 12,5 мкг/кг маси тіла або 62,5 мкг/л.

Показники крові кролів досліджували на 14 добу підготовчого періоду та на 14 і 29 доби дослідження за умов помірного та сильного теплового стресу. На 14 добу підготовчого періоду у кролів проводили відбір крові для з'ясування біохімічних показників за відсутності теплового стресу та добавок у раціоні. Підготовчий період тривав 14 діб і був необхідний для адаптації тварин до умов віварію. Вибір 14 діб забезпечило достатньо часу для того, щоб тварини адаптувалися до нових умов утримання, і дозволило забезпечити стабільні

показники. У наступні 14 і 29 добу експерименту досліджували вплив теплового стресу та його пом'якшення за вживання цитратної сполуки наночастинок мікроелементів.

Для досліджень клітин крові відбирали її з крайової вушної вени кролів у пробірки з антикоагулянтом етилендіамінтетраацетат ( $\text{EDTA-K}^{2+}$ ) і визначали загальну кількість еритроцитів та еритроцитарні індекси: абсолютний вміст еритроцитів, середній об'єм еритроцита, гематокрит, середній вміст гемоглобіну в еритроциті, середню концентрацію гемоглобіну в еритроциті, ширину розподілу еритроцитів за об'ємом; кількість лейкоцитів та їхні форми – лімфоцити, моноцити, гранулоцити; кількість тромбоцитів та тромбоцитарні індекси: абсолютний вміст тромбоцитів, середній об'єм тромбоцитів, тромбокрит, відносну ширину розподілу тромбоцитів за об'ємом за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора *Orphee Mythic 18* (Швейцарія), вміст гідропероксидів ліпідів (ГПЛ), ТБК-активних продуктів, активність супероксиддисмутази (СОД), каталази (КАТ), відновленого глутатіону (ВГ), глутатіонпероксидаза (ГП) [7], глутатіонредуктаза (ГР) [95]; класів ліпідів: фосфоліпіди, моно-, ди- та триацилгліцероли, неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК), естерифікованого холестеролу та вільного холестеролу [7], та вміст класів фосфоліпідів, у крові: фосфатидної кислоти, фосфатидилхоліну, фосфатидилінозитулу, фосфатидилсерину, фосфатидилетаноламіну, лізофосфатидилхоліну, сфінгомієліну [7].

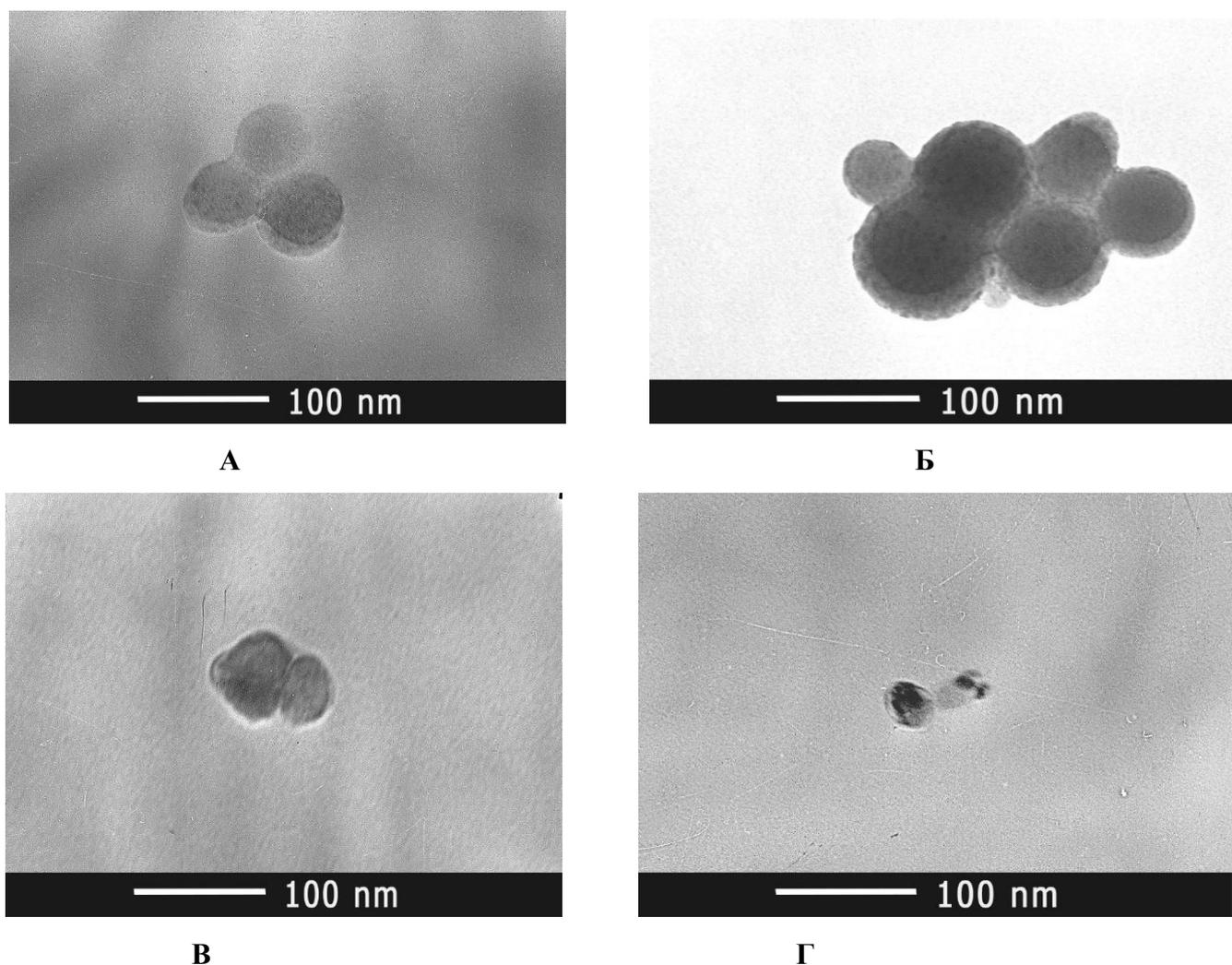
Для біохімічних досліджень, як антикоагулянт використовували 1 % розчин гепарину і визначали у плазмі крові вміст загального протеїну, альбуміну, активність аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), активність лужної фосфатази (ЛФ), вміст триацилгліцеролів (ТАГ), холестеролу, загального Кальцію та неорганічного Фосфору за допомогою біохімічного аналізатора *Hymalyzer 2000* [7].

Впродовж дослідження контролювали масу тіла тварин, визначали температуру вуха [281], частоту дихання [212], ректальну температуру [63], частоту серцевих скорочень [41].

У крові та тканинах печінки, нирок, м'язів, та шерсті визначали вміст Zn, Se, Ge, Fe, Mn, Cu, Co, Ni, Cd, Pb з використанням атомно-абсорбційного спектрофотометра СФ-115 ПК [7].

## **2.2. Фізичні характеристики наночастинок та метод їхнього отримання**

Для вивчення розміру наночастинок цинку, селену та германію цитратів в Інституті проблем матеріалознавства імені Францевича НАН України використовували трансмісійний електронний мікроскоп JEM 100CX II (Японія) при збільшенні 100 000 разів. Під час проведення дослідження стандартну мідну сітку для електронно-мікроскопічних досліджень, покриту тонким шаром карбону, розміщували на фільтрувальному папері. За допомогою мікродозатора на сітку наносили 1 – 2 краплі досліджуваної цитратної сполуки мікроелемента. Після висихання сітку встановлювали в тримач зразків мікроскопа, який після вакуумування у шлюзі переміщувався у колонну мікроскопа для проведення визначення. Додатково виконували фотографування мікродифракційних ґраток з подальшим розрахунком параметрів кристалічної ґратки і порівнянням з табличними значеннями. Зображення наночастинок селену цитрату отримати не вдалося. Це пов'язано з тим, що Селен має низький тиск насичених парів, який призводить до його інтенсивного випаровування при потраплянні у вакуум. Внаслідок цього, під час мікроскопічних досліджень, наночастинки селену цитрату швидко випаровуються, що ускладнює отримання чітких зображень. Тому у роботі використовували інформацію розробника про розмір наночастинок селену від 20 до 40 нм. Варто зазначити, що деякі наночастинки не давали чітких рефлексів, це може бути зумовлено їх аморфним станом (рис. 2.1).



**Рис. 2.1. Електроно-мікроскопічні дослідження зображень наночастинок цинку (А) – (55,4 – 61,2 нм), (Б) – (47 – 95,1 нм) та германію цитрату (В) – (52,2 нм), (Г) – (37,2 нм)**

Наночастинки цинку, селену та германію цитратів, отримали від ТОВ «Наноматеріали і нанотехнології», м. Київ. На першому етапі утворення наночастинок металеві гранули Zn, Se та Ge занурюють у дистильовану воду, де через металеві гранули пропускають імпульс електричного струму з високою амплітудою 100 – 1000 А. У результаті ерозійно-вибухового розряду температура на межі контакту між гранулами збільшується до 10 000 °С, внаслідок чого відбувається подрібнення поверхні гранул та утворення колоїдного розчину наночастинок металів розміром від 1 до 100 нм. Під час електричного імпульсу одночасно з утворенням наночастинок відбувається електронна емісія, де з поверхні металів виділяються вільні негативно заряджені електрони. Полярні молекули води,

зокрема атоми Гідрогену мають позитивний заряд і за рахунок електростатичного поля утворюють оболонку навколо електрону утворюючи гідратовані електрони (eaq), які є стабільними і реакційно активним. Утворенні наночастинки цинку, селену та германію відновлюються до низьких ступенів окиснення  $Zn^0 \rightarrow Zn^+$ ,  $Se^0 \rightarrow Se^{2-}$ ,  $Ge^0 \rightarrow Ge^{4-}$  в присутності гідратованих електронів мікроелементів, що дозволяє одержати широкий клас нових речовин. Окисно-відновний потенціал гідратованого електрону -2870 мВ, що перевищує потенціал Гідрогену (-2300 мВ). В Zn результаті утворюються внутрішня сфера аквахелату, що представлена загальною формулою  $[Me_n(H_2O)_n]^{2n-}$ , де  $Me_n$  – хелатоутворюючий метал наночастинок,  $H_2O$  – молекула води, яка лігандами (зв'язуються з металом),  $n$  – ціле число, що вказує скільки молекул води, оточує наночастинки металу. Таким чином, другим етапом є формування первинних аквахелатних комплексів:  $[Zn(H_2O)_n]^{2-}$ ,  $[Se(H_2O)_n]^{2-}$ ,  $[Ge(H_2O)_n]^{2-}$ , де  $n$  – число молекул  $H_2O$ , в координаційній сфері, заряд  $2^-$  утворюється внаслідок надлишку електронів, як захоплюють наночастинки. Після утворення первинних наночастинок на третьому етапі у водний розчин додають лимонну кислоту ( $C_6H_8O_7$ ), що дисоціює у водному середовищі утворюючи цитрати-аніони ( $C_6H_5O_7^{3-}$ ). Цитрат має три карбоксильні групи, дві з яких приєднуються до атома металу і заміщують молекули води у внутрішній сфері комплексу. Внаслідок цього формуються хелатні комплекси  $[Zn(C_6H_5O_7)(H_2O)_m]^{2-}$ ,  $[Se(C_6H_5O_7)(H_2O)_m]^{2-}$ ,  $[Ge(C_6H_5O_7)(H_2O)_m]^{2-}$ , де  $m$  – число залишкових молекул  $H_2O$ , заряд  $2^-$  вказує про надлишок електронів у комплексі, і саме цей негативний заряд поверхні притягує молекули води. Завершальним четвертим етапом формування наночастинок є утворення багатошарової наногідратної сполуки, де молекули води, приєднується не до самого комплексу, а до попереднього шару води. У результаті цього молекули води першого шару завдяки позитивному заряду Гідрогену спрямовані до негативно зарядженої поверхні наночастинок і утворюють водневі зв'язки із лігандами, розташованій у внутрішній координаційній сфері. Наступні шари молекули води нашаровуються завдяки електростатичній дипольній взаємодії. Утворена багатошарова оболонка захищає наночастинки від агломерації та

випадання в осад. Такий комплекс на основі наночастинок Zn, Se та Ge виглядає наступним чином:  $[\text{Zn}(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)(\text{H}_2\text{O})_m]^{2-} \times (\text{H}_2\text{O})_p$ ,  $[\text{Se}(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)(\text{H}_2\text{O})_m]^{2-} \times (\text{H}_2\text{O})_p$ ,  $[\text{Ge}(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)(\text{H}_2\text{O})_m]^{2-} \times (\text{H}_2\text{O})_p$ , де  $p$  – число молекул води зовнішніх шарів. Стійкість комплексу наночастинок аквахелату забезпечується кулонівськими силами між багат шаровою наногідратною оболонкою та поверхневим негативним зарядом наночастинок.

Таким чином, полярність молекул води зумовлює тетраедричні структури, що складаються з двох асиметрично розміщених атомів Гідрогену ( $\delta^+$ ) та двох неподільних електронних пар Оксигену ( $\delta^-$ ). Завдяки водневим зв'язкам, які утримують гідратну оболонку, наночастинка має властивість «розкриватися» при взаємодії з рецепторами клітини. Молекули води у внутрішньому шарі можуть легко заміщуватися донорами електронів, які виробляють рецептори на поверхні клітини, що забезпечує ефективну взаємодію наночастинок з клітиною мембраною. Згідно з електрохімічною теорією, трансмембранне перенесення відбувається на межі розподілу фаз, а енергія для перенесення виникає через градієнт електричного потенціалу [20].

### **2.3. Методи і методики проведених експериментів**

#### **Визначення вмісту загального протеїну за методом Лоурі [7].**

Для вимірювання використовували стандартизований набір «Simko LTD» (Україна). Метод ґрунтується на двох хімічних реакціях взаємодії реактиву Фоліна-Чокальтеу на триптофан і тирозин та біуретову реакцію з пептидними зв'язками протеїнів, що призводить до утворення кольорових продуктів. Досліджуваний розчин, що містить 10 – 100 мкг протеїну доводили дистильованою водою до 0,4 мл. Наступним етапом змішували 50 мл реактиву 2 %-го розчину натрію карбонату, приготовленого на 0,1 М розчину натрію гідроокису з 1 мл реактиву 0,5 %-го розчину купруму сірчанокислого, розведеного 1 %-м розчином натрію цитрату і отримуємо реактив № 3. У досліджуваний розчин зразка вносили 2 мл реактиву №3, перемішували і залишали за кімнатної температури на 10 хв. Після цього додавали 0,2 мл реактиву Фоліна-Чокальтеу до суміші зразка та реактиву № 3 і вимірювали

оптичну густина через 30 – 40 хв спектрофотометричним методом при 750 нм. Визначення отриманих величин загального вмісту протеїну проводили за допомогою калібрувального графіку.

#### **Визначення концентрації продуктів перексидного окиснення ліпідів [7].**

Визначення вмісту ГПЛ у біологічному матеріалі здійснювався шляхом осадження протеїнів за допомогою розчину трихлороцтової кислоти та екстракції ліпідів етанолом. Дослідження зразків проводили за температури  $\leq 4^{\circ}\text{C}$ . До плазми крові об'ємом 0,2 мл додавали етанол – 2,8 мл і 0,05 мл 50 %-го розчину у центрифужні пробірки, які закривали і струшували 5 – 6 хв. З метою осадження протеїнів центрифугували 10 хв при 3500 об/хв. З пробірок виділяли 1,5 мл етанольного екстракту ліпідів (супернатант), і доводили етанолом до 2,7 мл. Пробірки струшували і додавали концентровану HCl (0,02 мл), 0,03 мл розчин 1%-ї солі Мора розчиненої у 3 %-й HCl. Отриманий вміст струшували і очікували 30 с, після чого додавали 0,2 мл 20 %-го розчину тіоціанату амонію. Отримані екстракти взаємодіють і створюють малинове забарвлення. Вимірювання оптичної густини проводили спектрофотметрично («Unico» 1205, США) ( $\lambda = 480$  нм). Рівень ГПЛ розраховували в умовних одиницях на 1 мл плазми крові (Од Е/мл). Вміст гідропероксидів ліпідів розраховували, як різницю між контрольними та дослідними зразками.

Формула для визначення концентрації ГПЛ:

$E_{480}$  (дослідного зразка) –  $E_{480}$  (контрольного зразка) =  $\Delta E_{480}$  (ГПЛ), де

$E_{480}$  – екстинкція зразка, при  $\lambda = 480$  нм;

$\Delta E_{480}$  – різниця екстинкцій дослідного та контрольного зразка / вміст ГПЛ.

#### **Визначення концентрації ТБК-активних продуктів [7].**

Принцип методу ґрунтується на кольоровій реакції між малоновим діальдегідом (МДА) і тіобарбітуровою кислотою (ТБК) у кислому середовищі за високій температурі. У результаті реакції утворюється триметиновий комплекс, що складається з однієї молекули МДА і двох молекул ТБК. До плазми крові об'ємом 0,5 мл додаємо у пробірки 5 мл фосфорно-вольфрамової кислоти (ФВК). Пробірки закривали корками, премішували і ставили у холодильник на 15 хв. Далі впродовж

15 хв центрифугували при 3000 об/хв і температурі + 4 °С. Отриману надосадову рідину зливали, а до осаду додавали 2 мл дистильованої води та 1 мл 0,8 % ТБК. Суміш перемішували, закривали корками та інкубували на водяній бані впродовж години при температурі 100 °С. Далше охолоджували пробірки в холодній воді, після чого відцентрифугували 10 хв при 6000 об/хв. Вимірювання абсорбції утвореної кольорової реакції проводили спектрофотметрично ( $\lambda = 535$  <sup>3</sup>  $\lambda = 580$  нм). Вміст ТБК-активних продуктів розраховували, як нмоль МДА на 1 мл плазми крові (нмоль/мл).

Формула для визначення вмісту ТБК-активних продуктів:

$$C = 0,21 + 26,5 \times \Delta D, \text{ де}$$

C – вміст ТБК-активних продуктів;

$\Delta E$  – різниця екстинкцій (E535 – E580) зразка.

#### **Визначення супероксиддисмутазної активності (СОД: К.Ф. 1.15.1.1.) [7].**

Активність СОД визначали шляхом визначення рівня інгібування ензимом, процесу відновлення нітросинього тетразолію за наявності НАДН і феназинметасульфату (ФМС). В надосадовій рідині визначали активність СОД. Гемолізат об'ємом 0,1 мл змішували з інкубаційною сумішшю до складу якої входить 300 мг НСТ, 37 мг ЕДТА, 55 мг ФМС і доводили до об'єму 3 мл фосфатним буфером (0,15М, рН 7,8). Для контрольного зразка використовували відповідний об'єм дистильованої води. Реакцію запускають додаванням 0,1 мл НАДН у дослідному та контрольному зразках. Інкубацію проводили протягом 10 хв за температури 20 °С. Вимірювання абсорбції визначали спектрофотметрично ( $\lambda = 540$  нм). Активність СОД розраховували в 1 ум. од/мг протеїну з розрахунку 1 ум. од. дорівнює 50 % блокування відновлення НСТ до нітроформаону. Перерахунок відсотка блокування НСТ на 1 мг протеїну використовували калібрувальну криву.

Формула для визначення активності СОД:

$$A = \frac{K_e - D_e}{K_e} \times 100\%$$

де:

A – активність СОД;

Ке – контроль зразок – екстинкція;

Де – дослід зразок – екстинкція.

### **Визначення каталазної активності (КАТ: К.Ф. 1.11.1.6.) [7].**

Вимірювання активності КАТ проводиться за наявності солей молібдену, що взаємодіють з пероксидом водню. В результаті реакції утворюється забарвлений стійкий комплекс. У дослідний зразок до 0,1 мл гемолізату еритроцитів додавали до 2 мл 0,03 % розчину пероксиду водню. У контрольний зразок додавали 1 мл молібдату амонію – 4 % і 2 мл розчину – 0,03 %  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Після цього зразки інкубували 10 хв за температури 20 °С. Потім вносили 1 мл (0,25 Н)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  у дослідні контрольні зразки. Після цього у контрольний зразок вносили – 0,1 мл гемолізату еритроцитів, а в дослідний зразок додавали 1 мл 4 % молібдату амонію. Проби центрифугували впродовж 5 хв при 3000 об/хв. Поглинання кольорового продукту визначали спектрофотометрично ( $\lambda = 410$  нм). Активність КАТ розраховували в ммоль/хв на 1 мг протеїну.

Формула для визначення активності КАТ:

$$A = \frac{KE - DE \times 4 \times n}{110,6 \times 10 \times 0,1 \times c}$$

де:

A – активність КАТ;

c – кількість протеїну в зразку, мг;

КЕ – екстинкція контрольного зразка;

ДЕ – екстинкція дослідного зразка;

4 – загальний об'єм суміші в кюветі, мл;

n – розведення вихідного екстракту;

0,1 – об'єм екстракту, мл;

110,6 – коефіцієнт екстинкції перексиду водню;

10 – час інкубації, хв.

### **Визначення глутатіонпероксидазної активності (ГП: К.Ф. 1.11.1.9.) [7].**

ГП активність визначається швидкістю окиснення ВГ за наявності гідроперексиду трет-бутилу. Концентрацію ВГ вимірюють колориметрично до і після

реакції. Основою кольорової реакції є взаємодія SH-груп з 5,5'-дитіобіс-2-нітробензойною кислотою (ДТНБК), що призводить до утворення забарвленого продукту – тіонітрофенільного аніону, концентрація якого відображає вміст ВГ у середовищі реакції. До 0,1 мл гемолізату інкубують 830 мкл 0,1 М тріс-НСІ буферу (рН 8,5), що містить 12 мМ NaN<sub>3</sub>, 6 мМ ЕДТА та 4,8 мМ ВГ впродовж 10 хв за температури 37 °С. Після чого додають гідропероксид трет-бутилу 70 – мкл та повторно інкубують впродовж 5 хв. Для зупинки каталітичного окиснення ВГ за участі ензиму, реакцію зупиняли додаванням 0,4 мл 10 % ТХО. Усі зразки центрифугували впродовж 10 хв (4000 об/хв) після додавання ТХО. Досліджувану рідину відбирали об'ємом 0,02 мл та змішували з 2 мл 0,1 М тріс-НСІ (рН 8,5) та 0,02 мл 0,01М ДТНБК розведеного у метанолі (реактив Елмана). Реєстрацію абсорбції забарвленого продукту проводили спектрофотометрично ( $\lambda = 412$  нм). Активність ГП розраховували в мкмоль глутатіону/хв  $\times$  мг протеїну.

Активність ГП розраховували за формулою:

$$A = \frac{\Delta E \times V}{6,22 \times c}$$

де:

A – активність ГП;

$\Delta E$  – різниця оптичної густини контрольного і дослідного зразка;

P – ступінь розведення біологічного зразка;

E<sub>c</sub> – оптична густина стандартного зразка;

t – тривалість хімічної реакції, 5 хв;

V – об'єм суміші у кюветі, мл;

C – концентрація протеїну у біологічному зразку, мл.

#### **Визначення глутатіонредуктазної активності (ГР: К.Ф. 1.6.4.2.) [95].**

Активність ГР визначали швидкістю відновлення глутатіону за наявності НАДФН. Проводили визначення активності ГР в реакційному середовищі шляхом додавання 2,5 мл 0,15 М K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (рН 7,4), 0,2 мл окисненого глутатіону, 0,1 мл гемолізату та 0,1 мл НАДФН (2мМ). Активність ензиму визначали за зниженого вмісту НАДФН протягом 1 хв при 37 °С. Реєстрацію абсорбції проводили

спектрофотометрично ( $\lambda = 340$  нм). Активність глутатіонредуктази розраховували в мкмоль НАДФН/хв  $\times$  мг протеїну.

Активність ГР розраховували за формулою:

$$A = \frac{\Delta E \times V}{6,22 \times c}$$

де:

A – активність ГР;

c – концентрація протеїну у гемолізаті, мг/мл;

$\Delta E = E_{\text{охв}} - E_{\text{1хв}}$ ;

$\alpha$  – об'єм біологічного матеріалу, мл;

V – об'єм кювети.

### **Визначення концентрації відновленого глутатіону [7].**

Вміст ВГ визначали на основі принципу утворення тіонітрофенільного аніону після взаємодії SH-груп глутатіону з 5,5-дитіобіс,2-нітробензойною кислотою. У контрольний зразок змішували 3 мл осаджуючого реактиву та 2 мл дистильованої води. У дослідний зразок додавали 2 мл гемолізату і 3 мл осаджуючого реактиву. Інкубуємо 5 хв за температури 20 °С та центрифугуємо проби при 3500 об/хв. Отриману надосадову рідину фільтрували від протеїнового осаду. До 2 мл дослідного та контрольного зразка центрифугату додавали 8 мл  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (0,3 М) та 0,1 мл реагенту Елмана. Визначення абсорбції проводили спектрофотометрично ( $\lambda = 412$  нм). Вміст ВГ в еритроцитах розраховували як ммоль/л і визначали за допомогою калібрувальної кривої.

### **Екстрагування ліпідів за методом Фолча [7].**

Метод екстракції ліпідів ґрунтується на розділенні ліпопротеїдних комплексів і виділення ліпідів за допомогою полярного розчинника – метанолу з наступним екстрагуванням ліпідів неполярним розчинником – метанолом. 1 мл плазми крові змішували у пробірці з герметично закритим корком та додавали суміш хлороформу та метанолу (у співвідношенні 2:1) так, щоб суміш до плазми становила 20:1. Після збовтування отриману суміш інкубували протягом 12 годин за температури 20 °С, після чого, суміш пропускали через знежирений фільтр. Осад промивали два рази

сумішшю хлороформу та метанолу (5 мл) і доводили до вихідного об'єму. На наступному етапі до зразка додавали розчин 0,74 М КСl, об'ємом 20 % від загального об'єму ліпідів, з метою зв'язування неліпідних водорозчинних компонентів. Пробу знову збовтували та інкубували протягом 12 годин при 20 °С. Поверхневу фракцію видаляли, а нижню промивали сумішшю хлороформу та метанолу у співвідношенні 8:4, після чого отриману суміш доводили метанолом (0,5 – 1 мл) до початкового об'єму зразка. Отриманий етаноловий ліпідний екстракт використовували для визначення загальної концентрації ліпідів і розрахунку відсоткового вмісту окремих ліпідних та фосфоліпідних класів.

### **Визначення концентрації загальних ліпідів гравіметричним методом [7].**

Гравіметричний метод полягає в отриманні сухого залишку з етанольного екстракту ліпідів та його зважуванні. Пробірку з ліпідним екстрактом отриманим за методом Фолча поміщали на 2 години в герметичний ексікатор, наповнений сухим NaOH, що виконував роль вологовловлювача. Після цього пробірку з сумішшю зважували на аналітичних вагах. Загальний вміст ліпідів у зразку розраховували за формулою:  $X = (A-B) \times 100 / C$

де:

X – загальний вміст ліпідів;

A – маса пробірки з ліпідами, г;

B – маса пробірки без ліпідів, г;

C – маса тканини, мг;

100 – коефіцієнт перерахунку, мг %.

### **Визначення вмісту окремих класів ліпідів методом тонкошарової хроматографії [7].**

Визначення окремих класів ліпідів у плазмі крові кролів проводили за методом висхідної тонкошарової хроматографії на силікагелі з суміші розчинників, що складаються з використанням комплексу розчинників гексану, діетилового ефіру та льодяної оцтової кислотної у співвідношенні 70:30:1 (об/об/об). Після нанесення зразків на пластинки силікагелю, їхнє проявлення проводили шляхом випаровування кристалічного йоду. Сканування пластинок проводили за допомогою

пристрою Canon LiDE 300, що дозволяло формувати комп'ютерні фореграми за допомогою програмного забезпечення (програмний пакет: TotalLab TL120 (Nonlinear Dynamics Limited, Newcastle upon Tyne, Great Britain)) та провести кількісне визначення (%) вмісту класів ліпідів від їх загальної фракції.

**Визначення вмісту окремих класів фосфоліпідів методом тонкошарової хроматографії [7].**

Визначення окремих класів фосфоліпідів у плазмі крові кролів проводили методом висхідної тонкошарової хроматографії на силікагелевих пластинках із застосуванням суміші розчинників, що складаються з хлороформу, метанолу та води у співвідношенні 65:25:4 (об/об/об). Проявлення пластинок проводили шляхом випаровування кристалічного йоду. Сканування проводили за допомогою пристрою Canon LiDE 300. Отримані цифрові фореграми аналізували за допомогою програмного забезпечення: TotalLab TL120 (Nonlinear Dynamics Limited, Newcastle upon Tyne, Great Britain) і проводили кількісне визначення (%) вмісту окремих класів фосфоліпідів від загальної їх фракції.

**Дослідження вмісту макро- та мікроелементів методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії СФ-115 ПК [7].**

Для визначення вмісту мінеральних речовин у біологічному матеріалі використовували атомно-абсорбційний спектрофотометр СФ-115 ПК після попередньої сухої мінералізації зразків. Досліджувані зразки масою 5 – 20 г поміщали у порцелянові тиглі і висушували у сушильній шафі за температури 100 – 105 °С до повного випаровування вологи. Після чого порцелянові тиглі зі зразками переносили у муфельну піч, яку нагрівали поступово, піднімаючи температуру на 50 °С через кожні 30 хв до температури 450 °С для озолення зразка. Спалювання зразків проводили протягом 10 – 15 годин. Мінералізацію вважали закінченою при утворенні білої або блідо-рожевої золи, без обвуглених частинок. Висушені зразки розчиняли у 20 мл 10 % HCl і фільтрували у мірну колбу. Отриманий розчин золи спектрофотометрували на атомно-абсорбційному спектрофотометрі СФ-115 ПК. Для кожного елемента використовували визначену довжину хвилі. Обрахунок проводили комп'ютерною програмою, яка забезпечувала цифрові дані про

концентрацію кожного елемента у мг/кг тканини та органу, враховуючи масу тканини і ступінь розведення.

**Визначення амінотрансферазної активності у плазмі крові кролів (аланінамінотрансфераза – АЛТ: К.Ф. 2.6.1.2.; аспартатамінотрансфераза – АСТ: К.Ф. 2.6.1.1.) [7].**

Активність АЛТ і АСТ у плазмі крові вимірювали на біохімічному аналізаторі *Humalyzer 2000* (бренд HUMAN; напівавтоматичний тип) з використанням набору «GPT (ALAT) IFCC mod. liquiUV. (REF 12012)» (Німеччина, Вісбаден), «GOT (ASAT) IFCC mod. liquiUV. (REF 12011)» (Німеччина, Вісбаден), та виражали в умовних одиницях на 1 л (ум. од./л).

**Визначення вмісту креатиніну, сечовини та холестеролу у плазмі крові [7].**

Визначення вмісту креатиніну, сечовини та холестеролу у плазмі крові кролів проводили на біохімічному аналізаторі *Humalyzer 2000* (бренд HUMAN; напівавтоматичний тип) з використанням наборів «Creatinine liquicolor (REF 10052)» (Німеччина, Вісбаден), «Urea liquicolor (REF 10505)» (Німеччина, Вісбаден), «Cholesterol liquicolor (REF 10028)» (Німеччина, Вісбаден). Концентрацію креатиніну, сечовини та холестеролу у плазмі виражали у мкмоль/л, ммоль/л та ммоль/л відповідно.

**Визначення активності лужної фосфатази у плазмі крові**

**(ЛФ: К.Ф. 3.1.3.1.) [7].**

Активність ЛФ у плазмі крові вимірювали на біохімічному аналізаторі *Humalyzer 2000* (бренд HUMAN; напівавтоматичний тип) з використанням набору «Alkaline Phosphatase liquicolor (REF 12017)» (Німеччина, Вісбаден) та виражали в умовних одиницях на 1 л (ум. од./л).

**Визначення загального протеїну, альбуміну, триацилгліцеролів, загального кальцію та неорганічного фосфору у плазмі крові [7].**

Визначення вмісту загального протеїну, альбуміну, триацилгліцеролів, загального кальцію та неорганічного фосфору у плазмі крові проводили на біохімічному аналізаторі *Humalyzer 2000* (бренд HUMAN; напівавтоматичний тип з використанням наборів «Protein liquicolor (REF 10570)» (Німеччина, Вісбаден),

«Albumin liquicolor (REF 10560)» (Німеччина, Вісбаден), «Triglycerides liquicolor (REF 10724)» (Німеччина, Вісбаден), «Phosphorus liquicolor (REF 10027)» (Німеччина, Вісбаден), «Calcium liquicolor (REF 10011)» (Німеччина, Вісбаден), та виражали відповідно у (г/л), (г/л), (ммоль/л), (ммоль/л), (ммоль/л).

### **Визначення клінічних параметрів організму кролів**

Температуру вуха вимірювали шляхом розміщення цифрового термометра Vega-418 (Україна), в прямому контакті з центральною внутрішньою частиною вушної раковини [281]. Частоту дихання визначали шляхом візуального підрахунку рухів носа за 1 хв [212]. Ректальну температуру вимірювали за допомогою електронного термометра Vega-418 (Україна), шляхом уведення в пряму кишку кроликів на 2 – 3 см протягом 1 хвилини, після чого отримували результат [63]. Частоту серцевих скорочень визначали шляхом розміщення лівої руки між променевою та сонною артеріями та підрахунку скорочень шлуночка та відповідну кількість ударів серця за 1 хв [41].

### **Визначення температурно-вологісного індексу (ТВІ) [279].**

Межі комфортних умов утримання кролів визначали за ТВІ показником. Середньодобову температуру повітря та відносну вологість визначали за формулою:

$$ТВІ = T - ((0,31 - 0,31 \times V/100) \times (T - 14,4)),$$
 де: ТВІ = індекс температури і вологості; T = температура (°C); V = відносна вологість у відсотках (%).

Отримані значення ТВІ були класифіковані, де < 27,8 °C – відсутність теплового стресу; 27,8 – 28,9 °C – помірний тепловий стрес; 28,9 – 30,0 °C – сильний тепловий стрес; > 30,0 °C – дуже сильний тепловий стрес.

### **2.4. Статистична обробка первинних даних**

Обчислення результатів дослідження проводили з використанням пакету програм «STATISTICA» 7.0 («Statsoft», США). Експериментальні дані виражали, як середнє значення (M) ± та середньоквадратичне відхилення (SD). Результати розраховували однофакторним дисперсійним аналізом (ANOVA), для виявлення статистичних відмінностей між контрольною та дослідними групами використовували апостеріорний критерій (*post-hoc test*) – метод *Tukey HSD*, відмінності вважали достовірними при  $P \leq 0,05$  [17].

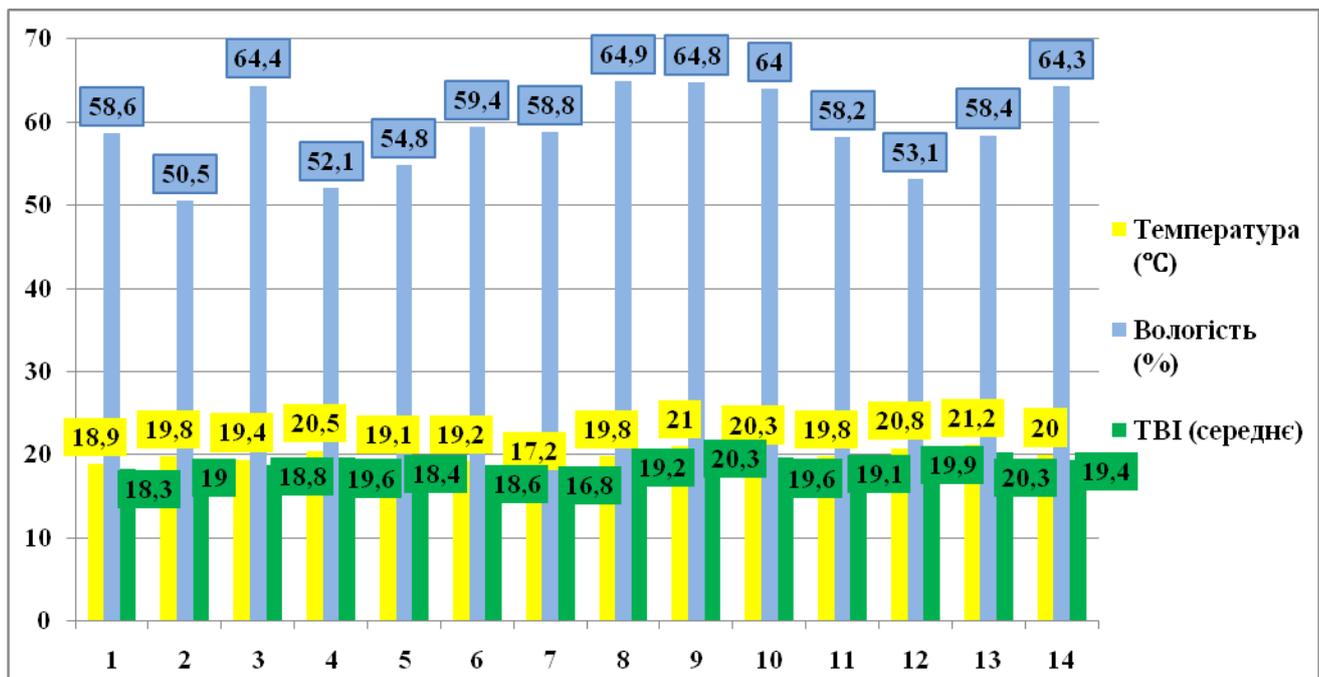
## РОЗДІЛ 3

### РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 3.1. Гематологічні параметри організму кролів за впоювання наночастинок цинку, селену та германію цитратів в умовах помірного теплового стресу

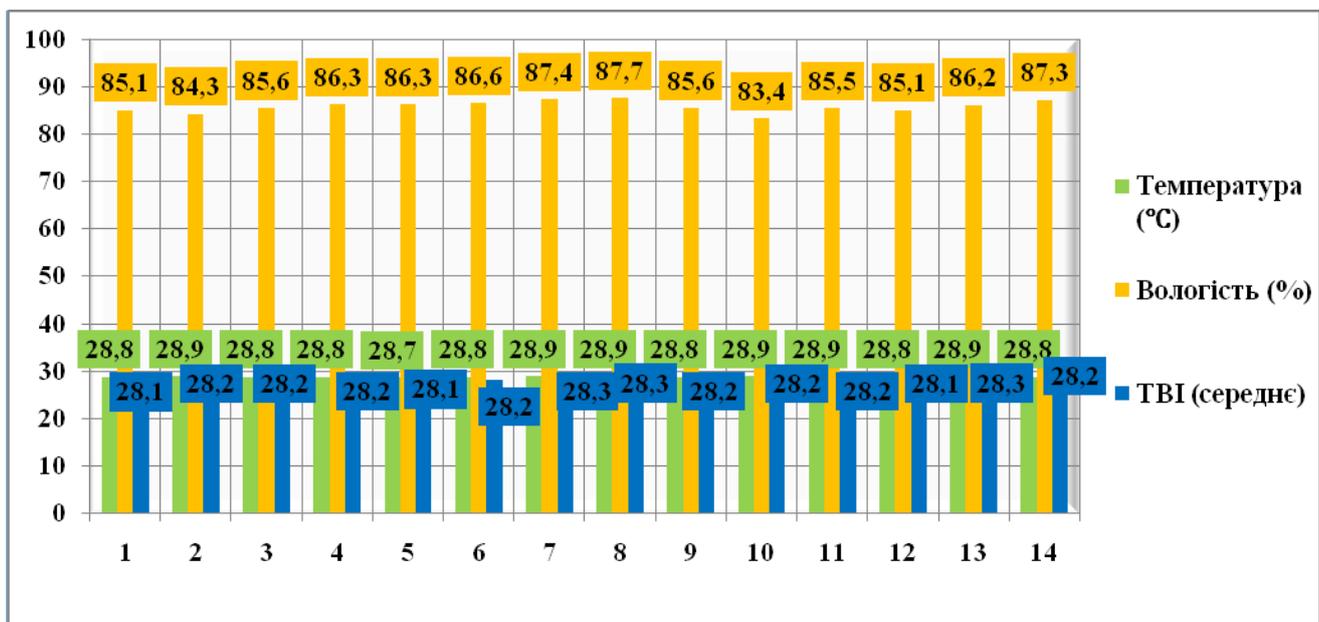
Сучасне ведення промислового кролівництва функціонує в умовах глобальних кліматичних змін з критичним підвищенням температури довкілля. Ці чинники негативно впливають на мікроклімат приміщень для утримання тварин. Кролі є чутливими до температури довкілля через біологічні особливості їхнього організму. Забезпечення нормативних параметрів мікроклімату у промисловому кролівництві потребує значних капіталовкладень, що є важливим у період літньої пори року, коли відзначаються негативні температурно-вологісні зміни. Негативний вплив теплового стресу на організм кролів, можна пом'якшити уведенням компонентів корму, що включають вітаміни, органічні кислоти, ензими, мінеральні речовини тощо [258]. Тому, метою першого етапу досліджень було створити умови помірного теплового стресу та з'ясувати рівень його пом'якшення за уведення до раціону кролів І групи – цинку цитрату (12 мг/кг маси тіла); II – селену цитрату (60 мкг/кг маси тіла); III – германію цитрату (12,5 мкг/кг маси тіла) у період з 35 до 78 добового віку.

Результати досліджень температури, вологості та їхнього співвідношення контролювали впродовж дослідження. Так, середня вологість і температура повітря віварію, під час підготовчого періоду за умов помірного теплового стресу становила 59 % і 19,7 °C (рис. 3.1). Для визначення ТВІ у віварії контролювали співвідношення температури та вологості кожної доби. Отримане значення ТВІ відповідало 19,0, що свідчить про відсутність теплового стресу впродовж підготовчого періоду експерименту.



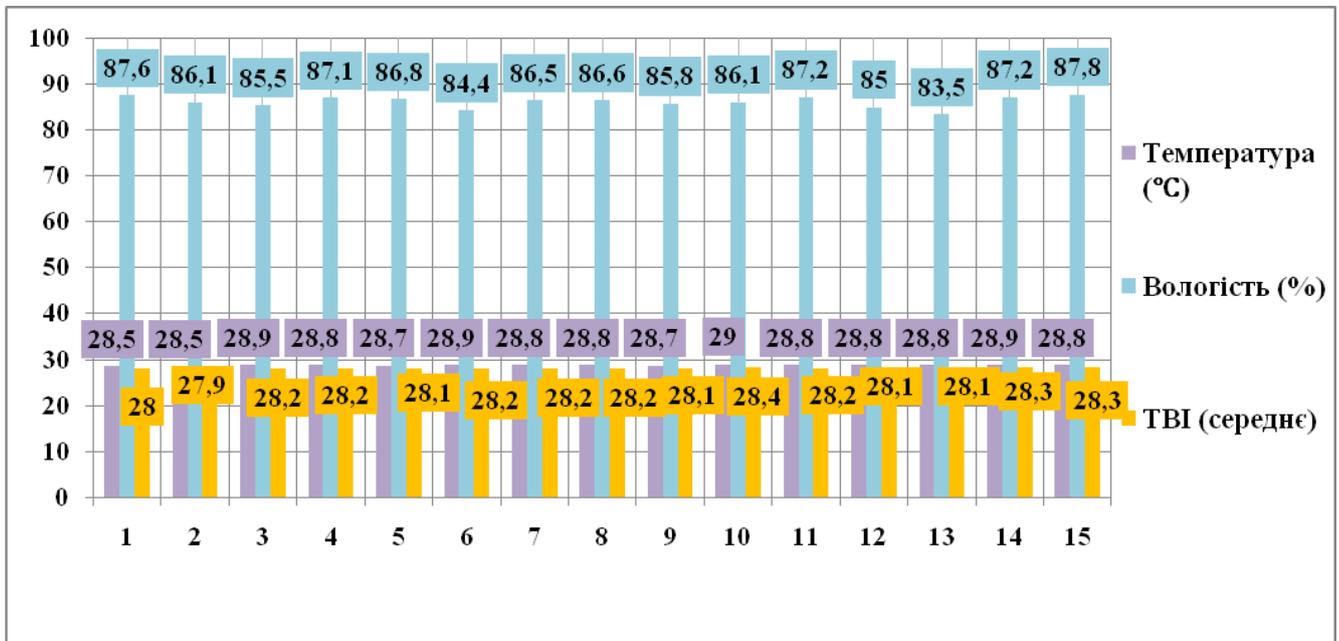
**Рис. 3.1. Температура, вологість, ТВІ впродовж 14 днів підготовчого періоду помірного теплового стресу**

Відповідно до мети дослідження, показники середньої температури у приміщенні за 14 днів дослідного періоду становили 28,8 °С та вологості – 85,7 %, ТВІ за період дослідження дорівнював 28,2. (рис. 3.2).



**Рис. 3.2. Температура, вологість, ТВІ впродовж 14 днів дослідного періоду помірного теплового стресу**

На 29 добу дослідного періоду середні значення вологості та температури відповідно були 86,2 % та 28,7 °С (рис. 3.3). ТВІ становив 28,1, що згідно з формулою вказує на параметри помірною теплого стресу у завершальному періоді застосування добавок.



**Рис. 3.3. Температура, вологість, ТВІ впродовж 15 дів дослідного періоду помірною теплого стресу**

Проведені нами дослідження виявили, що впоювання кролям цинку цитрату та селену цитрату у крові відповідно збільшує кількість еритроцитів на 22,2 % ( $p < 0,01$ ) та 20,2 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем на завершальному етапі дослідження, що може свідчити про стимулюючий вплив на процеси еритропоезу (табл. 3.1). Аналіз одержаних результатів концентрації гемоглобіну у тварин I, II, III групи був відповідно вищим на 16,3 %, ( $p < 0,01$ ), 28,5 % ( $p < 0,001$ ), 21,9 % ( $p < 0,001$ ) на 29 добу дослідження. Відсоток гематокритної величини за впоювання добавок цитратів мікроелементів підвищився у крові кролів I і II дослідних груп відповідно на 27,3 %, ( $p < 0,01$ ) і 20,7 % ( $p < 0,05$ ) на 29 добу експерименту. Отримані дані збільшення концентрації гемоглобіну та відсотка гематокритної величини у крові кролів безпосередньо корелюють з кількістю еритроцитів.

Таблиця 3.1

Кількість еритроцитів, вміст гемоглобіну та гематокриту у крові кролів за вipoювання сполук цитратів цинку, селену та германію в умовах помірного теплового стресу, ( $M \pm SD$ ,  $n=6$ )

Показники	Група тварин	Періоди досліджень		
		Підготовчий	Дослідний	
			14-та доба	29-та доба
Загальна кількість еритроцитів, $10^{12}/л$	К	$5,76 \pm 0,51$	$5,81 \pm 0,70$	$5,04 \pm 0,62$
	Д – I	$6,08 \pm 0,69$	$5,84 \pm 0,53$	$6,16 \pm 0,55^{**}$
	Д – II	$6,28 \pm 0,55$	$6,02 \pm 0,56$	$6,06 \pm 0,63^*$
	Д – III	$6,45 \pm 0,42$	$5,93 \pm 0,69$	$5,41 \pm 0,26$
Гемоглобін, г/л	К	$132,6 \pm 5,75$	$133,0 \pm 10,21$	$109,1 \pm 6,11$
	Д – I	$135,1 \pm 8,47$	$134,5 \pm 12,56$	$127,0 \pm 5,25^{**}$
	Д – II	$149,6 \pm 16,57$	$145,6 \pm 13,54$	$140,3 \pm 9,77^{***}$
	Д – III	$150,0 \pm 10,82$	$134,6 \pm 8,01$	$133,1 \pm 5,63^{***}$
Гематокрит, л/л	К	$0,413 \pm 0,07$	$0,387 \pm 0,06$	$0,362 \pm 0,02$
	Д – I	$0,467 \pm 0,06$	$0,433 \pm 0,04$	$0,461 \pm 0,03^{**}$
	Д – II	$0,449 \pm 0,05$	$0,416 \pm 0,07$	$0,437 \pm 0,07^*$
	Д – III	$0,502 \pm 0,06$	$0,467 \pm 0,04$	$0,442 \pm 0,01$

*Примітка:* К – контрольна група (гранульований комбікорм і вода); Дослідна – I – цинку цитрат (60 мг/л або 12 мг/кг маси тіла); Дослідна – II – селену цитрат (300 мкг/л або 60 мкг/кг маси тіла); Дослідна – III – германію цитрату (62,5 мкг/л або 12,5 мкг/кг маси тіла). У цій та наступних таблицях статистично вірогідні різниці враховували порівняно з контрольною групою: \* –  $P \leq 0,05$ ; \*\* –  $P \leq 0,01$ ; \*\*\* –  $P \leq 0,001$ .

У крові кролів встановлено підвищення середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті за вipoювання цинку цитрату на 5,11 % ( $p < 0,01$ ) на 29 добу дослідження та селену цитрату відповідно на 4,42 і 6,19 % ( $p < 0,05 - 0,001$ ) на 14 і 29 доби експерименту (табл. 3.2). На нашу думку, завдяки антиоксидантним властивостям та важливим функціям у процесах активації ензимів органічні сполуки селену та цинку опосередковано впливають на кількість еритроцитів та еритроцитарні індекси, що є

важливим показником кровотворної функції організму за умов помірного теплового стресу.

Таблиця 3.2

Еритроцитарні індекси у крові кролів за впоювання сполук цитратів цинку, селену та германію в умовах помірного теплового стресу, (M±SD, n=6)

Показники	Група тварин	Періоди досліджень		
		Підготовчий	Дослідний	
			14-та доба	29-та доба
Середній об'єм еритроцита, фл	К	97,43±2,30	98,23±2,31	97,23±3,46
	Д – I	96,31±2,53	101,10±2,74	98,53±2,28
	Д – II	98,00±2,52	102,57±2,57	99,46±2,45
	Д – III	95,03±1,36	100,15±4,38	100,37±3,14
Середній вміст гемоглобіну в еритроциті, пг	К	23,56±1,11	23,53±0,95	23,83±0,84
	Д – I	23,83±0,43	23,90±1,23	24,61±0,90
	Д – II	24,38±0,77	25,03±0,88	24,40±0,94
	Д – III	24,68±0,57	24,71±1,23	25,10±0,15
Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті, г/л	К	241,67±2,87	225,83±6,49	231,17±5,98
	Д – I	247,17±3,54	228,17±3,18	243,00±2,96**
	Д – II	243,67±5,27	235,83±3,65*	245,50±3,53***
	Д – III	244,67±1,75	232,17±6,01	234,00±6,35
Ширина розподілу еритроцитів, %	К	10,23±0,42	10,38±0,60	10,43±0,58
	Д – I	10,68±0,36	10,81±0,34	10,98±0,53
	Д – II	10,36 ±0,20	10,46±0,62	10,60±0,43
	Д – III	10,75±0,59	10,96±0,52	10,50±0,63

Лейкоцити є клітинами захисної системи організму і їх рівень був в межах фізіологічних величин [250], однак кількісне їх зменшення в дослідних групах, може свідчити про відсутність алергічної реакції або знижений ризик виникнення

запалення за впоювання добавок. Дослідженнями встановлено, що у крові кролів I і II дослідних груп зменшилась кількість лейкоцитів відповідно на 9,01 ( $p < 0,05$ ) і 7,95 % ( $p < 0,05$ ) та лімфоцитів 11,3 ( $p < 0,05$ ) і 12,5 % ( $p < 0,05$ ) на завершальному етапі дослідження (табл. 3.3). Знижений рівень лімфоцитів у період дослідження, може вказувати на менший ризик розвитку гострого запалення та зменшує ризик захворювань під впливом цитратів мікроелементів [306]. Використання добавки цинку цитрату зумовило підвищення вмісту моноцитів у крові кролів на 23,5 % ( $p < 0,05$ ) на 29 добу експерименту. Цинк є важливим мікроелементом, який бере участь у регуляції імунної системи. Він сприяє розвитку та функціонуванню імунних клітин, включаючи моноцити [345]. Підвищений вміст моноцитів, може вказувати про активацію імунної системи, яка відповідає на стресові умови, у тому числі й тепловий стрес. Тому, на нашу думку збільшений вміст моноцитів є результатом імунної відповіді, шляхом вироблення цитокінів, які активують реакцію імунофізіологічної системи за умов помірного теплового стресу.

Таблиця 3.3

Кількість лейкоцитів у крові кролів за впоювання сполук цитратів цинку, селену та германію в умовах помірного теплового стресу, ( $M \pm SD$ ,  $n=6$ )

Показники	Група тварин	Період досліджень		
		Підготовчий	Дослідний	
			14-та доба	29-та доба
Загальна кількість лейкоцитів, $10^9/\text{л}$	К	9,58±0,83	9,35±0,59	9,43±0,41
	Д – I	8,66±0,69	8,63±0,80	8,58±0,44*
	Д – II	8,73±0,35	9,11±0,59	8,68±0,37*
	Д – III	8,70±0,31	8,96±0,32	9,15±0,48
Загальна кількість лімфоцитів, $10^9/\text{л}$	К	5,26±0,63	5,16±0,47	5,75±0,27
	Д – I	4,66±0,58	4,88±0,29	5,10±0,34*
	Д – II	4,41±0,18	4,98±0,19	5,03±0,33*

продовження таблиці 3.3

	Д – III	4,43±0,95	4,80±0,40	5,23±0,42
Загальна кількість моноцитів, 10 <sup>9</sup> /л	К	1,43±0,10	1,33±0,12	1,06±0,05
	Д – I	1,55±0,25	1,51±0,11	1,31±0,19*
	Д – II	1,65±0,24	1,50±0,20	1,15±0,08
	Д – III	1,50±0,20	1,55±0,10	1,16±0,13
Загальна кількість гранулоцитів, 10 <sup>9</sup> /л	К	1,81±0,56	2,11±0,54	2,20±0,14
	Д – I	2,38±0,27	2,25±0,24	2,86±0,57*
	Д – II	1,66±0,33	2,20±0,33	2,68±0,35
	Д – III	1,76±0,50	2,16±0,54	3,66±0,40***

Випоювання цитратів мікроелементів позначилось у крові кролів I і III дослідних підвищенням абсолютного вмісту гранулоцитів відповідно на 30 (p<0,05) і 66,3 % (p<0,001) на 29 добу експерименту. Додавання до раціону кролів цинку, селену та германію цитратів зумовило вірогідні зміни щодо контрольної групи за відносним вмістом гранулоцитів на 13,5 % (p<0,05), 17,1 % (p<0,01) і 41,1 % (p<0,001) впродовж завершального періоду дослідження (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Форми лейкоцитів у крові кролів за випоювання сполук цитратів цинку, селену та германію в умовах помірного теплового стресу, (M±SD, n=6)

Показники	Група тварин	Період досліджень		
		Підготовчий	Дослідний	
			14-та доба	29-та доба
Відносний вміст лімфоцитів, %	К	54,96±6,14	54,87±4,70	57,31±3,35
	Д – I	48,55±4,68	54,00±1,96	55,38±2,10
	Д – II	55,61±2,62	53,91±2,39	56,33±2,29
	Д – III	49,98±4,56	52,80±2,49	54,21±3,32

продовження таблиці 3.4

Відносний вміст моноцитів, %	К	26,83±5,35	22,04±3,84	12,41±1,29
	Д – I	23,56±6,15	22,85±1,95	13,65±0,71
	Д – II	23,01±2,32	23,86±1,90	12,56±1,14
	Д – III	28,73±3,64	25,46±1,61	12,70±1,39
Відносний вміст гранулоцитів, %	К	18,50±4,81	19,38±1,63	25,91±1,47
	Д – I	27,73±6,45	20,78±2,08	29,43±0,89*
	Д – II	21,36±4,43	21,20±4,78	30,35±2,85**
	Д – III	21,25±6,88	20,36±3,40	36,56±2,25***

За впоювання добавки цитратів мікроелементів відзначено тенденцію до збільшення рівня тромбоцитів, середнього об'єму тромбоцитів, тромбокритної величини та відносної ширини розподілу тромбоцитів за об'ємом впродовж 29 діб дослідження (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Кількість тромбоцитів та їхні індекси у крові кролів за впоювання сполук цитратів цинку, селену та германію в умовах помірного теплового стресу,

(M±SD, n=6)

Показники	Група тварин	Період досліджень		
		Підготовчий	Дослідний	
			14-та доба	29-та доба
Загальна кількість тромбоцитів, 10 <sup>9</sup> /л	К	303,0±35,18	368,0±13,88	376,5±14,87
	Д – I	263,3±46,24	373,0±25,28	385,6±25,81
	Д – II	349,8±57,70	390,6±23,43	390,3±12,78
	Д – III	331,3±34,82	386,6±25,19	397,8±28,83

продовження таблиці 3.5

Середній об'єм тромбоцита, фл	К	4,96±0,30	5,01±0,38	4,86±0,37
	Д – I	5,36±0,29	5,25±0,21	5,06±0,19
	Д – II	5,25±0,24	5,61±0,57	5,15±0,24
	Д – III	5,28±0,40	5,66±0,38	5,21±0,31
Тромбокрит, %	К	0,262±0,02	0,212±0,02	0,189±0,01
	Д – I	0,233±0,03	0,217±0,03	0,200±0,01
	Д – II	0,237±0,02	0,221±0,02	0,212±0,01
	Д – III	0,239±0,04	0,218±0,02	0,211±0,02
Ширина розподілу тромбоцитів по об'єму, %	К	12,45±1,21	13,71±0,98	12,55±1,41
	Д – I	14,31±0,97	14,51±0,53	13,01±0,91
	Д – II	13,50±0,84	14,01±1,01	13,58±0,47
	Д – III	13,91±1,83	13,78±0,74	13,90±0,76

Таким чином, випоювання кролям цинку та селену цитратів за умов помірного теплового стресу зумовило виражені позитивні зміни гематологічних показників крові кролів впродовж дослідження. Додавання до раціону германію цитрату мало виражений вплив на організм кролів, проте пом'якшувало негативну дію теплового стресу, з вираженими позитивними змінами параметрів крові на 29 добу дослідження порівняно з контролем.

Результати цього підрозділу опубліковані в наукових працях та тезах [23, 31, 34, 40, 431].

### **3.2. Біохімічні показники крові кролів за випоювання наночастинок цинку, селену та германію цитратів в умовах помірного теплового стресу**

Результати дослідження біохімічних показників крові кролів, характеризують стан метаболізму та функціонування їх організму, свідчать про позитивну динаміку змін за випоювання цинку, селену та германію цитратів у порівнянні з контрольною групою (табл. 3.6). Випоювання селену цитрату кролям II дослідної групи, зменшує

рівень креатиніну на 7,5 і 7,3 % ( $p < 0,05$ ) та сечовини 19,9 і 17,7 % ( $p < 0,01$ ) впродовж дослідного періоду. Випоювання германію цитрату за умов помірного теплового стресу у III дослідній групі зумовило зниження вмісту сечовини на 19,9 ( $p < 0,001$ ) та 20,3 % ( $p < 0,01$ ) на 14 і 29 доби випоювання порівняно з контролем. Креатинін утворюється в м'язовій тканині під час його метаболізму і є кінцевим продуктом креатину [289]. Нирки фільтрують креатинін і виводять його з організму через сечу. Рівень сечовини в крові є показником функціонального стану нирок, а також обміну протеїнів в організмі [352]. Наночастинки цинку, селену та германію цитратів володіють антиоксидантними властивостями, що допомагає зменшити тепловий стрес та захистити нирки від негативної дії теплового стресу [127, 311]. Отримані результати дослідження з вірогідним зменшенням вмісту креатиніну і сечовини, можуть вказувати про покращення функції нирок та активацію обміну речовин, що більш було вираженим за впливу добавок селену та германію цитратів.

Таблиця 3.6

Вміст загального протеїну, альбуміну, креатиніну та сечовини у крові кролів за випоювання сполук цитратів цинку, селену та германію в умовах помірного теплового стресу, ( $M \pm SD$ ,  $n=6$ )

Показники	Група тварин	Період досліджень		
		Підготовчий	Дослідний	
			14-та доба	29-та доба
Загальний протеїн, г/л	К	60,78±5,60	57,20±4,54	54,01±3,29
	Д – I	62,31±4,55	58,08±3,36	55,51±5,24
	Д – II	63,40±2,11	62,76±3,09	59,81±3,15
	Д – III	60,33±2,73	60,06±4,59	57,33±2,56
Альбумін, г/л	К	29,40±1,64	33,56±2,09	31,50±2,28
	Д – I	32,00±1,52	30,80±4,21	27,23±1,61
	Д – II	31,23±2,20	29,68±3,53	28,25±3,42

продовження таблиці 3.6

	Д – III	31,41±2,96	28,56±1,98	29,10±3,98
Креатинін, мкмоль/л	К	115,10±4,33	118,03±5,44	117,62±7,91
	Д – I	112,03±5,64	111,57±4,64	115,28±4,63
	Д – II	108,53±4,24	109,10±4,94*	108,95±3,45*
	Д – III	111,97±4,30	112,70±6,06	116,05±3,93
Сечовина, ммоль/л	К	7,03±0,61	6,26±0,38	6,03±0,63
	Д – I	6,33±0,36	5,88±0,31	5,66±0,61
	Д – II	6,60±0,63	5,55±0,35**	4,96±0,30**
	Д – III	6,23±0,49	5,01±0,11***	4,80±0,33**

Додавання у раціон кролів цинку цитрату та селену цитрату знижує активність АСТ відповідно на 35,0 ( $p<0,001$ ) та 22,1 % ( $p<0,001$ ) і на 15,2 ( $p<0,01$ ) та 13,6 % ( $p<0,01$ ) на 14 та 29 доби дослідження порівняно з контрольною групою (табл. 3.7). Вірогідні значення також встановлено у кролів I та II дослідних груп за активності АЛТ, де відзначено зменшення на 16,6 ( $p<0,001$ ) та 12,4 % ( $p<0,01$ ) і 10,8 ( $p<0,01$ ) та 10,5 % ( $p<0,05$ ) на 14 та 29 доби вживання добавок. Зниження рівня активності АСТ та АЛТ були у межах фізіологічних параметрів [250], може свідчити про покращення функціонування печінки, яка за розмірами є найбільшою порівняно з іншими сільськогосподарськими тваринами і в організмі кролів є центральним органом метаболізму, і було більш вираженим за вживання цинку цитрату та селену цитрату в умовах помірного теплового стресу.

Таблиця 3.7

Рівень активності амінотрансфераз та лужної фосфатази у крові кролів за впоювання сполук цитратів цинку, селену та германію в умовах помірного теплового стресу, ( $M \pm SD$ ,  $n=6$ )

Показники	Група тварин	Період досліджень		
		Підготовчий	Дослідний	
			14-та доба	29-та доба
АСТ, Од/л	К	24,70±2,14	31,90±1,40	29,48±0,96
	Д – I	22,83±2,38	20,71±1,79***	22,96±1,99***
	Д – II	26,01±3,93	27,05±2,30**	25,45±1,30**
	Д – III	25,53±3,36	29,96±3,10	28,85±2,43
АЛТ, Од/л	К	58,75±5,80	74,73±4,52	63,45±3,67
	Д – I	51,38±4,90	62,31±3,83***	55,58±2,87**
	Д – II	53,00±4,82	66,63±2,70**	56,73±3,99*
	Д – III	56,51±6,26	70,05±2,07	60,91±4,00
Лужна фосфатаза, Од/л	К	277,45±25,02	324,50±31,81	293,25±37,13
	Д – I	309,07±21,98	316,08±18,28	278,83±28,11
	Д – II	303,73±22,66	315,03±28,99	273,73±29,55
	Д – III	308,18±13,35	310,37±22,72	268,55±34,87

Дослідження вмісту холестеролу у крові кролів I і II дослідних груп зумовило його відповідне зменшення на 27,7 ( $p<0,01$ ) і 22,2 % ( $p<0,01$ ) та 20,3 ( $p<0,05$ ) і 16,6 % ( $p<0,05$ ) на 14 та 29 доби експерименту (табл. 3.8). Холестерол є основним компонентом клітинних мембран і бере участь у формуванні структурної цілісності та проникності клітини. Селен та Цинк є складовою ГП та тіоредоксинредуктази (ТР), що сприяють захисту клітини від окисного стресу, включаючи окиснення холестеролу [437], можливо додаткове їх надходження до організму кролів сприяло отриманню ефекту та позначилось на рівні холестерол у крові. Впоювання селену цитрату збільшує вміст неорганічного фосфору на 21,3 % ( $p<0,05$ ) на 29 добу

дослідження. Фосфор є ключовим елементом для багатьох біохімічних процесів, включаючи енергетичний обмін, синтез ДНК та РНК, а також фосфорилування протеїнів [268], що є важливо для біохімічних процесів в організмі.

Таблиця 3.8

Вміст холестеролу, триацилгліцеролів, загального кальцію та неорганічного фосфору в крові кролів за впоювання сполук цитратів цинку, селену та германію в умовах помірного теплового стресу, ( $M \pm SD$ ,  $n=6$ )

Показники	Група тварин	Період досліджень		
		Підготовчий	Дослідний	
			14-та доба	29-та доба
Триацилгліцероли, ммоль/л	К	0,63±0,07	0,79±0,07	0,71±0,06
	Д – I	0,69±0,14	0,67±0,10	0,62±0,05
	Д – II	0,78±0,06	0,76±0,06	0,66±0,09
	Д – III	0,76±0,06	0,72±0,09	0,67±0,05
Холестерол, ммоль/л	К	0,17±0,02	0,54±0,07	0,54±0,06
	Д – I	0,19±0,03	0,39±0,03**	0,42±0,04**
	Д – II	0,20±0,01	0,43±0,04*	0,45±0,02*
	Д – III	0,21±0,02	0,52±0,07	0,48±0,05
Загальний кальцій, ммоль/л	К	3,06±0,26	3,06±0,20	2,83±0,41
	Д – I	3,26±0,19	3,10±0,24	2,86±0,28
	Д – II	3,35±0,15	3,13±0,29	2,98±0,37
	Д – III	3,30±0,14	3,20±0,23	2,90±0,25
Неорганічний фосфор ммоль/л	К	1,61±0,07	1,93±0,15	1,78±0,17
	Д – I	2,08±0,23	1,96±0,16	1,95±0,22
	Д – II	2,01±0,24	2,11±0,07	2,16±0,12*
	Д – III	2,13±0,24	1,95±0,23	1,90±0,24

Отже, на досліджуванні зміни біохімічних показників плазми крові кролів у більшій мірі вплинули добавки цинку цитрату та селену цитрату, що характеризувалися на 14 і 29 доби дослідного періоду зменшенням активності АСТ, АЛТ та холестеролу. За впоювання селену цитрату зменшився рівень креатиніну, сечовини впродовж експерименту та збільшився вміст неорганічного фосфору на 29 добу. Додавання германію цитрату зумовило зниження вмісту сечовини відповідно на 14 та 29 добу. Отримані дані, вказують на активацію обміну речовин та позитивний вплив застосованих сполук мікроелементів.

Результати цього підрозділу опубліковані у наукових працях та тезах [31, 35, 40, 431].

### **3.3. Дослідження антиоксидантного стану організму кролів за впоювання наночастинок цинку, селену та германію цитратів в умовах помірного теплового стресу**

Оксидативний стрес виникає внаслідок підвищення рівня АФО та спричиняє негативні наслідки для функціонування клітин організму [50, 355]. Тому, дослідження антиоксидантного стану організму кролів за впоювання наночастинок в умовах теплового стресу, було одним із важливих етапів нашого експерименту. У результаті проведених досліджень встановлено, що вміст ГПЛ та ТБК-активних продуктів залежав від застосованої добавки і тривалості їх споживання тваринами. Так, вміст ГПЛ у крові кролів I дослідної групи знижувався на 71,7 і 51,5 ( $p < 0,001$ ) на 14 і 29 добу дослідження, що є позитивним ефектом застосування цинку цитрату на пом'якшення негативної дії високих температур довкілля (табл. 3.9). Цинк є важливим компонентом понад 300 ензимів і відіграє ключову роль у системі антиоксидантного захисту [199]. Менші відчутні зміни у крові кролів отримано у результаті застосування селену цитрату, де вміст ГПЛ знижується на 63,0 % ( $p < 0,001$ ), лише на 14 добу застосування добавки, порівняно з контрольною групою. Селен є частиною активного центру ГП, що знижує вміст пероксиду ліпідів та пероксиду гідрогену ( $H_2O_2$ ), сприяє підвищенню біологічної цінності м'язової тканини промислових тварин і зменшує ризик окисних процесів на рівні клітини

[171]. ГПЛ є первинними продуктами пероксидного окиснення, що перетворюються у різні вторинні метаболіти і взаємодіють з протеїнами, ДНК та іншими клітинними компонентами. Серед вторинних продуктів окиснення є ТБК-активні продукти, які є маркером оксидативного стресу в організмі [66]. Аналіз одержаних результатів вмісту ТБК-активних продуктів у плазмі крові тварин вказує на його зниження у всіх дослідних групах на першому етапі дослідження та менш вираженні зміни на 29 добу експерименту. Так, у плазмі крові кролів I, II і III дослідних груп вміст ТБК-активних продуктів був відповідно нижчим на 22,3 % ( $p < 0,01$ ), 24,7 % ( $p < 0,001$ ) і 19,4 % ( $p < 0,01$ ) на 14 добу дослідження порівняно з контролем.

Таблиця 3.9

Продукти пероксидного окиснення ліпідів у плазмі крові кролів за вживання сполук цитратів цинку, селену та германію в умовах помірного теплового стресу,  
( $M \pm SD$ ,  $n=6$ )

Показники	Група тварин	Період досліджень		
		Підготовчий	Дослідний	
			14-та доба	29-та доба
Гідроперокси-ліпідів, Од Е/мл	К	0,68±0,056	1,38±0,206	1,59±0,173
	Д – I	0,82±0,097	0,39±0,064***	0,77±0,060***
	Д – II	0,89±0,179	0,51±0,052***	1,38±0,242
	Д – III	0,87±0,194	1,20±0,118	1,43±0,112
ТБК-активні продукти, нмоль/мл	К	1,55±0,189	1,70±0,222	2,01±0,258
	Д – I	1,34±0,245	1,32±0,125**	1,79±0,129
	Д – II	1,33±0,177	1,28±0,097***	1,81±0,318
	Д – III	1,47±0,163	1,37±0,145**	1,76±0,226

Підтвердженням отриманих змін первинних і вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів у крові кролів за впливу підвищених температур є активність ензимів антиоксидантного захисту. Так, активність СОД в еритроцитах крові кролів I дослідної групи, зростала на 59,5 % ( $p < 0,01$ ) на 29 добу дослідження,

стосовно контролю (табл. 3.10.). Можливо легкодоступний в організмі цинку цитрат, за рахунок біологічних особливостей наносполуки, краще впливав на процеси перебігу системи антиоксидантного захисту в організмі кролів, зокрема активність СОД в умовах підвищених температур, що сприяло отриманому позитивному результату. За впоювання цинку цитрату у еритроцитах крові кролів встановлено підвищення активності КАТ на 34,7 і 38,1 % ( $p < 0,01$ ) та селену цитрату на 24,6 і 28,3 % ( $p < 0,05$ ) на 14 і 29 доби дослідження порівняно з контролем (табл. 3.10.). Впоювання цинку та селену цитратів в умовах помірного теплового стресу підвищувало активність СОД та КАТ, можливо активуючи шлях Nrf2. Ці мікроелементи стимулюють експресію генів, що кодують антиоксидантні ензими, забезпечуючи ефективний захист клітин від оксидативного стресу [172, 110].

Таблиця 3.10

Показники антиоксидантної системи в еритроцитах крові кролів за впоювання сполук цитратів цинку, селену та германію в умовах помірного теплового стресу,

( $M \pm SD$ ,  $n=6$ )

Показники	Група тварин	Період досліджень		
		Підготовчий	Дослідний	
			14-та доба	29-та доба
Супероксиддисмутаза, од/ мг протеїну	К	7,16±0,984	6,27±1,242	5,59±1,550
	Д – I	7,05±1,373	7,12±1,072	8,92±0,911**
	Д – II	6,83±1,012	7,76±1,116	7,48±1,411
	Д – III	6,97±1,411	6,96±1,121	7,15±1,436
Каталаза, ммоль $H_2O_2$ /хв×1 мг протеїну	К	100,7±5,39	82,81±8,12	78,95±5,73
	Д – I	101,7±7,94	111,6±17,28**	109,1±11,94***
	Д – II	102,3±5,59	103,2±9,85*	101,3±9,61*
	Д – III	102,8±4,50	97,98±9,71	89,33±15,01

За результатами дослідження таблиці 3.11 встановлено, що впоювання цинку цитрату позначилося вищим вірогідним вмістом ВГ на 44,0 і 66,5 % ( $p < 0,01 - 0,001$ )

та селену цитрату на 66,0 і 43,7 % ( $p < 0,001 - 0,01$ ) на 14 та 29 добу порівняно з контрольною групою тварин. Цинк активує синтез ВГ, регулюючи експресію відповідних ензимів, тоді як Селен взаємодіє з ензимами та підсилює антиоксидантну дію. Активність ГП у крові за вживання селену цитрату щодо контрольної групи була вірогідно вищою на 53,1 і 58,2 % ( $p < 0,001$ ) відповідно на 14 та 29 добу дослідження. Підвищена активність ГП, при додавання селену цитрату до раціону кролів за умов помірного теплового стресу, вказує на ефективне знешкодження вільних радикалів та пероксидів, що впливає на зменшення запальних процесів організму кролів [200].

Таблиця 3.11

Глутатіонпероксидазна активність еритроцитів крові кролів за вживання сполук цитратів цинку, селену в умовах помірного теплового стресу, ( $M \pm SD, n=6$ )

Показники	Група тварин	Період досліджень		
		Підготовчий	Дослідний	
			14-та доба	29-та доба
Глутатіонредуктаза, мкмоль НАДФН/хв $\times$ мг протеїну	К	2,02 $\pm$ 0,569	1,73 $\pm$ 0,380	1,31 $\pm$ 0,263
	Д – I	2,14 $\pm$ 0,155	2,32 $\pm$ 0,486	1,39 $\pm$ 0,238
	Д – II	2,55 $\pm$ 0,582	1,53 $\pm$ 0,359	1,15 $\pm$ 0,281
	Д – III	2,41 $\pm$ 0,522	1,70 $\pm$ 0,388	1,10 $\pm$ 0,163
Відновлений глутатіон, ммоль/л	К	0,060 $\pm$ 0,011	0,050 $\pm$ 0,010	0,048 $\pm$ 0,006
	Д – I	0,059 $\pm$ 0,007	0,072 $\pm$ 0,015**	0,078 $\pm$ 0,011***
	Д – II	0,060 $\pm$ 0,012	0,083 $\pm$ 0,005***	0,069 $\pm$ 0,008**
	Д – III	0,055 $\pm$ 0,011	0,037 $\pm$ 0,004	0,050 $\pm$ 0,011
Глутатіонпероксидаза, мкмоль глутатіону/хв $\times$ мг протеїну	К	23,60 $\pm$ 5,294	11,88 $\pm$ 1,899	10,98 $\pm$ 1,529
	Д – I	26,33 $\pm$ 2,377	14,84 $\pm$ 2,233	13,46 $\pm$ 1,579
	Д – II	18,82 $\pm$ 1,663	18,20 $\pm$ 1,336***	17,38 $\pm$ 1,805***
	Д – III	20,50 $\pm$ 1,888	13,30 $\pm$ 2,432	12,09 $\pm$ 1,190

Отже, застосування цитратних сполук наночастинок мікроелементів у раціоні кролів після відлучення за умов помірного теплового стресу сприяло підвищенню ефективності функціонування системи антиоксидантного захисту з вираженим впливом цинку цитрату та селену цитрату, що позначилося нижчим рівнем ГПЛ та ТБК-активних продуктів у плазмі та вищою активністю СОД, КАТ, ГП і вмісту ВГ у еритроцитах крові на 14 та 29 добу дослідження порівняно з контрольною групою. Вплив германію цитрату в дозі 12,5 мкг/л на організм кролів за умов підвищених температур був менше вираженим у порівнянні з іншими застосованими сполуками наночастинок, за винятком зниження рівня ТБК-активних продуктів у плазмі крові кролів на 14 добу експерименту.

Результати цього підрозділу опубліковані у наукових працях та тезах [26, 29, 32].

#### **3.4. Вплив наночастинок цинку, селену та германію цитратів на вміст ліпідів у окремих тканинах організму кролів за умов помірного теплового стресу**

Клітинні мембрани є напівпроникними бар'єрами, які охоплюють клітини та їх субклітинні структури, відокремлюючи і захищаючи внутрішнє середовище. Мембрани регулюють транспорт молекул, включаючи сигнальні молекули, між клітинами та органелами. Багато біохімічних процесів відбуваються саме в мембранах, включаючи енергетичні процеси та біосинтез клітинних компонентів [109]. Ліпіди регулюють цілісність клітинної мембрани, є депо енергії та біоактивними молекулами для передачі клітинних сигналів [51, 396]. Якісний склад ліпідів забезпечує проникність мембрани, що у свою чергу, впливає на здатність клітини обмінюватися субстратами, протеїнами і передавати імпульси [400]. Дослідженнями встановлено, що вживання кролям германію цитрату підвищує рівень загальних ліпідів за умов помірного стресу на 16,8 % ( $p < 0,05$ ) на 29 добу дослідження (табл. 3.12) і може свідчити про активне запасання енергетичних ресурсів, які є необхідними за впливу різноманітних стресових явищ на їх організм.

Естерифікований холестерол є захисною сполукою холестеролу в клітинах і плазмі крові [167]. Застосування у раціоні кролів цинку, селену та германію цитратів, знизив рівень естерифікований холестеролу на 21,1 % ( $p < 0,001$ ), 19,1 % ( $p < 0,001$ ) і 8,4 % ( $p < 0,05$ ) на 14 добу і на 13,5; 14,1 і 23,4 % ( $p < 0,001$ ) на 29 добу дослідження. За умов теплового стресу в організмі кролів зростає фізіологічне навантаження, через зміни в метаболізмі, що можливо активує механізми, які впливають на зниження рівня естерифікованого холестеролу. Це може вказувати на адаптаційні процеси в організмі на стрес, тому використовуються резерви холестеролу. Таким чином, отримані результати вказують про можливу роль наночастинок цинку, селену і германію цитратів на регуляцію рівня холестеролу у кролів за умов теплового стресу.

Відповідно до наших результатів встановлено, що вміст ТАГ знижується за впоювання наночастинок селену і германію цитратів на 9,9 і 11,5 % ( $p < 0,01$ ) на 14 добу дослідження за помірного стресу, що можна пояснити активацією ліполізу, спричинену тепловим стресом і впливом застосованих сполук мікроелементів. Отримані вільні жирні кислоти, могли використовуватися клітинами, як альтернативне джерело енергії в умовах теплового стресу, компенсуючи нестачу глюкози та забезпечуючи енергетичний баланс клітин [261].

За умов помірного теплового стресу встановлено, що підвищення рівня моно- і диацилгліцеролів у крові кролів за впоювання наночастинок цинку цитрату на 14 добу дослідження – на 24,4 % ( $p < 0,001$ ) і на 29 добу за впоювання цитрату селену – на 26,3 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем. На нашу думку, підвищення рівня моно- і диацилгліцеролів у кролів за впоювання наночастинок цитрату цинку, може вказувати про запас нейтральних ліпідів та їх перетворення на енергетичні субстрати в умовах теплового стресу. Цей процес є адаптивною відповіддю організму кролів, що забезпечує клітини енергією.

На 14 добу помірного стресу спостерігалось значне зниження вмісту вільного холестеролу за впоювання цинку і селену цитрату на 19,0 і 20,8 % ( $p < 0,001$ ). Холестерол є попередником стероїдних гормонів і жовчних кислот, бере участь у регуляції клітинних сигналів, транспортних процесів, нервовій провідності [89].

Результати дослідження вказують про позитивний вплив цитратів цинку та селену на регуляцію рівня вільного холестеролу, що може сприяти оптимізації клітинного метаболізму і зниженню ризику розвитку атеросклерозу.

Фосфоліпіди збільшують біодоступність біологічно активних сполук та впливають на клітинні процеси, зокрема апоптоз та регуляцію мітохондріальної функції [378]. Нашим дослідженням встановлено, що вміст фосфоліпідів підвищувався в умовах помірного теплового стресу за впоювання сполук мікроелементів у всіх дослідних групах на 16,9; 23,3 і 14,2 % ( $p < 0,001 - 0,01$ ) на 14 добу та за впоювання наночастинок цинку і германію цитратів на 8,3 і 10,7 % ( $p < 0,01$ ) на 29 добу дослідження, що свідчить про збереження клітинних функцій, таких як енергетичний обмін та транспортування молекул через мембрану, які можуть бути порушені при високих температурах.

Таблиця 3.12

Вміст загальних ліпідів та окремих їх класів у плазмі крові кролів за умов помірного теплового стресу за впоювання сполук цинку, селену і германію цитратів, (%), ( $M \pm SD$ ,  $n=6$ )

Класи ліпідів	Група тварин	Період досліджень		
		Підготовчий	Дослідний	
			14-та доба	29-та доба
Загальні ліпіди, г/л	К	4,62±0,58	4,67±0,46	4,69±0,61
	Д – I	5,08±0,64	4,32±0,33	5,01±0,28
	Д – II	5,52±0,66	4,87±0,42	5,13±0,37
	Д – III	4,90±0,48	5,14±0,10	5,45±0,25*
Естерифікований холестерол	К	23,54±0,55	22,96±1,47	22,47±1,46
	Д – I	24,90±1,67	18,10±0,80***	19,42±1,14***
	Д – II	22,31±0,96	18,57±0,39***	19,28±0,99***
	Д – III	21,61±1,43	21,02±1,21*	17,20±0,45***

продовження таблиці 3.12

Триацилгліцероли	К	18,01±1,66	17,09±0,94	15,53±0,73
	Д – I	16,04±0,81	16,32±0,61	16,08±0,28
	Д – II	16,69±1,11	15,39±0,57**	15,45±0,31
	Д – III	15,83±1,81	15,11±0,92**	16,43±1,26
Моно- і диацилгліцероли	К	9,04±1,29	9,45±0,66	9,50±0,51
	Д – I	9,29±0,99	11,76±1,18***	10,00±0,84
	Д – II	9,71±0,62	10,45±0,32	12,00±0,79***
	Д – III	10,73±1,22	9,87±0,44	9,96±0,46
Вільний холестерол	К	7,82±0,85	9,45±0,33	7,92±0,40
	Д – I	8,74±0,77	7,65±0,45***	8,17±1,05
	Д – II	7,84±0,78	7,48±0,32***	7,70±0,40
	Д – III	8,83±1,28	8,93±0,67	9,94±0,47
НЕЖК	К	8,85±1,49	9,98±0,68	8,59±1,48
	Д – I	7,68±1,18	9,84±0,71	7,17±0,82
	Д – II	8,53±1,41	9,82±0,83	8,92±0,46
	Д – III	9,35±0,72	9,59±0,43	8,45±0,38
Фосфоліпіди	К	33,30±1,38	31,03±0,79	36,11±2,12
	Д – I	33,16±1,91	36,30±2,94***	39,14±0,64**
	Д – II	34,90±2,17	38,27±0,77***	36,64±1,02
	Д – III	33,62±2,12	35,45±2,11**	39,99±1,07**

Важливою структурою клітини є біологічна мембрана, що виконує низку важливих функцій та залежить від класів фосфоліпідів. Тому наступні наші дослідження були спрямовані на визначення вмісту класів фосфоліпідів, та впливу їх рівень застосованих добавок мікроелементів в умовах помірного теплового стресу. Зокрема, вміст лізофосфатидилхоліну у крові кролів у I, II, III дослідних груп відзначився нижчим рівнем на 19,0; 41,5 та 55,8 % ( $p < 0,001$ ) через 14 діб дослідження порівняно з підготовчим періодом (табл. 3.13). На 29 добу

експерименту спостерігали зниження на 17,5 і 20,6 % ( $p < 0,01 - 0,001$ ) у групах, які отримували цинк і селен цитрат відповідно, що вказує на позитивний ефект більшого засвоєння в організмі в результаті застосування наночастинок, оскільки допомагає зберегти цілісність мітохондрій і клітинних мембран в організмі кролів. Оскільки, лізофосфатидилхолін бере участь у регуляції біосинтезу холестеролу в печінці та знижує активність генів, що відповідають за окиснення жирних кислот [246].

Сфінголіпіди є молекулами, що регулюють клітинний цикл, апоптоз, ангіогенез, стресові, запальні реакції і є важливим структурним компонентом клітинних мембран [97]. У нашому дослідженні встановлено, що за умов помірного теплового стресу в кролів вживання цинку цитрату знижує рівень сфінгомієліну на 26,0 % ( $p < 0,001$ ) на 14 добу і у I, II, III дослідних групах на 35,4; 17,9 та 30,5 % ( $p < 0,01 - 0,001$ ) на 29 добу дослідження, що вказує на позитивні зміни у забезпеченні стабільності та цілісності клітинних мембран, в умовах теплового стресу.

Фосфатидилінозитол є джерелом арахідонової кислоти, попередника ейкозаноїдів, що бере участь у запальних та адаптаційних реакціях на стрес [128]. Встановлено, що вживання цинку, селену та германію цитратів підвищує рівень фосфатидилінозитулу в крові кролів на 25,7; 39,9 та 41,2 % ( $p < 0,01 - 0,001$ ) на 14 добу дослідження, що, можливо, вказує, на їхню здатність активувати мембрано-асоційовані ензими клітиної мембрани та стимулювати фізіологічні відповіді. Таким чином, збільшення рівня фосфатидилінозитулу в дослідних групах, може вказувати на активацію специфічних метаболічних шляхів, спрямованих на забезпечення клітинної стабільності і адаптацію до стресових умов, що підтверджується результатами нашого дослідження.

Фосфатидилхолін є основним структурним компонентом клітинних мембран і є компонентом усіх ліпопротеїдів плазми крові, зокрема, ЛПНЩ та ЛПВЩ і необхідний для їхнього складу та секреції [290]. Додавання до раціону кролів наночастинок цинку цитрату, збільшив рівень фосфатидилхоліну на завершальному етапі дослідження на 10,9 % ( $p < 0,05$ ). У нашому дослідженні за вживання

наночастинок селену та германію збільшився рівень фосфатидилхоліну в крові кролів на 30,0 і 32,7 % ( $p < 0,001$ ) на 14 добу дослідження і на 29 добу дослідження 45,3 і 42,8 % ( $p < 0,001$ ). Отримані зміни, можливо свідчать про активацію процесів біосинтезу фосфатидилхоліну в печінці, що забезпечує стабільність клітинної мембрани та функціональність ліпопротеїдів. Оскільки, фосфатидилхолін є необхідним для утворення ЛПНЩ та ЛПВЩ, це може впливати на рівень ліпідів у крові кролів і має важливе значення для серцево-судинної системи тварин.

Фосфатидилетаноламін є основним внутрішньомембранним ліпідом у плазматичних та мітохондріальних мембранах [92]. Нашими дослідженнями встановлено, що вживання наночастинок цинку у кролів за помірного теплового стресу на 14 добу, підвищує рівень фосфатидилетаноламіну на 25,2 % ( $p < 0,05$ ), що можливо стимулює процеси аутофагії, та сприяє збереженню клітинного гомеостазу та стабільність мембран під час температурного стресу, впливає на клітинну адаптацію та метаболічні процеси у клітинах кролів.

Фосфатидна кислота є проміжним продуктом у біосинтезі гліцерофосфоліпідів і триацилгліцеролів [443]. Встановлено збільшення фосфатидної кислоти у клітинах, на 14 добу експерименту в групах за помірного стресу, що отримували наночастинок цинку, селену та германію цитратів на 33,8; 24,4 і 26,5 % ( $p < 0,01 - 0,001$ ), що може вказувати на активацію адаптаційних механізмів клітин, спрямованих на стабілізацію мембран і підтримку їх функціональності під час теплового стресу, сприяє регуляції мембранного злиття та везикулярного транспорту, необхідного для ефективного обміну між органелами й збереження клітинного гомеостазу.

Таблиця 3.13

Вміст класів фосфоліпідів у плазмі крові кролів за умов помірного теплового стресу за впоювання сполук цинку, селену і германію цитратів, (%),  
( $M \pm SD$ ,  $n=6$ )

Класи фосфоліпідів	Група тварин	Період досліджень		
		Підготовчий	Дослідний	
			14-та доба	29-та доба
Лізофосфатидилхолін	К	23,44±2,41	26,93±2,38	18,62±1,36
	Д – I	23,84±2,73	21,80±1,35***	15,36±1,04**
	Д – II	22,00±3,46	15,74±2,46***	14,77±1,75***
	Д – III	20,62±1,73	11,89±0,68***	17,51±1,17
Свінгомієлін	К	10,58±1,15	10,34±0,54	9,59±0,70
	Д – I	9,63±1,49	7,65±0,63***	6,19±0,86***
	Д – II	9,14±0,61	9,60±1,57	7,87±0,51**
	Д – III	9,14±1,00	9,44±0,52	6,66±0,43***
Фосфатидилінозитол	К	10,67±1,42	9,39±1,13	14,10±1,15
	Д – I	10,30±0,91	11,81±1,11**	15,53±1,76
	Д – II	12,16±1,97	13,14±1,44***	12,63±2,09
	Д – III	11,49±0,72	13,26±0,83**	12,10±2,59
Фосфатидилсерин	К	8,83±0,43	8,25±1,68	7,71±1,29
	Д – I	8,76±0,75	8,45±0,82	6,92±1,73
	Д – II	8,21±0,99	6,67±1,33	6,98±0,63
	Д – III	8,62±0,94	7,26±0,70	5,83±0,87
Фосфатидилхолін	К	28,40±1,28	27,72±2,85	28,04±0,68
	Д – I	27,71±2,68	27,88±2,19	31,10±0,75*
	Д – II	29,10±2,59	36,27±0,99***	40,76±2,04***
	Д – III	27,79±4,49	37,00±2,21***	40,06±1,98***

продовження таблиці 3.13

Фосфатидлетаноламін	К	10,09±1,78	9,51±1,35	13,23±1,35
	Д – I	11,05±0,93	11,91±1,39*	14,25±1,07
	Д – II	9,93±0,76	8,82±0,58	11,52±1,19
	Д – III	11,86±1,85	11,17±1,90	12,97±1,23
Фосфатидна кислота	К	7,97±1,21	7,82±0,64	8,68±1,18
	Д – I	8,69±0,54	10,47±0,82***	10,63±2,27
	Д – II	9,43±0,86	9,73±0,36**	6,95±0,93
	Д – III	8,48±0,89	9,90±0,93***	7,18±0,75

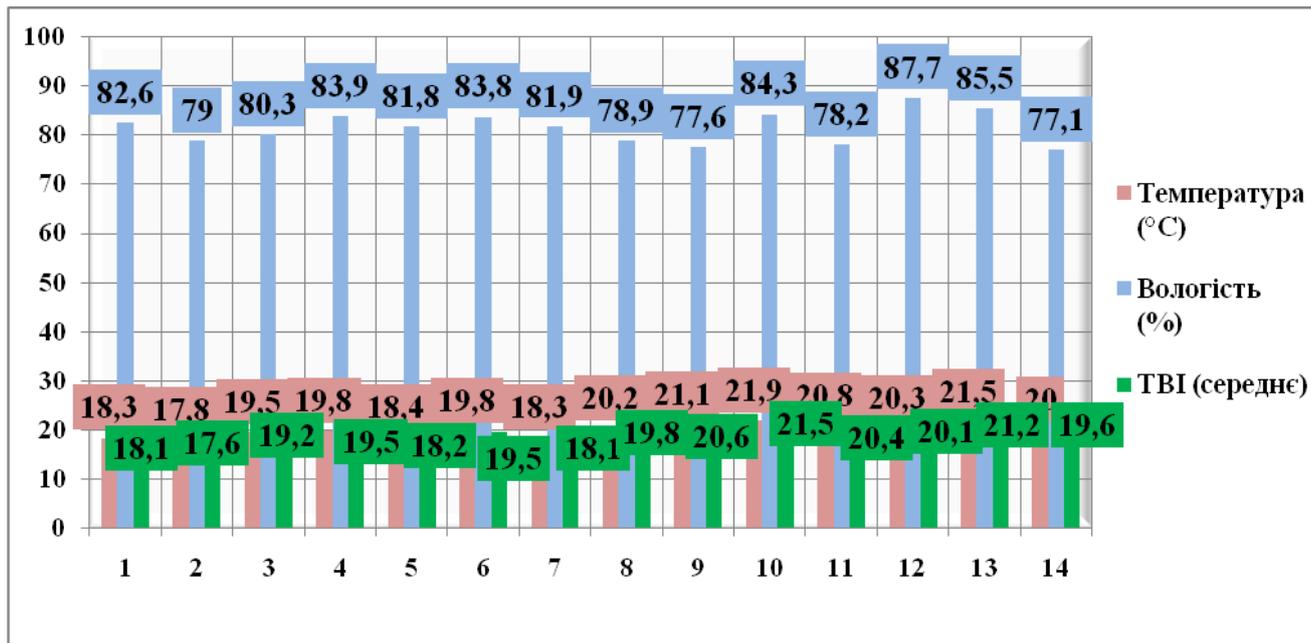
Отже, дослідженнями встановлено, що дія наночастинок цинку, селену і германію цитратів за умов помірного теплового стресу є ефективною та позитивно впливає на ліпідний та фосфоліпідний склад забезпечуючи структурну й функціональну цілісність мембран.

Результати цього підрозділу опубліковані в тезах [32, 36].

### **3.5. Гематологічні та клінічні показники організму кролів за вживання наночастинок цинку, селену та германію цитратів в умовах сильного теплового стресу**

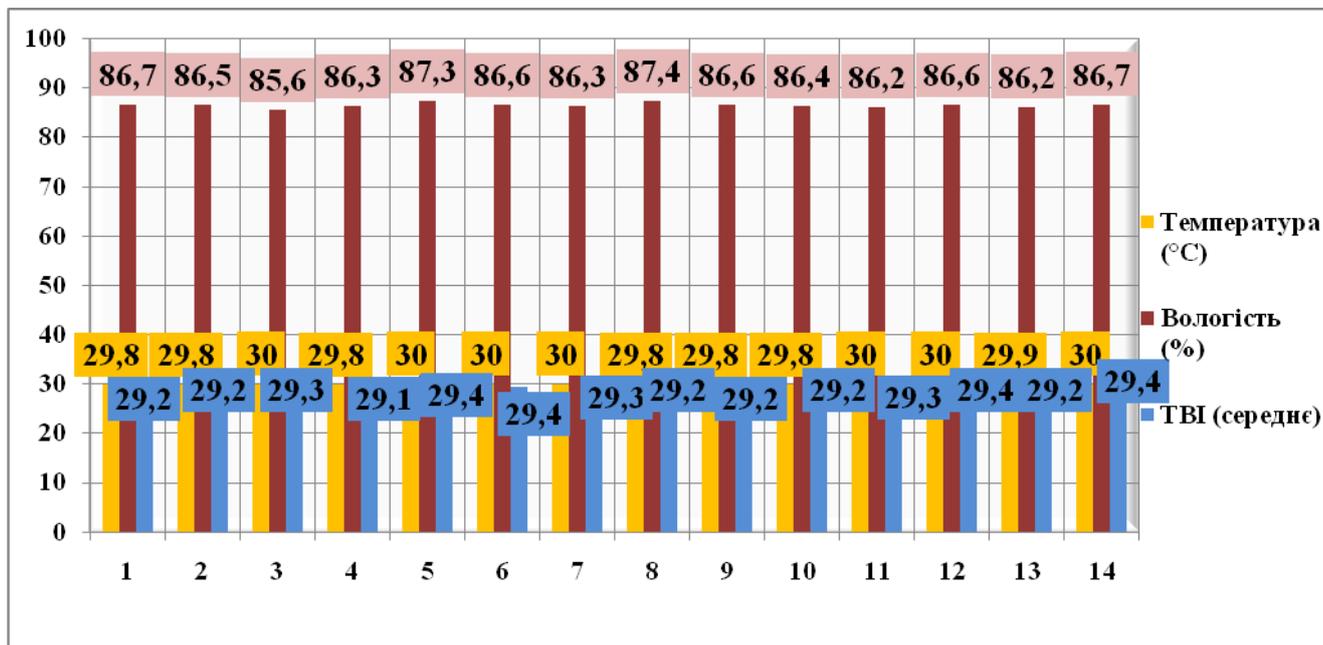
Наступним етапом нашого експерименту було з'ясувати вплив сполук цинку, селену та германію цитратів на показники їхнього організму за умов сильного теплового стресу. Сполуки мікроелементів та вік кролів були такі ж самі, як у першому етапі дослідження.

Результати дослідження ТВІ середньої вологості та температури у підготовчому періоді за умов сильного теплового стресу становили 81,6 % і 19,8 °С, ТВІ дорівнював 19,4 (рис. 3.4).



**Рис. 3.4. Температура, вологість, ТВІ впродовж 14 дів підготовчого періоду сильного теплового стресу**

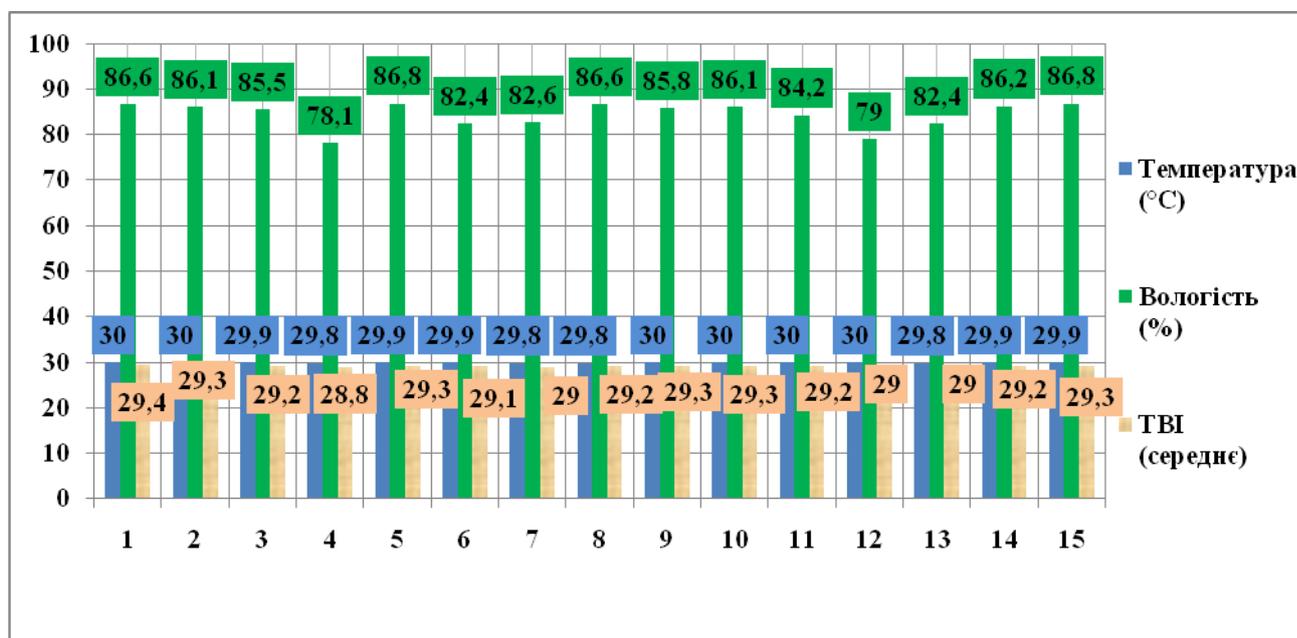
Показник середньої температури в приміщенні за 14 дів дослідного періоду становив  $29,9^{\circ}\text{C}$ , вологості  $85,6\%$  (рис. 3.5). ТВІ за вказаний період експерименту дорівнював  $29,2^{\circ}\text{C}$ , свідчить про сильний тепловий стрес.



**Рис. 3.5. Температура, вологість, ТВІ впродовж 14 дів дослідного періоду сильного теплового стресу**

Результати обрахунку середніх значень вологості та температури, відповідно

становили 84,3 % та 29,9 °C (рис. 3.6). ТВІ за вказаною формулою відповідав 29,1, що вказує про параметри сильного теплового стресу в завершальний період дослідження.



**Рис. 3.6. Температура, вологість, ТВІ впродовж 15 діб дослідного періоду сильного теплового стресу**

Отримані показники ТВІ впродовж підготовчого та дослідного періоду помірного та сильного теплового стресу відповідали меті дослідження, що свідчить про відсутність теплового стресу під час підготовчого етапу та його наявності за 29 діб експерименту.

Визначення морфологічних показників крові кролів за умов сильного теплового стресу свідчить, що отримані результати верхніх та нижніх параметрів були у межах фізіологічних значень [250]. Аналіз одержаних результатів абсолютного вмісту еритроцитів показує, що у крові кролів I та II дослідних груп їх кількість була відповідно вищою на 16,4 % ( $p < 0,05$ ) і 13,6 % ( $p < 0,05$ ) та 19,9 % ( $p < 0,01$ ) і 14,5 % ( $p < 0,05$ ) на 14 і 29 добу дослідження порівняно з контрольною групою (табл. 3.14). У крові тварин III дослідної групи, яким застосовували германію цитрат у кількості 12,5 мкг Ge/кг маси тіла абсолютний вміст еритроцитів був вірогідно вищим на 15,3 % ( $p < 0,05$ ), стосовно контрольної групи лише на 14 добу експерименту, що може свідчити про виражену дію органічних мікроелементів на організм кролів упродовж тривалішого періоду.

Відомо, що в умовах підвищених температур організм кролів потребує більшої кількості Оксигену за рахунок інтенсивнішого обміну речовин [140], нашими дослідженнями встановлено позитивний вплив застосованих цитратів мікроелементів на вміст гемоглобіну, який був більше виражений на першому етапі дослідження у всіх дослідних групах, ніж у другому. Так, у крові кролів I, II та III груп вміст гемоглобіну був вищим відповідно на 20,8; 21,6 і 19,5 % ( $p < 0,001$ ) на 14 добу дослідження порівняно з контролем. На 29 добу дослідження при застосуванні мікроелементів у крові тварин I, II та III дослідних груп відзначено підвищення рівня гемоглобіну на 11,1 ( $p < 0,01$ ), 12,5 ( $p < 0,01$ ) та 9,7 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. Слід зазначити, що дія германію цитрату відзначалася дещо нижчими рівнями досліджуваного показника. Це на нашу думку, може залежати від спожитої кількості, наномікроелементів, які мають високу каталітичну активність, але їх доступність в організмі залежить від дози у раціоні.

У крові кролів I та II груп відзначено достовірні зміни показників гематокриту відповідно на 24,1 та 15,7 % ( $p < 0,01$ ) і 21,1 та 16,5 % ( $p < 0,01$ ) впродовж дослідження. Менш виражений вплив на вміст формених елементів у загальному об'ємі крові спостерігався при додаванні германію цитрату, який у крові кролів відзначався вірогідним підвищенням на 18,6 % ( $p < 0,05$ ) на першому етапі дослідження порівняно з контрольною групою. Таким чином, досліджувані цитрати мікроелементів, можуть стимулювати процес еритропоезу, що призводить до збільшення кількості еритроцитів у крові кролів.

Таблиця 3.14

Кількість еритроцитів, вміст гемоглобіну та гематокриту у крові кролів за випоювання сполук цитратів цинку, селену та германію в умовах сильного теплового стресу, ( $M \pm SD$ ,  $n=6$ )

Показники	Група тварин	Період досліджень,		
		Підготовчий	Дослідний	
			14-та доба	29-та доба

продовження таблиці 3.14

Загальна кількість еритроцитів, $10^{12}/л$	К	5,81±0,48	5,52±0,45	5,58±0,32
	Д – I	5,82±0,61	6,43±0,44*	6,34±0,33*
	Д – II	6,14±0,69	6,62±0,46**	6,39±0,68*
	Д – III	5,79±0,32	6,37±0,47*	6,21±0,21
Гемоглобін, г/л	К	141,1±10,62	117,6±3,32	131,8±8,10
	Д – I	138,3±11,11	142,1±4,75***	146,5±4,92**
	Д – II	138,8±5,15	143,1±4,75***	148,3±6,21**
	Д – III	135,3±5,71	140,6±3,93***	144,6±5,46*
Гематокрит, л/л	К	0,390±0,03	0,402±0,02	0,418±0,04
	Д – I	0,346±0,03	0,499±0,03**	0,484±0,02**
	Д – II	0,370±0,04	0,487±0,04**	0,487±0,02**
	Д – III	0,406±0,05	0,477±0,03*	0,460±0,03

Додавання до раціону кролів цитратів мікроелементів Zn, Se і Ge у крові тварин I, II і III дослідних груп відзначилося підвищенням середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті на 10,5; 9,0, 10,4 % ( $p < 0,05$ ) на 14 добу та на 29 добу дослідження на 6,4; 9,8 і 7,2 % ( $p < 0,05 - 0,01$ ), що можливо вказує на активацію проліферації та диференціації еритроїдних клітин, покращення насиченості Оксигеном організму в умовах стресу та активацію гемопоезу (табл. 3.15). Інші досліджуванні показники еритроцитарних індексів були у межах фізіологічних величин, проте їхні різниці були не вірогідними і є на рівні тенденції, що може вказувати про перебіг позитивних змін в їхньому організмі.

Таблиця 3.15

Еритроцитарні індекси у крові кролів за впоювання сполук цитратів цинку, селену та германію в умовах сильного теплового стресу, ( $M \pm SD$ ,  $n=6$ )

Показники	Група тварин	Період досліджень		
		Підготовчий	Дослідний	
			14-та доба	29-та доба
Середній об'єм еритроцита, фл	К	94,80±3,95	93,26±3,28	96,46±4,06
	Д – I	93,71±2,79	94,16±4,03	97,25±3,57
	Д – II	93,08±3,11	94,28±2,71	97,58±1,16
	Д – III	96,16±3,62	94,50±2,94	98,68±1,67
Середній вміст гемоглобіну в еритроциті, пг	К	23,30±1,67	24,28±0,82	23,61±0,53
	Д – I	23,55±0,75	26,83±0,55**	25,13±0,94*
	Д – II	23,60±0,98	26,48±1,40**	25,93±1,07**
	Д – III	23,30±1,18	26,81±0,84**	25,33±1,08*
Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті, г/л	К	253,16±6,30	257,50±5,16	246,17±7,27
	Д – I	250,83±3,43	258,17±5,30	253,17±4,07
	Д – II	253,33±6,62	258,00±4,60	252,17±6,79
	Д – III	243,00±7,09	258,50±3,20	250,67±2,33
Ширина розподілу еритроцитів, %	К	9,43±0,46	11,08±0,97	10,55±0,57
	Д–1	9,81±0,31	11,36±0,50	10,63±0,66
	Д–2	9,68±0,36	11,68±0,41	11,30±0,83
	Д–3	9,63±0,32	11,21±0,57	10,71±0,56

Лейкоцити є частиною імунної системи, що беруть участь у спадкових та набутих імунних реакціях [394]. Аналіз отриманих результатів кількості лейкоцитів, свідчить про вірогідне зниження їх кількості в крові кролів I та II груп відповідно на 13,1 і 8,3 % ( $p < 0,05$ ) та 11,2 % ( $p < 0,05$ ) і 10,4 % ( $p < 0,01$ ) на 14 і 29 добу дослідження порівняно з контролем. Кролі III дослідної групи відзначилися зменшенням кількості лейкоцитів впродовж дослідження на 11,4 та 9,3 % ( $p < 0,05$ ) стосовно

контролю (табл. 3.16). Зниження їхньої кількості може бути позитивним чинником реакції організму кролів та опосередкований імунномодулючий ефект застосування добавок у їх раціоні.

Основною функцією лімфоцитів є вироблення антитіл, при клітинно-опосередкованому лізисі вірусно-інфікованих та пухлинних клітин та регуляції імунної відповіді [244]. Абсолютний вміст лімфоцитів у крові кролів I, II і III дослідних груп вірогідно зменшувався, щодо контрольної групи на 25,9; 27,3 і 29,0 % ( $p < 0,05$ ) на 14 добу дослідження порівняно з контролем. Вірогідне зменшення лімфоцитів також спостерігається на 29 добу дослідження у крові кролів I, II і III дослідних груп, а саме на 20,4 ( $p < 0,05$ ), 21,7 і 16,0 % ( $p < 0,01$ ) відповідно до контрольної групи. Отримані зміни, можуть свідчити про імунномодулюючу дію наночастинок цинку та селену щодо зменшення алергічної реакції організму за умов сильного теплового стресу.

Моноцити захищають організм від патогенних мікроорганізмів, а при виявленні запальних процесів забезпечують імунну відповідь шляхом фагоцитозу [137]. Абсолютний вміст моноцитів вірогідно збільшився у крові кролів I і II дослідних груп на 14,8 ( $p < 0,05$ ) та 21,3 % ( $p < 0,01$ ) на 14 добу і на 17,0 ( $p < 0,01$ ) та 18,3 % ( $p < 0,05$ ) на 29 добу стосовно контролю (табл. 3.16). Такі результати, можуть вказувати про стимулюючий вплив на імунну відповідь для регулювання клітинного гомеостазу в умовах теплового стресу, що викликає оксидативний стрес.

Таблиця 3.16

Кількість лейкоцитів та їхніх форм у крові кролів за вживання сполук цитратів цинку, селену та германію в умовах сильного теплового стресу, ( $M \pm SD$ ,  $n=6$ )

Показники	Група тварин	Період досліджень		
		Підготовчий	Дослідний	
			14-та доба	29-та доба
Загальна кількість лейкоцитів, $10^9/\text{л}$	К	$9,16 \pm 0,52$	$8,73 \pm 0,84$	$8,78 \pm 0,49$
	Д – I	$9,11 \pm 0,65$	$7,58 \pm 0,44^*$	$8,05 \pm 0,40^*$
	Д – II	$8,55 \pm 0,54$	$7,75 \pm 0,53^*$	$7,86 \pm 0,38^{**}$

продовження таблиці 3.16

	Д – III	8,46±0,30	7,73±0,49*	7,96±0,41*
Загальна кількість лімфоцитів, 10 <sup>9</sup> /л	К	3,60±0,47	4,86±0,64	4,60±0,37
	Д – I	3,51±0,53	3,60±0,46*	3,66±0,55**
	Д – II	3,33±0,44	3,53±0,80*	3,60±0,50**
	Д – III	3,53±0,48	3,45±0,82*	3,86±0,28*
Загальна кількість моноцитів, 10 <sup>9</sup> /л	К	1,26±0,10	1,35±0,13	1,36±0,18
	Д – I	1,36±0,16	1,55±0,10*	1,65±0,10**
	Д – II	1,35±0,21	1,58±0,07*	1,61±0,07*
	Д – III	1,45±0,15	1,50±0,15	1,53±0,10
Загальна кількість гранулоцитів, 10 <sup>9</sup> /л	К	3,63±0,68	3,58±0,71	3,38±0,82
	Д – I	2,43±0,64	3,83±1,26	3,56±0,47
	Д – II	2,96±1,31	2,68±0,94	3,38±0,50
	Д – III	2,60±0,79	3,35±1,02	3,71±0,93

Вірогідних змін щодо вмісту лейкоцитарних індексів у крові кролів за умов сильного теплового стресу при впоюванні наночастинок цинку, селену і германію цитратів не було, що можливо пов'язано з компенсаторними механізмами організму кролів та регуляторним впливом наночастинок застосованих мікроелементів (табл. 3.17).

Таблиця 3.17

Лейкоцитарні індекси у крові кролів за впоювання сполук цитратів цинку, селену та германію в умовах сильного теплового стресу, (M±SD, n=6)

Показники	Група тварин	Період досліджень		
		Підготовчий	Дослідний	
			14-та доба	29-та доба
Відносний вміст лімфоцитів, %	К	32,50±7,20	35,58±8,70	42,11±5,72

продовження таблиці 3.17

	Д – I	41,60±4,97	42,91±7,92	42,76±9,05
	Д – II	37,91±4,66	44,65±9,12	45,05±7,73
	Д – III	41,46±5,96	40,40±9,70	43,18±5,46
Відносний вміст моноцитів, %	К	21,25±3,66	16,65±3,05	19,33±2,47
	Д – I	23,21±1,83	15,26±3,39	16,88±3,33
	Д – II	22,83±3,18	17,01±3,53	17,43±2,30
	Д – III	21,81±3,07	20,75±1,94	17,65±4,39
Відносний вміст гранулоцитів, %	К	34,25±4,29	47,26±10,84	38,55±7,02
	Д – I	30,68±4,84	41,46±9,72	40,31±8,41
	Д – II	39,41±8,12	38,33±8,20	37,43±6,42
	Д – III	26,01±4,63	37,43±8,07	40,71±6,80

Нашим дослідженням встановлено вірогідне зменшення кількості тромбоцитів у II дослідній групі на 29,5 % ( $p < 0,05$ ) на завершальному етапі дослідження (табл. 3.18). У крові тварин II дослідної групи спостерігалось збільшення середнього об'єму тромбоцитів на 11,6 % ( $p < 0,05$ ) на 14 добу і на 14,6 % ( $p < 0,05$ ) на 29 добу випоювання добавки порівняно з контролем (табл. 3.18).

Таблиця 3.18

Кількість тромбоцитів та їхні індекси у крові кролів за випоювання сполук цитратів цинку, селену та германію в умовах сильного теплового стресу,

(M ± SD, n=6)

Показники	Група тварин	Період досліджень		
		Підготовчий	Дослідний	
			14-та доба	29-та доба
Загальна кількість тромбоцитів, $10^9/л$	К	415,1±81,96	309,1±63,68	466,5±63,50
	Д – I	408,5±57,47	338,0±99,17	439,5±73,27
	Д – II	385,8±101,23	389,6±69,24	328,8±82,42*

продовження таблиці 3.18

	Д – III	460,3±82,29	329,3±51,30	445,5±53,22
Середній об'єм тромбоцита, фл	К	5,03±0,40	4,98±0,25	4,93±0,34
	Д – I	5,10±0,33	5,28±0,33	5,00±0,35
	Д – II	5,50±0,45	5,56±0,40*	5,65±0,22*
	Д – III	5,68±0,40	5,55±0,40	5,48± 0,57
Тромбокрит, %	К	0,208±0,03	0,152±0,02	0,230±0,03
	Д – I	0,215±0,03	0,177±0,04	0,184±0,05
	Д – II	0,209±0,04	0,233±0,05	0,184±0,09
	Д – III	0,231±0,07	0,221±0,09	0,261±0,03
Ширина розподілу тромбоцитів по об'єму, %	К	13,50±1,16	13,45±1,13	13,16±0,91
	Д – I	13,88±1,10	13,96±1,50	13,35±0,86
	Д – II	14,76±1,64	14,88±1,61	14,33±1,23
	Д – III	14,68±0,79	13,98±1,01	13,93±1,57

Таким чином, отримані результати зміни вмісту еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів свідчать про зміни їх кількості в умовах сильного теплового стресу. Використані в дослідженні добавки, більшою мірою цитрат цинку та цитрат селену, меншою – цитрат германію, впливають на пом'якшення негативного впливу підвищених температур довкілля на організм кролів.

Зміни температури та вологості безпосередньо впливають на фізіологічні процеси в організмі кролів, оскільки за умов теплового стресу активуються метаболічні механізми, спрямовані на забезпечення енергії для терморегуляції тварин [77]. Дослідженнями встановлено, що вживання кролям наночастинок цинку та селену цитратів підвищило частоту дихання на 11,5 % ( $p < 0,05$ ) та 16,4 % ( $p < 0,01$ ) на 29 добу дослідження (табл. 3.19). Підвищення метаболічної активності, за умов сильного теплового стресу, зумовило зростання потреби в додатковому надходженні Оксигену для забезпечення енергетичних процесів організму, що на наш погляд сприяло підвищенню частоти дихання, оскільки організм намагався

компенсувати потребу тканин і органів у додатковій кількості Оксигену для забезпечення обмінних процесів.

Аналіз одержаних результатів показав, що на 14 добу експерименту за впоювання цинку цитрату, відзначається найменше зниження рівня ректальної температури на  $0,8\text{ }^{\circ}\text{C}$ , що підтверджує ефективність Цинку у терморегуляторних процесах організму кролів.

За впоювання наночастинок цинку, селен та германію цитратів спостерігали тенденцію до збільшення частоти серцевих скорочень відповідно з 147 до 160 ударів на хвилину та збільшення температури вуха, що свідчить про активацію компенсаторних функцій організму, спрямованих на забезпечення терморегуляційних механізмів організму кролів і сприяє стабільності температури тіла в умовах сильного теплового стресу.

Таблиця 3.19

Клінічні показники організму кролів за впоювання сполук цитратів цинку, селену та германію в умовах сильного теплового стресу, ( $M \pm SD$ ,  $n=6$ )

Показники	Група тварин	Період досліджень		
		Підготовчий	Дослідний	
			14-та доба	29-та доба
Дихання, раз/хв	К	139,17±4,40	142,67±18,53	141,66±7,52
	Д – I	145,33±14,06	144,66±19,82	158,00±12,58*
	Д – II	133,16±12,23	151,33±22,25	165,00±9,44**
	Д – III	140,33±17,68	160,66±13,00	155,83±4,62
Ректальна температура, $^{\circ}\text{C}$	К	39,20±0,45	40,01±0,58	40,15±0,18
	Д – I	39,33±0,88	39,21±0,38	39,85±0,43
	Д – II	39,51±0,60	39,55±0,50	40,00±0,35
	Д – III	39,63±0,30	39,61±0,63	39,93±0,15
Температура вуха, $^{\circ}\text{C}$	К	35,65±0,28	36,56±0,57	37,43±0,79
	Д – I	36,61±1,17	36,66±0,59	38,15±0,42

продовження таблиці 3.19

	Д – II	35,85±0,84	36,66±0,54	37,90±0,49
	Д – III	34,51±1,41	37,01±0,60	38,10±0,25
Пульс, уд/хв	К	109,33±19,16	96,00±8,39	153,00±10,48
	Д – I	124,66±21,67	99,33±9,26	151,00±12,82
	Д – II	131,66±21,25	113,33±15,10	153,00±11,08
	Д – III	130,00±16,97	112,66±13,44	156,66±5,75

Отже, впоювання наночастинок цинку цитрату та селену цитратів за умов сильного теплового стресу сприяло підвищенню частоти дихання на 11,5 і 16,4 % на 29 добу дослідження. Найменше зниження ректальної температури на 0,8 °С, було зафіксовано на 14 добу експерименту за впоювання цинку цитрату. Водночас не виявлено вірогідних результатів впливу германію цитрату на організм кролів, спостерігали лише тенденцію до підвищення частоти дихання, частоти серцевих скорочень, температури вуха і зниженням ректальної температури, що можливо пов'язано з компенсаторними механізмами за умов сильного теплового стресу.

Результати цього підрозділу опубліковані у наукових працях та тезах [24, 27, 28, 33, 39, 433].

### **3.6. Біохімічні показники крові кролів за впливу наночастинок цинку, селену та германію цитратів в умовах сильного теплового стресу**

Дослідження біохімічних показників крові кролів, що характеризують активність метаболізму та фізіологічний стан організму, показало позитивну динаміку за впоювання цинку цитрату, селену цитрату та германію цитрату. Вплив теплового стресу збільшує в'язкість крові через надмірну втрату води, яка виникає внаслідок гіпервентиляції та втрати рідини через сечовипускання, спричиняючи дегідратацію [91]. Альбумін синтезується у печінці потрапляє в плазму, забезпечує обмін рідини між кров'ю та міжклітинним простором і виконує функцію транспортного протеїну крові [295]. Впоювання селену цитрату кролям у їх крові

підвищило вміст альбуміну на 14,6 % ( $p < 0,05$ ) на 29 добу експерименту (табл. 3.20). Таким чином, високий рівень альбуміну сприяє нормальній густині крові, що забезпечує фізіологічні процеси кровообігу, газообміну й живлення тканин.

Застосування добавок цитратів мікроелементів у крові тварин I і II дослідних груп відзначилося нижчим рівнем креатиніну, відповідно на 7,5 % ( $p < 0,05$ ) і 7,4 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем на завершальному періоді дослідження (табл. 3.20). Рівень креатиніну в крові використовується, як показник функціонування нирок, оскільки його концентрація залежить від швидкості фільтрації через нирки [65]. На нашу думку, нижчий рівень креатиніну за вживання цинку цитрату і селену цитрату в умовах теплового стресу, свідчить про покращення функціонування нирок та системи виділення організму кролів, що характеризується підвищеним вмістом кальцію та мінералів у сечі.

Таблиця 3.20

Вміст окремих біохімічних показників у крові кролів за вживання сполук цитратів цинку, селену та германію в умовах сильного теплового стресу,

( $M \pm SD$ ,  $n=6$ )

Показники	Група тварин	Період досліджень		
		Підготовчий	Дослідний	
			14-та доба	29-та доба
Загальний протеїн, г/л	К	54,86±2,40	57,20±6,19	55,66±3,54
	Д – I	55,10±3,87	55,55±2,17	52,88±1,10
	Д – II	58,78±4,66	57,86±5,11	60,53±4,23
	Д – III	57,00±2,19	58,33±3,86	58,03±1,70
Альбумін, г/л	К	37,03±4,39	45,81±8,43	39,16±2,51
	Д – I	34,75±5,32	43,53±5,01	40,26±2,90
	Д – II	44,53±9,07	47,33±3,06	44,90±4,88*
	Д – III	34,01±4,70	46,18±5,74	41,35±2,58
Креатинін, мкмоль/л	К	89,80±8,16	112,16±4,91	114,68±3,29

продовження таблиці 3.20

	Д – I	96,81±6,18	109,43±3,93	105,97±4,20*
	Д – II	98,75±7,75	110,23±4,39	106,12±5,61*
	Д – III	92,03±7,36	106,36±5,38	108,63±6,04
Сечовина, ммоль/л	К	5,66±0,62	3,83±0,24	4,58±0,46
	Д – I	6,18±0,67	3,60±0,46	4,25±0,64
	Д – II	5,78±0,79	3,70±0,64	4,45±0,53
	Д – III	6,33±0,13	3,76±0,54	4,40±0,17

Застосування у раціоні кролів цинку та селену цитратів знижує активність АСТ і АЛТ відповідно на 16,9 (p<0,01) і 13,0 % (p<0,01) і на 23,5 (p<0,05) і 18,5 % (p<0,05) на 29 добу дослідження порівняно з контрольною групою (таблиця 3.21). Зниження рівня АСТ і АЛТ є у межах фізіологічних параметрів, що може вказувати про покращення функціонування печінки кролів за випоювання цинку цитрату та селену цитрату в умовах сильного теплового стресу.

Таблиця 3.21

Активність амінотрансфераз та лужної фосфатази у крові кролів за випоювання сполук цитратів цинку, селену та германію в умовах сильного теплового стресу,  
(M±SD, n=6)

Показники	Група тварин	Період досліджень		
		Підготовчий	Дослідний	
			14-та доба	29-та доба
АСТ, Од/л	К	16,45±1,73	16,23±2,63	20,41±2,01
	Д – I	20,31±3,79	14,93±1,77	16,96±1,01**
	Д – II	16,45±2,32	15,83±2,89	17,75±0,67*
	Д – III	21,20±5,79	15,21±1,57	18,35±1,51
АЛТ, Од/л	К	55,36±8,52	71,61±7,41	73,13±6,92

продовження таблиці 3.21

	Д – I	58,36±7,81	65,35±4,35	55,88±6,09**
	Д – II	51,43±9,43	70,95±7,49	59,56±7,20*
	Д – III	61,11±9,24	68,45±8,09	72,91±6,55
Лужна фосфатаз, Од/л	К	404,23±69,29	325,70±36,90	317,85±34,40
	Д – I	441,81±65,50	312,92±33,47	300,23±42,87
	Д – II	462,05±47,02	308,72±32,90	305,38±58,99
	Д – III	433,37±46,38	276,87±37,47	293,95±56,44

Холестерол є основним компонентом клітинних мембран та органел, підтримуючи структурну цілісність, бере участь в синтезі гормонів [112]. Вміст холестеролу у крові кролів I, II і III дослідних груп вірогідно зменшувався, стосовно контрольної групи на 27,3 % ( $p < 0,001$ ), 17,8 % ( $p < 0,01$ ) і 15,4 % ( $p < 0,05$ ) на 29 добу дослідження, порівняно з контролем (табл. 3.22). Зниження рівня холестеролу за вживання цинку цитрату, може бути пов'язано з тим, що Цинк зменшує інтенсивність ліполізу у жировій тканині й призводить до розпаду ТАГ, що зберігаються в адипоцитах [275]. Додавання селену цитрату в умовах теплового стресу, сприяє захисту від оксидативного пошкодження та зумовлює збереженню структурної цілісності клітин й клітинних органел [338]. Германій проявляє інгібуючий вплив щодо перексидного окиснення ліпідів в організмі [423]. Тому, можливо це сприяє зменшенню рівня холестеролу крові в стресових умовах, що покращує ліпідний обмін в організмі кролів.

Таблиця 3.22

Вміст холестеролу, триацилгліцеролів, загального кальцію та неорганічного фосфору в крові кролів за впоювання сполук цитратів цинку, селену та германію в умовах сильного теплового стресу, ( $M \pm SD$ ,  $n=6$ )

Показники	Група тварин	Період досліджень		
		Підготовчий	Дослідний	
			14-та доба	29-та доба
Триацилгліцероли, ммоль/л	К	0,87±0,10	0,43±0,11	0,49±0,07
	Д – I	0,70±0,15	0,37±0,05	0,42±0,08
	Д – II	0,69±0,17	0,38±0,10	0,39±0,09
	Д – III	0,71±0,12	0,39±0,03	0,44±0,06
Холестерол, ммоль/л	К	0,57±0,19	0,74±0,03	0,84±0,08
	Д – I	0,62±0,10	0,65±0,10	0,61±0,05***
	Д – II	0,69±0,15	0,71±0,07	0,69±0,04**
	Д – III	0,65±0,10	0,73±0,12	0,71±0,06*
Загальний кальцій, ммоль/л	К	3,01±0,25	3,15±0,16	2,81±0,19
	Д – I	2,83±0,17	3,01±0,22	2,80±0,12
	Д – II	2,80±0,16	2,95±0,1	2,70±0,20
	Д – III	3,01±0,23	3,10±0,21	2,83±0,25
Неорганічний фосфор ммоль/л	К	1,98±0,13	1,85±0,25	1,95±0,12
	Д – I	1,91±0,23	1,80±0,22	1,90±0,17
	Д – II	2,00±0,20	2,16±0,53	1,83±0,15
	Д – III	1,95±0,22	2,23±0,20	1,83±0,24

Отже, впоювання кролям цинку та селену цитратів за умов сильного теплового стресу відзначилося більше вираженими позитивними змінами біохімічних показників крові кролів впродовж дослідження. Додавання до раціону

кролів германію цитрату у меншій мірі знижувало негативну дію підвищених температур на їхній організм.

Результати цього підрозділу опубліковані у наукових працях та тезах [35].

### **3.7. Стан антиоксидантного захисту організму кролів за впоювання наночастинок цинку, селену та германію цитратів в умовах сильного теплового стресу**

У результаті проведених досліджень встановлено, що впоювання наночастинок цинку та селену цитратів знижує вміст ГПЛ у плазмі крові кролів на 42,5 і 37,0 % ( $p < 0,001$ ) та 34,7 і 27,6 % ( $p < 0,001$ ) на 14 і 29 добу дослідження порівняно з контрольною групою, що свідчить про позитивний ефект застосованих сполук (табл. 3.23). Цинк захищає клітини від оксидативних процесів, взаємодіє з сульфгідрильними групами в біомолекулах, що сприяє зниженню активних форм Оксигену [129]. Селен є складовою частиною активного центру ензиму ГП і захищає клітинні мембрани від ліпідних пероксидів та  $H_2O_2$  [363]. Результати нашого дослідження підтверджують ефективність впоювання наночастинок цинку та селену цитратів підсилювати антиоксидантну дію в організмі кролів, що підтверджується зниженням вмісту ГПЛ у плазмі крові кролів.

Аналіз отриманих даних щодо вмісту ТБК-активних продуктів вказує, що вірогідних відмінностей між групами не встановлено, проте спостерігається позитивна загальна тенденція до зниження величин значень показника у дослідних групах порівняно з контролем. Це може свідчити про певний захисний вплив наночастинок цитратів цинку, селену та германію на антиоксидантну систему організму кролів в умовах сильного теплового стресу, що проявляється у менш інтенсивному накопиченні продуктів переоксидного окиснення ліпідів.

Таблиця 3.23

Продукти перексидного окиснення ліпідів у плазмі кролів за вipoювання сполук цитратів цинку, селену та германію в умовах сильного теплового стресу,  
( $M \pm SD$ ,  $n=6$ )

Показники	Групи тварин	Період дослідження		
		Підготовчий	Дослідний	
			14-та доба	29-та доба
Гідроперокси ліпідів, Од Е/мл	К	0,90±0,084	1,81±0,160	2,13±0,426
	Д – I	0,78±0,047	1,04±0,212***	1,39±0,257***
	Д – II	0,80±0,064	1,14±0,242***	1,54±0,126**
	Д – III	0,90±0,132	1,17±0,087	1,85±0,102
ТБК-активні продукти, нмоль/мл	К	1,40±0,199	1,99±0,220	2,22±0,384
	Д – I	1,50±0,254	1,72±0,433	1,93±0,259
	Д – II	1,67±0,244	1,82±0,374	1,91±0,154
	Д – III	1,42±0,218	1,63±0,436	2,19±0,465

Результатами дослідження встановлено, що за вipoювання цинку цитрату та селену цитрату в еритроцитах підвищується активність СОД на 66,7 % ( $p < 0,01$ ) та 46,6 % ( $p < 0,05$ ) на 29 добу експерименту (табл. 3.24). Наночастинки цинку активують транскрипційний фактор Nrf2, які кодуєть антиоксидантні ензими, зокрема СОД [287]. Селен впливає на активність СОД через вплив на селенопротеїни, зокрема через ГП та селенопротеїн Р, що забезпечує активність СОД у нейтралізації  $O_2^-$  [201]. З урахуванням вище зазначеного, можна зробити висновок, що вipoювання наносполук цинку та селену цитратів є біодоступнішим для організму кролів, та сприяє посиленню антиоксидантної активності СОД за умов сильного теплового стресу.

КАТ є металоензимом, що містить гемові групи у своїй структурі й виконує роль каталітичного центру в реакціях, що нейтралізують активні форми Оксигену, розчеплюючи  $H_2O_2$  на воду та Оксиген [298]. За вipoювання наночастинок цинку та

селену цитратів активність КАТ становила 32,6 та 26,3 % ( $p < 0,05$ ) на 29 добу дослідження порівняно з контролем. Додавання наномікроелементів цинку та селену цитратів впливають на експресію генів за умов сильного теплового стресу, кодують антиоксидантні ензими, зокрема КАТ, що захищає клітини від оксидативного стресу [99, 110].

Таблиця 3.24

Показники антиоксидантної системи в еритроцитах крові кролів за вipoювання сполук цитратів цинку, селену та германію в умовах сильного теплового стресу, ( $M \pm SD$ ,  $n=6$ )

Показники	Групи тварин	Період дослідження		
		Підготовчий	Дослідний	
			14-та доба	29-та доба
Супероксиддисмутаза, од/ мг протеїну	К	6,20±1,499	5,58±1,095	4,93±1,223
	Д – I	7,36±1,181	6,14±1,095	8,22±1,370**
	Д – II	8,00±1,547	5,72±0,901	7,23±1,405*
	Д – III	6,96±1,039	6,82±1,287	5,53±1,030
Каталаза, ммоль $H_2O_2$ /хв×1 мг протеїну	К	90,08±5,764	97,29±13,263	74,94±4,405
	Д – I	91,80±4,126	100,6±9,612	99,44±8,113*
	Д – II	97,71±4,766	98,69±13,343	94,67±17,880*
	Д – III	92,63±5,179	101,6±3,981	91,80±13,528

ВГ є трипептидом, не має каталітичної активності, його дія залежить від взаємодії з ензимами, що впливають на його активність [202]. За вipoювання цинку цитрату спостерігали підвищений вірогідний вміст ВГ на 72,5 і 80 % ( $p < 0,01$ ) та селену цитрату на 58,3 і 79,1 % ( $p < 0,001$ ) на 14 та 29 добу порівняно з контрольною групою тварин (табл. 3.25). Цинк бере участь у синтезі глутатіону шляхом активації ензиму глутамат-цистеїнлігази, що каталізує утворення ВГ та регулює клітинні процеси антиоксидантного захисту [302]. Антиоксидантна дія Селену та ВГ відбувається через взаємодію з ензимом ГР, що використовує ВГ, як донор

електронів для відновлення  $\text{H}_2\text{O}_2$  та органічних пероксидів [270]. Випоювання наночастинок цинку та селену цитратів сприяє підвищенню вмісту ВГ в організмі кролів, що свідчить про активацію антиоксидантного захисту клітин за умов сильного теплового стресу.

ГП належить до класу селенопротеїнів. Кожен мономер цього ензиму має атом селену в активному центрі і заміщає Сульфур в амінокислоті цистеїну, утворюючи селеноцистеїн, що є каталізатором реакцій детоксикації пероксидів [116]. За випоювання наночастинок селену, активність ГП у крові кролів, була вірогідно вищою на 73,0 % ( $p < 0,001$ ) та 63,2 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з контрольною групою на 14 та 29 добу дослідження (табл. 3.25). На нашу думку, в умовах сильного теплового стресу, випоювання селену цитрату збільшує експресію ГП і знижує рівень токсичних пероксидів у крові.

Таблиця 3.25

Глутатіонпереоксидазна активність еритроцитів крові кролів  
за випоювання сполук цитратів цинку, селену та германію в умовах сильного  
теплового стресу, ( $M \pm SD$ ,  $n=6$ )

Показники	Групи тварин	Період дослідження		
		Підготовчий	Дослідний	
			14-та доба	29-та доба
Глутатіонредуктаза, мкмоль НАДФН/хв × мг протеїну	К	0,84±0,104	0,63±0,067	0,48±0,110
	Д – I	0,78±0,068	0,67±0,171	0,45±0,047
	Д – II	0,75±0,140	0,61±0,171	0,50±0,146
	Д – III	0,80±0,09	0,74±0,132	0,51±0,063
Відновлений глутатіон, ммоль/л	К	0,058±0,009	0,040±0,006	0,024±0,005
	Д – I	0,066± 0,004	0,069±0,016**	0,038±0,008*
	Д – II	0,059±0,010	0,072±0,018**	0,043±0,006***
	Д – III	0,063±0,007	0,051±0,005	0,034±0,006

продовження таблиці 3.25

Глутатіонпероксидаза,	К	33,59±2,66	10,35±2,06	5,88±1,32
мкмоль глутатіону/хв ×	Д – I	35,74±4,54	13,24±3,26	6,17±1,61
мг протеїну	Д – II	37,95±1,93	17,91±2,27***	9,60±1,58**
	Д – III	32,81±4,31	12,32±1,24	7,27±1,89

Отже, впоювання наночастинок мікроелементів у раціоні кролів після відлучення за умов сильного теплового стресу сприяло позитивним змінам функціонування системи антиоксидантного захисту з вираженим впливом цинку цитрату та селену цитратів, що позначилося нижчим рівнем ГПЛ у плазмі крові та вищою активністю СОД, КАТ, ГП і вмісту ВГ у еритроцитах крові на 14 та 29 добу дослідження порівняно з контрольною групою. Додавання германію цитрату в умовах сильного теплового стресу не мало значного впливу на СОД, КАТ та глутатіонову систему організму кролів. Відсутність статистично вірогідних змін за впоювання германію цитрату, може вказувати про слабкий або опосередкований вплив на антиоксидантну систему організму кролів і можливо потребує оцінки ефективності дії сполуки при інших дозах або тривалішого використання.

Результати цього підрозділу опубліковані у наукових працях та тезах [26, 432].

### **3.8. Вплив цинку, селену і германію цитратів на зміни рівня ліпідів за умов сильного теплового стресу**

Додавання до раціону кролів германію цитрату у крові підвищило рівень загальних ліпідів за умов сильного теплового стресу на 58,6 % ( $p < 0,001$ ) на 14 добу експерименту (табл. 3.26). Такі зміни в організмі кролів, можливо зумовлено активацією обмінних речовин для забезпечення енергетичного балансу та структурної цілісної клітинної мембрани в період сильного теплового стресу.

Вміст ТАГ знижувався при впоюванні цинку цитрату на 35,1 % ( $p < 0,05$ ) за умов сильного теплового стресу на 29 добу. На нашу думку, можливо, наночастинок германію стимулювали активність ліпази або інших ліполітичних ензимів, що

призводить до інтенсивнішого розщеплення ТАГ та використовується в організмі кролів, для забезпечення енергетичних процесів у клітинні за умов сильного теплового стресу.

Неестерифіковані жирні кислоти (НЕЖК) є біомаркером негативного енергетичного балансу коли надходження глюкози є недостатнім для енергетичних потреб клітин [257]. Виконує роль енергетичного субстрату та основного компонента мембран. Вміст НЕЖК збільшувався на завершальному етапі дослідження за на 79,2 % ( $p < 0,01$ ) за впоювання цинку цитрату (табл. 3.26). Таким чином, можливо підвищений рівень НЕЖК при впоюванні наночастинок цинку вказує про активний метаболізм ліпідів для забезпечення енергетичних потреб організму кролів за умов теплового стресу.

Таблиця 3.26

Співвідношення класів ліпідів у плазмі крові кролів за умов сильного теплового стресу за впоювання наночастинок цинку, селену і германію цитратів, (%),

( $M \pm SD$ ,  $n=6$ )

Класи ліпідів	Група тварин	Період досліджень		
		Підготовчий	Дослідний	
			14-та доба	29-та доба
Загальні ліпіди, г/л	К	3,71±0,39	3,00±0,64	3,27±0,48
	Д – I	4,21±0,27	3,98±0,94	3,61±0,41
	Д – II	3,21±0,78	2,73±0,38	2,98±0,37
	Д – III	3,15±0,42	4,76±0,46***	3,45±0,75
Естерифікований холестерол	К	10,15±2,28	9,21±1,44	7,11±1,76
	Д – I	9,86±0,84	7,52±1,88	6,20±1,09
	Д – II	9,89±0,70	8,13±2,00	7,71±1,63
	Д – III	8,89±0,82	10,43±2,56	9,62±1,83
Триацилгліцероли	К	15,14±1,23	13,62±2,41	14,75±4,30
	Д – I	13,79±0,70	11,84±3,38	9,57±1,51*

продовження таблиці 3.26

	Д – II	14,22±1,00	10,90±2,03	11,28±2,33
	Д – III	14,24±1,53	12,47±3,23	12,46±1,25
Диацилгліцероли	К	12,25±1,18	7,54±0,89	8,61±1,88
	Д – I	10,23±1,31	7,84±2,21	6,42±0,44
	Д – II	11,40±2,32	6,75±1,92	6,85±0,63
	Д – III	10,17±1,58	7,70±2,04	6,52±0,61
Вільний холестерол	К	15,71±1,36	10,95±1,55	11,90±2,88
	Д – I	16,89±1,33	11,79±2,87	12,08±3,43
	Д – II	16,62±1,25	8,96±1,57	11,92±2,06
	Д – III	15,78±0,72	13,62±2,63	8,87±0,92
НЕЖК	К	10,44±2,07	8,20±0,93	6,35±1,29
	Д – I	10,61±1,76	10,95±3,08	11,38±2,00**
	Д – II	11,11±2,05	7,37±1,78	8,87±2,37
	Д – III	11,19±1,16	7,52±1,35	9,34±2,48
Моноацилгліцероли	К	9,33±1,06	10,88±1,87	10,21±1,92
	Д – I	10,75±0,93	11,70±0,96	10,03±2,58
	Д – II	8,92±1,31	13,71±2,68	7,80±0,74
	Д – III	9,36±0,77	9,69±1,69	11,73±0,91
Фосфоліпіди	К	26,96±2,59	40,75±2,56	41,54±3,77
	Д – I	27,73±2,29	38,33±7,99	45,29±2,93
	Д – II	27,82±1,85	44,15±3,53	45,57±3,22
	Д – III	30,34±1,70	38,55±4,95	41,43±2,50

Аналіз таблиці 3.27 вказує, що вірогідних змін вмісту класів фосфоліпідів у плазмі крові кролів в умовах сильного теплового стресу за вполювання наночастинок цинку, селену і германію цитратів не виявлено, відзначено лише позитивні тенденції упродовж експерименту. Це може вказувати на більш виражений активуючий вплив вище зазначених наночастинок у температурних

умовах помірного стресу, а за впливу сильного теплового стресу свідчить на регуляторний вплив у забезпеченні гомеостазу фосфоліпідного складу крові кролів.

Таблиця 3.27

Вміст класів фосфоліпідів у плазмі крові кролів за умов сильного теплового стресу при впоюванні наночастинок цинку, селену і германію цитратів, (%),  
( $M \pm SD$ ,  $n=6$ )

Класи фосфоліпідів	Група тварин	Період досліджень		
		Підготовчий	Дослідний	
			14-та доба	29-та доба
Лізофосфатидилхолін	К	20,48±2,31	20,38±2,20	16,19±2,07
	Д-1	18,35±2,77	19,38±1,15	16,18±2,05
	Д-2	22,63±1,65	21,87±0,96	16,83±4,17
	Д-3	19,37±1,25	20,84±3,12	17,60±2,28
Свінгомієлін	К	12,81±1,40	15,37±3,84	10,33±0,87
	Д-1	11,03±2,81	14,96±3,29	12,01±2,03
	Д-2	13,97±2,41	15,39±3,33	12,98±2,40
	Д-3	15,17±1,12	11,15±2,11	11,48±1,36
Фосфатидилінозитол	К	8,20±1,06	10,16±2,59	11,40±2,66
	Д-1	10,27±1,93	9,01±1,90	10,02±2,19
	Д-2	8,43±2,12	13,38±2,91	13,81±2,78
	Д-3	10,51±1,85	11,07±3,71	10,18±1,82
Фосфатидилсерин	К	20,79±1,72	16,98±4,38	21,00±2,83
	Д-1	19,81±2,11	18,83±2,51	22,55±3,87
	Д-2	22,12±1,77	13,92±1,60	18,51±3,68
	Д-3	20,23±0,61	17,77±3,98	20,37±1,19
Фосфатидилхолін	К	19,21 ±3,18	18,47±3,73	23,02±4,79
	Д-1	17,84±1,83	19,04±2,88	25,90±2,97
	Д-2	15,38 ±1,78	18,53±2,05	19,93±1,31

продовження таблиці 3.27

	Д-3	17,61±2,55	19,16±2,37	23,00±2,09
Фосфатидлетаноламін	К	11,48±1,49	11,78±1,90	9,23±1,81
	Д-1	14,40±2,60	13,00±1,21	7,18±0,35
	Д-2	10,89±1,45	10,76±2,56	10,01±2,51
	Д-3	9,99±1,77	12,26±2,48	8,87±1,86
Фосфатидна кислота	К	6,99±0,52	6,84±1,60	8,81±1,00
	Д-1	8,10±0,40	5,76±0,43	6,11±1,75
	Д-2	6,55±0,73	6,13±0,98	7,89±2,23
	Д-3	7,08±1,09	7,72±0,63	8,48±1,52

Отже, отримані результати дослідження вживання наночастинок цинку, селену та германію цитратів не мали вірогідного впливу на рівень класів фосфоліпідів у крові кролів за умов сильного теплового стресу, можливо це пов'язано, з тим, що температурно-вологісні умови, обмежили можливість проявити вплив застосованих сполук. Показники ліпідного складу плазми крові були менш виражені, ніж за помірною стресу, проте вживання цинку цитрату зменшує рівень ТАГ ( $p < 0,05$ ) на 14 добу та підвищує вміст НЕЖК ( $p < 0,01$ ) на 29 добу. Вживання германію цитрату збільшує рівень загальних ліпідів ( $p < 0,001$ ) на 14 добу дослідження. Таким чином, отримані результати вказують про опосередковану метаболічну активність застосованих сполук, незважаючи на незначні вірогідні зміни показників ліпідного складу в організмі кролів.

Результати цього підрозділу опубліковані у тезах [30].

### **3.9. Вміст мікроелементів у тканинах організму кролів за вживання наночастинок цинку, селену і германію цитратів в умовах сильного теплового стресу**

Надходження достатньої кількості і макро- і мікроелементів у раціоні тварин є важливим для забезпечення функціонування метаболічних процесів в організмі

тварин [10]. Дослідження вмісту макро- і мікроелементів у гранульованому комбікормі кролів для кролів, згідно з документом «Рекомендації щодо харчування домашніх кролів» від Європейської федерації індустрії кормів для домашніх тварин за 2024 рік [307], встановлено, що застосований раціон, загалом відповідає нормативним показникам їхнього вмісту. За винятком даних вмісту Ge, Ni, Cd, Pb, проте у Директиві 2002/32/ЄС вказано, що для тварин допустимий рівень Cd – 1 мг/кг корму, Pb – 5 мг/кг корму [120]. Ці дані відповідають встановленим параметрам (табл. 3.28).

Таблиця 3.28

Вміст мінеральних елементів у гранульованому кормі та воді для кролів, мг/кг,  
( $M \pm SD$ ,  $n=3$ )

Мінеральні елементи	Комбікорм (мг/кг)	Норма вмісту мінеральних елементів для кролів (мг/кг)	Вода (мг/л)	Нормативи для питної води, водопровідної (мг/л)
Zn	85,267±2,127	50 – 150	0,208±0,004	≤1,0
Se	0,189±0,008	0,05 – 0,32	0,005±0,001	≤0,01
Ge*	36,636±0,681	–	0,717±0,013	–
Fe	363,251±5,187	30 – 400	0,161±0,006	≤0,2
Cd	0,874±0,006	–	0,006±0,001	≤0,001
Co	0,166±0,004	0,25	0,025±0,003	≤0,1
Mn	152,970±5,214	50 – 160	0,003±0,0006	≤0,05
Cu	9,069±0,848	8 – 15	0,080±0,006	≤1,0
Ni	6,337±0,487	–	0,006±0,001	≤0,02
Pb	2,281±0,382	–	0,007±0,001	≤0,01

Примітка\*: нормативна оцінка показників безпеки Германію в питній воді в Україні є відсутньою і не нормується.

Аналіз вмісту макро- і мікроелементів у воді відповідає Державним санітарним нормам «Гігієнічні вимоги до питної води, призначеної для споживання людиною» (ДСанПіН 2.2.4-171-10) (редакція від 17.01.2025 року) та вказує на допустимий рівень концентрації мікроелементів у воді [18].

Мінеральні речовини беруть участь у формуванні кісток і м'яких тканин, функціонуванні нервової та м'язової систем, регуляції осмотичного тиску і є кофакторами перебігу реакцій у середині клітини [381, 430]. Однак, за умов теплового стресу, мінеральний обмін, може порушуватись, через дію оксидативного стресу, що негативно впливає на метаболізм та перебіг фізіологічних процесів організму тварин. Тому, важливо було, з'ясувати вплив наночастинок цинку, селену і германію цитратів на вміст мікроелементів у тканинах організму кролів за умов сильного теплового стресу.

Випоювання кролям I дослідної групи цинку цитрату з розрахунку 12 мг/кг маси тіла, позначилося вірогідними змінами мінеральних речовин у тканинах організму. Зокрема, у тканинах печінки, нирок та шерсті підвищився вміст Zn відповідно на 27,9 % ( $p < 0,05$ ); 26,7 % ( $p < 0,01$ ) та 26,4 % ( $p < 0,05$ ), що може вказувати про високу біодоступність цього елемента у органічній формі наночастинок. Підвищило рівень Se в тканинах печінки на 24,0 % ( $p < 0,05$ ), стосовно контролю. Встановлено збільшення мікроелементу Ge у волосяному покриві кролів на 35,6 % ( $p < 0,01$ ), за випоювання цинку цитрату, що можливо вказує про акумулювання та виведення цього мікроелементу до шерсті кролів (табл. 3.29).

Додавання до раціону II дослідної групи селену цитрату в кількості 60 мкг/кг маси тіла зумовило вірогідне зростання вмісту Se в тканинах організму кролів, порівняно з контрольною групою. Зокрема, рівень цього мікроелемента збільшувався у крові – 50,7 % ( $p < 0,001$ ), печінці – 24,1 % ( $p < 0,001$ ), нирках – 28,6 % ( $p < 0,001$ ), м'язах – 31,6 % ( $p < 0,001$ ) та шерсті – 34,9 % ( $p < 0,001$ ). Підвищило рівень Zn в тканинах печінки на 12,7 % ( $p < 0,05$ ), нирках – 18,1 % ( $p < 0,05$ ), в м'язовій тканині – 19,7 % ( $p < 0,001$ ) та вміст Ge у м'язах на 12,5 % ( $p < 0,001$ ) та шерсті – 19,8 % ( $p < 0,01$ ).

Випоювання кролям III дослідної германію цитрату з розрахунку 12,5 мг/кг маси тіла, позначилось вірогідним збільшенням Ge в крові, печінці та шерсті кролів на 46,2 % ( $p < 0,01$ ), 16,1 % ( $p < 0,01$ ) і 14,8 % ( $p < 0,05$ ). Вміст Zn в печінці, нирках і шерсті підвищився на 24,6; 26,2 та 25,2 % ( $p < 0,001$ ), а Se в м'язовій тканині та шерсті відповідно на 17,6 % ( $p < 0,05$ ) і 30,0 % ( $p < 0,001$ ). Отримані результати додавання цинку, селену і германію цитратів до раціон кролів вказують про підвищення рівня мікроелементів Zn, Se та Ge в різних органах та тканинах, що впливає на покращення мінерального обміну в організмі тварин та зумовлює стійкість їхнього організму до умов теплового стресу.

Відзначено вірогідні зміни за випоювання селену та германію цитратів, підвищенням вмісту Fe в м'язовій тканині кролів на 74,5 та 81,4 % ( $p < 0,001$ ) стосовно контрольної групи.

Дослідженням виявлено вірогідне збільшення Mn в м'язовій тканині на 43,1 % ( $p < 0,01$ ) за випоювання цинку цитрату. Встановлено, що випоювання селену цитрату, зумовило збільшення Mn на 65,6 % ( $p < 0,001$ ) в крові і на 33,6 % ( $p < 0,05$ ) в м'язовій тканині. Випоювання германію цитрату зумовило збільшення концентрації мікроелементу Mn в печінці на 36,1 % ( $p < 0,05$ ) відносно контрольної групи.

Додавання до раціону кролів цинку цитрату підвищує концентрацію Cu в тканинах печінки на 45,2 % ( $p < 0,05$ ), що можливо вказує на депонування Cu в печінці за умов підвищених температур довкілля.

Випоювання наночастинок селену та германію цитратів зменшує кількість Co в крові на 19,1 % ( $p < 0,001$ ) та 17,5 % ( $p < 0,01$ ) відповідно. Додавання германію цитрату знижує вміст Co в нирках на 15,4 % ( $p < 0,05$ ). При цьому у шерсті кролів рівень Co відповідно збільшився у I, II і III групі на 24,3; 23,3 % ( $p < 0,05$ ) та 33,1 % ( $p < 0,01$ ) за випоювання цинку, селену та германію цитратів.

Дослідження тканин організму кролів встановлено, що випоювання селену цитрату підвищило рівень Ni у шерсть кролів на 62,7 % ( $p < 0,01$ ). Вірогідні зміни виявлено при додаванні германію цитрату, що знижує вміст Ni у тканинах печінки на 32,0 % ( $p < 0,05$ ) та підвищує у шерсті кролів на 88,2 % ( $p < 0,001$ ) стосовно контролю.

Показники концентрації Cd в шерсті кролів вірогідно підвищились на 94,1 та 58,8 % ( $p < 0,001 - 0,05$ ) за впоювання селену та германію цитратів.

Таблиця 3.29

Вміст мікроелементів у тканинах кролів за впоювання цинку, селену і германію цитратів за умов сильного теплового стресу ( $M \pm SD$ ,  $n=6$ )

Мікро-елемент	Група	Орган/Тканина				
		Кров, мл/л	Печінка мг/кг	Нирки мг/кг	М'язи мг/кг	Шерсть мг/кг
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>
Zn	К	5,717±1,023	36,021±4,139	31,185±2,673	22,757±4,016	59,339±8,599
	Д – I	6,642±0,732	46,080±3,773*	39,528±5,663**	26,418±6,647	75,042±9,092*
	Д – II	6,948±1,097	44,698±7,261*	31,202±4,260	21,071±1,602	64,240±7,857
	Д – III	5,977±1,016	39,440±5,300	32,710±1,185	23,112±2,773	80,499±11,888**
Se	К	107,93±6,963	405,33±10,770	317,11±32,475	100,73±4,09	110,08±5,27
	Д – I	122,80±7,358	456,96±33,243*	374,78±35,792*	120,66±3,703***	121,43±12,77
	Д – II	162,69±17,481***	503,17±39,834***	408,10±20,297***	132,59±4,842***	148,57±8,903***
	Д – III	109,58±9,83	419,40±12,053	324,06±15,321	113,38±5,639***	131,88±4,427**
Ge	К	2,273±0,401	213,65±19,746	238,34±22,578	3,051±0,519	11,307±0,413
	Д – I	1,807±0,313	266,38±13,871***	300,79±22,044***	2,811±0,176	14,166±1,760***
	Д – II	2,456±0,262	225,07±8,894	258,05±15,559	3,591±0,209*	14,701±0,680***
	Д – III	3,324±0,680**	248,16±11,856**	229,86±23,204	3,529±0,166	12,981±0,441*
Fe	К	388,74±45,380	131,17±17,379	44,859±6,249	2,341±0,283	19,966±2,905
	Д – I	398,51±39,431	133,15±18,387	52,668±5,465	2,212±0,478	18,752±4,054
	Д – II	406,43±76,380	121,81±30,994	48,228±6,618	4,086±0,687***	14,666±4,129
	Д – III	443,52±54,161	111,30±22,603	47,773±4,529	4,248±0,855***	22,132±4,644
Mn	К	0,064±0,010	1,688±0,198	1,581±0,169	0,095±0,008	0,224±0,025
	Д – I	0,065±0,013	1,759±0,176	1,394±0,380	0,136±0,025**	0,179±0,027
	Д – II	0,106±0,017***	1,875±0,332	1,405±0,219	0,127±0,015*	0,188±0,020
	Д – III	0,068±0,014	2,299±0,450*	1,548±0,221	0,106±0,013	0,197±0,039

продовження таблиці 3.29

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>
Cu	К	1,532±0,245	2,847±0,499	4,408±0,516	2,102±0,331	6,310±1,162
	Д – I	2,008±0,456	4,135±0,690*	4,612±0,856	1,910±0,208	6,045±0,759
	Д – II	1,585±0,401	3,075±0,700	4,099±0,758	2,554±0,561	5,100±0,720
	Д – III	1,618±0,340	3,697±0,753	3,920±0,603	1,642±0,217	5,461±0,663
Co	К	0,518±0,043	0,519±0,053	0,558±0,433	0,210±0,045	0,488±0,053
	Д – I	0,461±0,030	0,504±0,050	0,547±0,050	0,209±0,038	0,607±0,077*
	Д – II	0,419±0,038***	0,495±0,057	0,524±0,039	0,191±0,032	0,602±0,040*
	Д – III	0,427±0,033**	0,453±0,084	0,472±0,044*	0,223±0,027	0,650±0,088**
Ni	К	1,434±0,315	1,233±0,293	1,891±0,170	0,347±0,097	0,365±0,083
	Д – I	1,285±0,172	1,197±0,148	1,748±0,306	0,439±0,115	0,272±0,076
	Д – II	1,011±0,226	1,227±0,180	1,588±0,183	0,459±0,093	0,594±0,057**
	Д – III	1,303±0,338	0,838±0,233*	1,735±0,476	0,269±0,055	0,687±0,129***
Cd	К	0,162±0,025	0,219±0,026	0,495±0,044	0,052±0,007	0,017±0,004
	Д – I	0,183±0,022	0,213±0,022	0,440±0,056	0,069±0,015	0,021±0,005
	Д – II	0,175±0,026	0,202±0,024	0,479±0,082	0,048±0,012	0,033±0,007***
	Д – III	0,187±0,046	0,182±0,048	0,378±0,099	0,056±0,007	0,027±0,006*
Pb	К	0,495±0,084	0,734±0,089	0,804±0,079	0,473±0,124	0,506±0,130
	Д – I	0,475±0,068	0,671±0,122	0,874±0,232	0,485±0,108	0,647±0,109
	Д – II	0,446±0,116	0,601±0,108	0,654±0,144	0,503±0,085	0,516±0,125
	Д – III	0,527±0,104	0,636±0,163	0,684±0,138	0,531±0,099	0,629±0,149

Отже, отримані результати дослідження вказують на корекцію мінерального обміну в організмі кролів за впоюванні наночастинок цинку, селену та германію цитратів за умов сильного теплового стресу.

Результати цього підрозділу опубліковані у тезах [25].

## РОЗДІЛ 4

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Підвищенні температури довкілля негативно впливають на тварин, особливо кролів, які за біологічними особливостями погано пристосовані до теплового стресу. Для забезпечення фізіологічного функціонування організму кролів в умовах теплового стресу необхідне збалансоване надходження поживних та мінеральних речовин до їх раціону.

Тому, метою двох етапів нашого дослідження було з'ясувати вплив обґрунтованої кількості наночастинок цинку (12 мг/кг маси тіла), селену (60 мкг/кг маси тіла), і германію цитрату (12,5 мг/кг маси тіла) отриманих методами нанотехнології на організм кролів після відлучення з 35 до 78 добового віку за умов помірного і сильного теплового стресу.

Узагальненням результатів досліджень гематологічних показників, за умов помірного теплового стресу виявлено, що у тварин, яким впоювали цинку та селену цитрати, загальна кількість еритроцитів, концентрація гемоглобіну, відсоток гематокритної величини були вищими ( $p < 0,05 - 0,001$ ) на 29 добу дослідження порівняно з контрольною групою. Застосування германію цитрату підвищило рівень гемоглобіну ( $p < 0,001$ ) на завершальному етапі експерименту стосовно контролю. Відомо, що Селен входить до складу ензимів ГП та ТР, які захищають клітини від оксидативного стресу, знижує рівень пошкодження еритропоетичних клітин кісткового мозку, дозволяючи їм ефективніше диференціюватися у зрілі еритроцити [259]. Встановлено, що уведення розчину  $ZnSO_4$  в кількості 2,8 мг Zn/кг маси тіла у концентрації 0,2 мкг до культури клітин кісткового мозку щурів *in vitro*, активує еритропоез [100]. Впоювання поросяткам протягом 10 діб наночастинок германію в кількості 0,01 мг/добу підвищує рівень гемоглобіну на 14,3 %, відповідно до показників контрольної групи [11]. Таким чином, результати нашого дослідження узгоджуються з джерелами літератури і можуть вказувати, що застосовані дози цинку і селену цитратів опосередковано активують процеси еритропоезу та забезпечують газообмінну функцію в організмі кролів.

Дослідженнями встановлено вірогідні зміни еритроцитарних індиксів, зокрема підвищення середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті за вживання цинку цитрату на 29 добу ( $p < 0,01$ ) та селену цитрату ( $p < 0,05 - 0,001$ ) на 14 і 29 доби дослідження, що вказує на кореляцію між зростанням рівня гемоглобіну і його середньої концентрації в еритроциті та підтверджує активацію процесу гемопоезу в крові кролів.

Встановлено зменшення кількості лейкоцитів та лімфоцитів у крові тварин I та II дослідних груп ( $p < 0,05$ ) на завершальному етапі експерименту. У дослідженнях *in vivo* зрізи тканин мишей, оброблених наночастинками цинку оксиду розчином 30 нМ, виявили підвищені рівні хемокіну IP-10, тоді як 30 нМ покриті поліакрилатом натрію, наночастини цинку оксиду викликали збільшення протеїнів сімейства хемінів CCL5 (RANTES), які відіграють ключову роль у захисних процесах організму і перерозподіляють лейкоцити до осередків патологічних процесів [354]. Оскільки, лейкоцити є білі кров'яні клітини, які поділяються на кілька видів, ми вважаємо, що в умовах сильного теплового стресу, наночастинки цинку та селену цитратів опосередковано впливають на метаболічні процеси, які задіяні у активації специфічного імунітету кролів після відлучення.

Вживання кролям органічної сполуки цинку цитрату зумовило підвищення рівня моноцитів ( $p < 0,05$ ) на 29 добу дослідження. Дослідженнями Ямей Цяо та ін. (2018) встановлено, що інгаляційний вплив наночастинок цинку оксиду в дозах 2, 4 та 8 мг/кг підвищувало утворення інтерлейкін-8 (IL-8), IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  та збільшило кількість моноцитів, стосовно контрольної групи [329]. Такі результати вказують, на активацію імунної ланки захисту організму кролів в умовах підвищених температур довкілля.

Показники абсолютного та відносного вмісту гранулоцитів у крові кролів збільшились у I і III дослідних групах ( $p < 0,05 - 0,001$ ) на завершальному етапі дослідження. Додаткове вживання селену цитрату зумовило підвищення відносного вмісту гранулоцитів ( $p < 0,01$ ) на 29 добу експерименту порівняно з контролем. Германій, за даними літератури, має здатність активувати імунну систему, стимулюючи утворення різних типів імунних клітин, включаючи

гранулоцити [103]. Надходження до раціону фізіологічно обґрунтованої кількості органічних сполук цинку і селену активує ензими, які відповідають за синтез ДНК та РНК, сприяють проліферації та диференціації клітин, включаючи гранулоцити, що є важливою складовою імунної системи у захисті організму від інфекцій [426]. Тому, отриманий результат підвищеного вмісту гранулоцитів, може вказувати на імунномодулюючий вплив наночастинок цинку та германію цитратів.

При застосуванні цинку, селену та германію цитратів у I, II, III дослідних групах не виявлено вірогідних змін, кількості тромбоцитів та їхніх індексів у крові кролів, проте спостерігали тенденцію вищого їх рівня стосовно контролю. Цинк здатний посилювати активацію тромбоцитів у низьких мікромольних концентраціях проникаючи в середину кров'яних пластинок і стимулює їх агрегацію [413]. Селензалежний ензим ГП впливає на метаболізм тромбоцитів, регулюючи рівень ГП в клітині [398]. Германій бере участь у процесах обміну речовин, активуючи утворення тромбоцитів, стимулюючи кровотворення [403]. Отримані зміни на рівні тенденції щодо підвищення кількості тромбоцитів за вполювання наночастинок цинку, селену та германію цитратів в умовах помірного теплового стресу вказує, на можливу адаптаційну чи компенсаторну активацію тромбоцитарної ланки у крові кролів.

Таким чином, встановлені зміни гематологічних параметрів крові кролів в умовах помірного теплового стресу, вказують на позитивний вплив вполювання наночастинок цитратів цинку, селену та германію, що сприяє перебігу фізіологічних процесів в організмі кролів.

Додавання до раціону кролів наночастинок селену цитрату, знижує рівень креатиніну та сечовини ( $p < 0,05 - 0,01$ ) на 14 добу експерименту. В умовах помірного теплового стресу в крові кролів III дослідної групи спостерігали зниження вмісту сечовини ( $p < 0,01 - 0,001$ ) на 14 і 29 добу, стосовно контрольної групи. Селен входить до складу антиоксидантних ензимів, що знижують рівень вільних радикалів у клітинах, нейтралізують та запобігають окисненню біомолекул, позитивно впливає на цілісність та функцію клітин [445]. На наш погляд, додавання до раціону кролів наночастинок селену цитрату, покращує функціонування нирок

завдяки антиоксидантним властивостям Селену та застосованій фізіологічно обґрунтованій дозі сполуки.

У плазмі крові кролів активність АСТ та АЛТ знижується ( $p < 0,05 - 0,001$ ) у I та II дослідних груп впродовж експериментального періоду. Дослідженнями виявлено, що додавання до раціону кролів наночастинок цинку оксиду у дозах 20, 40, 60 та 80 мг/кг маси тіла знижує активність АСТ та АЛТ [45]. Отже, отриманий результат свідчить про покращення функції печінки та нирок у кролів за умов помірного теплового стресу, що можливо пов'язано з антиоксидантними властивостями органічного цинку цитрату.

В умовах помірного теплового стресу відзначено вірогідне зменшення рівня холестеролу за впоювання наночастинок цинку цитрату та селену цитрату ( $p < 0,05 - 0,01$ ), впродовж двох етапів дослідження. Проведений метаналіз 24 клінічних досліджень на 14515 людях, показав, що додавання цинку знижує рівень холестеролу та ЛПНЩ [337]. Цинк має важливе значення для функціонування ензиму ГМГ-КоА редуктази, що забезпечує синтез холестеролу в клітинах. Регулюючи активність цього ензиму, Цинк впливає на синтез і розпад холестеролу [111]. Дослідження на мишах з дефіцитом аполіпопротеїду, яких годували раціоном з високим вмістом холестерину та жирів – 50 мкг Se/кг на добу встановлено зниження холестеролу, ЛПНЩ та рівень судинного ураження після восьми тижнів експерименту [175]. Такі зміни можуть свідчити, що додавання до раціону кролів наночастинок цинку та селену цитратів позитивно впливають на ліпідний обмін кролів та захищає серцево-судинну систему тварин.

Результати досліджень впоювання селену цитрату у крові кролів відзначились підвищенням ( $p < 0,05$ ) неорганічного фосфору на 29 добу дослідження. У експериментах на курах-несучках за додавання цинку, селену, та вітаміну E виявили вплив на лужні та кислі фосфатази, які беруть участь у перетворенні фосфатних сполук [14]. Селен, як частина ГП, зменшує оксидативний стрес, нейтралізуючи вільні радикали, що допомагає зберігати функціональність клітинних мембран та ензимів, фосфатази і фосфорилази, що беруть участь у транспорті та метаболізмі фосфору. В умовах помірного теплового стресу активація фосфатаз є

важливою для забезпечення вільного фосфору, що необхідний для ресинтезу АТФ та репарації пошкоджених клітин. Фосфорилази додають фосфатні групи до органічних молекул, що є важливим для регуляції метаболічних шляхів, зокрема розщепленню глікогену до глюкози-1-фосфату, що сприяє вивільненню глюкози у кров і може бути використано для енергетичних потреб клітини, в умовах теплового стресу на організм кролів [385]. Таким чином, додавання до раціону селену цитрату, регулює фосфатний обмін та активність фосфатаз. Отримані результати біохімічних змін в організмі кролів свідчать про позитивну дію на перебіг метаболічних процесів, залежно від органічної наносполуки мікроелемента та його кількості.

Зміни антиоксидантного захисту в умовах помірного теплового стресу відзначаються зниженням вмісту ГПЛ у крові кролів за впоювання цинку цитрату ( $p < 0,001$ ) на 14 і 29 добу експерименту. Застосування селену цитрату зменшує ( $p < 0,001$ ) вміст ГПЛ лише на 14 добу порівняно з контрольною групою. Необхідно зазначити, що германію цитрат у крові кролів за вмістом ГПЛ, не позначився вірогідними різницями стосовно контролю, можливо цей мікроелемент є більше активний на рівні організму, зі стимуляції системи імунобіологічного захисту.

Зміни вмісту ТБК-активних продуктів у крові кролів за введення наносполук мікроелементів цинку, селену й германію знижуються ( $p < 0,01 - 0,001$ ) на 14 добу дослідження. Доведено, що Цинк впливає на активність Nrf2, який регулює експресію генів, що кодують антиоксидантні протеїни та ензими, такі як ВГ та СОД, а також ензими детоксикацій, зокрема глутатіон-S-трансферазу-1 і гемеоксигеназу-1. Ця регуляція відбувається шляхом зв'язування з елементом, чутливим до антиоксидантів, у промоторній ділянці цільових генів [202]. Додаткове споживання кролями органічного цинку в кількості 0,5 % сухої речовини раціону знижувало вміст ТБК-активних продуктів у плазмі крові [56]. Селен впливає на регуляцію енергетичного обміну, процеси анаболізму та забезпечує репродуктивну функцію [171]. Дослідженнями інших авторів, відзначено, що додавання селену цитрату до раціону з розрахунку 25 та 50 мг/кг до корму, підвищує середньодобові прирости, активність глутатіону та КАТ, знижує рівень ТБК-активних продуктів у сироватці крові кролів за дії теплового стресу [365]. Застосування у раціоні органічного селену

0,3 мг/кг знижує ректальну температуру, частоту дихання та концентрацію ТБК-активних продуктів у плазмі сперми, збільшує загальну кількість сперматозоїдів, кількість та масу гнізда кролів, які піддавалися впливу теплового стресу [199]. Встановлено, що вживання самицям щурів та їх приплоду германію цитрату у дозах 20, 200, 2000 мкг/кг, зумовлювало зміни показників імунофізіологічного стану організму та імунної системи, що характеризувалося вищим вмістом Ig, циркулюючих імунних комплексів, сіалових кислот і мало стимулюючий вплив на гуморальну ланку імунної системи [142]. За дії германію цитрату в концентраціях 200 та 300 мкг Ge/л води виявлено імуномодулюючі властивості, що проявлялися у збільшенні рівня гемоглобіну, циркулюючих імунних комплексів у крові щурів, відзначено зниження активності ГПЛ та ТБК-активних продуктів [144].

Отже, проведені дослідження, щодо вмісту ГПЛ і ТБК-активних продуктів за вживання органічних сполук цинку, селену та германію цитратів узгоджується з результатами інших дослідників і можуть бути переконливими за можливості впливу застосованих мікроелементів на вміст ГПЛ і ТБК-активних продуктів на пом'якшення негативного впливу помірного теплового стресу в організмі кролів. Це підтверджують результати активності ензимів системи антиоксидантного захисту організму кролів. Так, активність СОД за вживання наночастинок цинку зростає ( $p < 0,01$ ) на 29 добу експерименту стосовно контрольної групи. СОД є важливим антиоксидантним ензимом, що захищає клітини від АФО. Надмірна кількість вільного  $O_2^-$  в організмі, може викликати каскад реакцій, що призводить до ушкодження ДНК, ліпідів та протеїнів оскільки він є сильним окиснювачем [154]. СОД має активний центр, що містить  $Cu^{2+}$  та  $Zn^{2+}$ . В реакції дисмутації ензим перетворює два аніони супероксиду  $O_2^-$  на Оксиген і  $H_2O_2$ . [69]. Цинк регулює активність ГП та є кофактором СОД [113]. Він є індуктором МТ та зв'язується з ним. За умов оксидативного стресу Цинк вивільняється з комплексу з МТ, де перерозподіляється в клітинах і виконує свої антиоксидантні функції [315]. MTF-1 має важливе значення в регуляції клітинних відповідей на оксидативний стрес, оскільки є цинк-залежним транскрипційним фактором, що активує експресію генів металотіонеїну і захищає клітини від оксидативного стресу. MTF-1 чутливий до

окисно-відновного стану клітини і стимулює експресію цільових генів, включаючи ген селенопротеїну, що кодує антиоксидантний глутатіонзв'язуючий протеїн, здатний нейтралізувати вільні радикали [299].

Отже, літературні дані щодо впливу Цинку на СОД, узгоджуються з нашими результатами і вказують на активацію СОД в організмі кролів за умов помірного теплового стресу.

Встановлено, що вживання цинку цитрату та селену цитрату підвищило активність КАТ ( $p < 0,05 - 0,01$ ) протягом дослідного періоду порівняно з контрольною групою. КАТ є тетрамером, що складається з чотирьох ідентичних субодиниць пептидного ланцюга, кожна з яких містить гемову групу порфірину в активному центрі [328]. Цей ензим, вступає в реакцію з  $H_2O_2$  і відновлює до нерадикальних продуктів води та кисню [116]. КАТ є частиною ензимів II фази, що приймають участь у захисті клітини від оксидативного стресу і використовують загальний фактор транскрипції та шлях експресії генів. Транскрипційна активація генів II фази, відповідає за детоксикацію та захист від оксидативного стресу, що відбувається через взаємодію Nrf2 з елементами антиоксидантної відповіді у промоторах цих генів і активується за дії оксидативного стресу або токсичних речовин [303, 388]. Взаємодія Nrf2 з елементами антиоксидантної відповіді, регулює транскрипцію генів, кодує антиоксидантні ензими глутатіон-S-трансферази, КАТ та ГП, що активує антиоксидантний захист і зменшує ушкодження клітин АФО. Nrf2 впливає на експресію КАТ, активуючи гени, що кодує КАТ [228]. Цинк активує активність двох ізоформ позаклітинно-сигнально-регульованих протеїнкіназ  $1/2$  (ERK $1/2$ ), що призводить до дисоціації NRF2 від цитоплазматичного протеїну регулятора 1 (KEAP1) і транслокації NRF2 в ядро, що регулює антиоксидантні гени. У ядрі Nrf2 взаємодіє з елементами антиоксидантної відповіді у промоторах генів, і підвищує експресію антиоксидантних ензимів, включаючи КАТ [422]. Селен є селенопротеїном ГП, що виконує роль основного ензиму детоксикації II фази, здатної знижувати рівень перекисного окиснення ліпідів [48]. Встановлено, що Селен, взаємопов'язаний з трансдукційним шляхом Nrf2, є регулятором окисно-відновного гомеостазу і ключовим фактором транскрипції, впливає на

антиоксидантні та детоксикаційні ензимні гени [74]. Встановлено, що додавання до раціону 0,24 мг/кг корму Селену, підвищує активність ГП та КАТ у сироватці крові [438], це узгоджується з нашими результатами експерименту.

Аналіз проведеного дослідження, щодо впоювання селену цитрату зумовило активність ГП ( $p < 0,001$ ) у крові кролів на 14 та 29 добу експерименту. ГП є тетрамерним ензимом, у кожному мономері якого міститься один атом селену в каталітичному центрі [270]. Основним компонентом активного центру ГП є селеноцистеїн, де Сульфур в цистеїні заміщений на Селен. Під час каталітичного циклу ГП селенол (протеїн-Se-) взаємодіє з  $H_2O_2$  до утворення селенової кислоти, що відновлюється до селену за участю двох молекул глутатіону, які в процесі окиснюються до дисульфідів, а  $H_2O_2$  відновлюється до спирту [87]. Досліджено, що цілісність клітинних і субклітинних мембран залежить від активності ГП, і антиоксидантний захист ензиму залежить від наявності достатньої кількості селену [163]. Вірогідні зміни активності ГП відзначено за додаткового уведення селену цитрату, що підтверджує його антиоксидантні властивості та краще засвоєння в організмі для виконання фізіологічних функцій. Про ефективніше засвоєння органічної сполуки селену підтверджено у дослідженнях, де застосували наночастинки селену розміром 20 – 60 нм та Se-метіоніну у кількості 30 і 70 мкг Se/кг у раціоні мишей, що сприяли кращому накопиченню селену в крові, печінці та нирках порівняно до контрольної групи [437].

Додавання цитратів цинку та селену підвищує вміст ВГ ( $p < 0,01 - 0,001$ ) протягом дослідного періоду порівняно з контрольною групою. ВГ є трипептидом, що складається з амінокислот *L*- $\gamma$ -глутамінової кислоти, *L*-цистеїну та гліцину і є внутрішньоклітинним антиоксидантом [202]. Вміст тіоловмісного амінокислотного залишку надає цьому не ензиматичному антиоксиданту окисно-відновні та каталітичні властивості, що дозволяють ефективно нейтралізувати вільні радикали. Регуляція ВГ здійснюється Nrf2, що активується у відповідь на оксидативний стрес або наявність токсичних речовин у клітині [299]. ВГ є ко-субстратом для ензиму ГП, що знижує рівень пероксидів. У процесі цієї реакції ВГ перетворюється на окиснений глутатіон, і відновлюється за допомогою глутатіондисульфідредуктази з

використанням нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (НАДФН), що дозволяє регулювати рівень трипептиду в клітинах і забезпечує захист від окисненого стресу [159]. Регуляція рівня Цинку в організмі відбувається двома групами протеїнів, що відповідають за його транспортування. Перша група – протеїни групи Zrt- і Irt-подібних транспортерів (ZIP), які допомагають підвищувати концентрацію Цинку в цитозолі. Друга група – протеїни «транспортери цинку» (ZnT), які знижують концентрацію та переміщують Цинк у клітинні відділи або за межі клітини. Таким чином, ці групи протеїнів забезпечують баланс мікроелементу в клітинах [345], однак його вміст в організмі залежить від сполуки внесеної до раціону. Цинк впливає на експресію ензиму глутамат-цистеїнової лігази, що бере участь у синтезі ВГ, що безпосередньо впливає на нейтралізацію вільних радикалів [287]. Нашими дослідженнями отримано вірогідні зміни активності ВГ у результаті його застосування, що може свідчити про певні компенсаторні властивості організму кролів у цьому елементі на дію тепла та його потребу за впливу підвищених температур довкілля.

Антиоксидантний вплив наночастинок селену зумовлений їх взаємодією з селензалежними ензимами, зокрема ГП та ТР. Селен є ключовим елементом у регуляції окисно-відновних процесів, оскільки є основним компонентом антиоксидантних ензимів [233]. ГП відновлює і нейтралізує  $H_2O_2$  та ГПЛ, використовуючи ВГ, що окиснюється до глутатіон дисульфіду. Ензим ГП перетворює глутатіон дисульфід назад у ВГ, використовуючи НАДФН, як джерело відновлення окисних форм сполуки. При цьому глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа забезпечує підтримку клітинних запасів НАДФН [318]. Таким чином, вживання наночастинок цинку та селену цитратів підвищує рівень ВГ в організмі кролів, що свідчить про покращення антиоксидантного захисту та зниження окисдатовного стресу, про що підтверджують вказані вище джерела наукових досліджень.

За умов помірного теплового стресу загальний рівень ліпідів підвищився у III дослідній групі ( $p < 0,05$ ) на завершальному етапі дослідження. Склад ліпідів забезпечує проникність мембрани, що у свою чергу, впливає на здатність клітини обмінюватися субстратами, протеїнами і передавати сигнали [400]. Підвищення

рівня ліпідів за умов помірного теплового стресу, може бути зумовлене активізацією симпатичної нервової системи та вивільненням гормонів стресу, таких як адреналін і кортизол, які впливають на розщеплення ТАГ у жировій тканині забезпечують енергетичні процеси в організмі.

У крові кролів I, II і III дослідних груп відзначається зниження естерифікованого холестеролу ( $p < 0,05 - 0,001$ ) на 14 та 29 добу експерименту за умов помірного теплового стресу та зниження вільного холестеролу на 14 добу, що можливо вказує на підвищене використання холестеролу для синтезу стероїдних гормонів, а саме кортизолу. Ми вважаємо, що зниження рівня естерифікованого холестеролу зумовлене дією антиоксидантних ензимів, які нейтралізують вільні радикали і захищають клітини від оксидативного стресу. Германій, своєю чергою, може поглинати вільні радикали та підвищувати антиоксидантну здатність організму, що забезпечує клітинний гомеостазу в умовах теплового стресу [255].

ТАГ є запасними ліпідами організму, що складаються з однієї молекули гліцерину, яка з'єднана з трьома молекулами жирних кислот через складнофірні зв'язки. Ліполіз ліпідів із жирового депо починається у разі тривалого фізичного навантаження, зниження рівня вуглеводів під час стресу. У складі ТАГ жирні кислоти виконують функцію збереження енергії, оскільки їх радикали містять велику кількість  $-CH_2$ , при окисненні, яких виділяється велика кількість енергії [7]. У печінці ТАГ гідролізуються, вивільнюючи жирні кислоти, які використовуються для  $\beta$ -окиснення та передачі клітинних сигналів. Нашим дослідженням встановлено, зниження вмісту ТАГ за вполювання наночастинок селену і германію цитратів ( $p < 0,01$ ) на першому етапі дослідження. На нашу думку, зменшення рівня ТАГ вказує на те, що більше жирних кислот залучаються у процеси  $\beta$ -окиснення та енергетичного обміну, що є важливим за умов теплового стресу, коли організм потребує більше енергії для гомеостатичних процесів. Підтримання гомеостазу є важливим у кролів, які за біологічними особливостями характеризуються високою інтенсивністю обміну речовин в організмі.

Результати досліджень, щодо рівня моно- і диацилгліцеролів у крові кролів свідчать про підвищення ( $p < 0,001$ ) у I дослідній групі на 14 добу та у II групі на 29

добу проведення експерименту. Моноацилгліцероли є продуктами гідролізу триацилгліцеролів панкреатичною ліпазою [182] і утворюються з диацилгліцеролів під дією диацилгліцеролліпаз. У жировій тканинці вони беруть участь у процесі ліполізу ТАГ, де під дією жирової триацилгліцеролліпази утворюються 2-моноацилгліцероли [195]. У літературних джерелах вказано, що 2-моноацилгліцероли виконують не лише енергетичну, але і сигнальну функцію в кишечнику, активуючи зв'язаний з G-протеїн рецептор (GPR119), що стимулює ліпід-індуковане вивільнення кишкових гормонів – глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1), пептид тирозин-тирозин (pYY) та нейротензин. Ці гормони регулюють апетит, стимулюють секрецію інсуліну та забезпечують перебіг енергетичних процесів організму [182]. Така регуляторна роль, на нашу думку є важливою за умов помірного теплового стресу, коли енергетичні процеси в організмі кролів змінюються і необхідно контролювати баланс надходження і використання енергії.

Диацилгліцероли утворюються шляхом естерифікації двох залишків жирних кислот до гліцеролової основи [300]. Вони є важливою складовою більшої частини мембран. У клітинах тварин виконують важливу роль, як проміжні продукти у біосинтезі гліцероліпідів [264]. Диацилгліцероли є попередниками фосфатидної кислоти, яка синтезується за допомогою ензиму – диацилгліцеролкінази з використанням АТФ для приєднання фосфатної групи [157]. Вони взаємодіють із сигнальним каскадом інсуліну та впливають на захоплення глюкози скелетними м'язами [94]. Збільшення рівня диацилгліцеролів, можливо свідчить про забезпечення гомеостазу організму та енергії клітин у період підвищених температур довкілля. Таким чином, додаткове застосування цинку та селену цитратів вплинуло на перебіг процесів обміну речовин, які позначилися, підвищенням рівня моно- та диацилгліцеролів у крові кролів, що є важливим для запасання енергетичних запасів у період дефіциту енергії клітиною, в умовах теплового стресу.

Емпіричні дані щодо вживання цинку і селену цитратів, свідчать про зниження вільного холестеролу ( $p < 0,001$ ) на 14 добу дослідження, стосовно контрольної групи. Холестерол бере участь у регуляції клітинних сигналів,

транспортних процесів у нервовій провідності та регуляції транскрипції генів [314]. Вільний холестерол в реакції естирфікації утворюється у вигляді холестеролових ефірів, що транспортується комплексом ЛПНЩ. Дисбаланс, між цими формами холестеролу, може призводити до порушень ліпідного обміну та розвитку атеросклерозу [125]. Високий рівень холестеролу в мембранні клітини знижує його пасивну проникність для розчинених речовин, що сприяє здатності мембран протистояти механічним навантаженням і дозволяє регулювати ліпідний обмін для забезпечення оптимального клітинного метаболізму. Враховуючи, що вільний холестерол, може перебувати у вільній формі, надлишок якої впливає цитотоксично, виявлене зниження його рівня впливає на захисний ефект наномікроелементів [271]. З огляду на те, що найбільша частка вільного холестеролу локалізована у плазматичній мембрані 30 – 50 %, зниження його рівня покращує фізико-хімічні властивості мембрани та впливає на обмін речовин у клітинні [94]. Таким чином, додавання наночастинок цинку та селену цитратів впливає на регуляторний обмін вільного холестеролу, який регулює плинність клітинної мембрани, у результаті чого збільшується її транспортна функція.

Фосфоліпіди забезпечують структурну і регуляторну функцію мембрани клітини ссавців [131]. В умовах помірного теплового стресу вживання наночастинок цинку та германію цитратів зумовило підвищення ( $p < 0,01 - 0,001$ ) рівня фосфоліпідів протягом дослідного періоду. Застосування селену цитрату відзначилося, підвищенням ( $p < 0,001$ ) даного показника, проте лише на 14 добу експерименту. Фосфоліпіди приймають участь формуванні клітинних мембран та органел їх якісний склад змінюється, залежно від необхідних функцій у клітині [402]. Молекули-месенджери, отримані з фосфоліпідів, є необхідними для трансдукції позаклітинних сигналів у внутрішньоклітинних процесах, має важливе значення для нормального функціонування клітин [378]. Таким чином, підвищення рівня фосфоліпідів за вживання наночастинок цинку, селену та германію цитратів має позитивний вплив на хімічну структуру клітинної мембрани.

Вміст лізофосфатидилхоліну за вживання цинку і селену цитратів зменшився ( $p < 0,01 - 0,001$ ) на 14 і 29 добу дослідження. Вплив наночастинок

германію цитрату був вираженим лише на першому етапі дослідження і відзначається зменшенням ( $p < 0,001$ ) величини значення показника. Лізофосфатидилхолін є продукт розщеплення фосфатидилхоліну під дією фосфоліпази А2 або лецитин-холестерин ацилтрансферази [344], високі концентрації, якого можуть порушувати цілісність мітохондрій, що посилює вивільнення цитохрому-с в гепатоцитах. Тому, зменшення вмісту лізофосфатидилхоліну вказує про зменшення пошкодження клітинних мембран за умов теплового стресу. Також, важливою властивістю даного класу фосфоліпідів є здатність утворювати плейотропні ефекти, що реалізуються через взаємодію з G-протеїн-зв'язаними рецепторами, Toll-подібними рецепторами та іонними каналами, які запускають каскад сигнальних шляхів та активацію вторинних месенджерів [343]. Отже, зниження вмісту лізофосфатидилхоліну за впливу наночастинок цинку, селену та германію цитратів є позитивним біомаркером на рівні рецепторних механізмів, що вказує на зменшення стресового навантаження на клітинні мембрани.

Аналіз статистичних даних щодо рівня сфінгомієліну, свідчить про більш виражену дію у крові кролів I, II і III дослідних груп, що відзначається зниженням ( $p < 0,01 - 0,001$ ) на 29 добу та зниження ( $p < 0,001$ ) фракції фосфоліпідів на 14 добу за вживання наночастинок цинку цитрату стосовно контрольної групи Сфінголіпід утворюються у результаті приєднання сфінгозину до жирних кислот з утворенням амідного зв'язку, що призводить до формування керамідів, які взаємодіючи з фосфорилхоліном, утворюють сфінгомієлін або піддаються глікозилуванню з утворенням глікосфінголіпідів [96, 286] і забезпечує структурну стабільність клітини. Синтез сфінголіпідів відбувається в апараті Гольджі за участю сфінгомієлінсинтази, де потім транспортується до інших клітинних мембран, а його гідроліз до керамідів за участю сфінгомієліназ є одним з етапів регуляції клітинних сигналів [180, 360]. Цей процес впливає на біофізичні властивості молекули, змінюючи структуру мембранних ліпідів та регулюючи активність G-протеїну. Отримані зміни за вживання наночастинок цинку, селену та германію цитратів впливають на активацію ензимів, що гідролізують сфінгомієлін в керамід. Це, може

активувати захисні сигнальні шляхи, які пов'язані з транскрипційним фактором Nrf2 і впливають на антиоксидантні та адаптивні механізми організму кролів, що знижує запальні процеси в їхньому організмі.

Вірогідні зміни збільшення вмісту фосфатидилінозиту були вираженими на 14 добу експерименту у всіх дослідних групах ( $p < 0,01 - 0,001$ ). Фосфатидилінозитол бере участь у регуляції мембрано-асоційованих ензимів  $\text{Na}^+$ -АТФ-ази та ацетил-КоА-карбоксилази [128]. Він є джерелом арахідонової кислоти, попередника ейкозаноїдів, бере участь у запальних та адаптаційних реакціях організму під час теплового стресу. Збільшення його рівня після вживання цитратів наночастинок, може бути результатом сигнальної активності через холінергічні агоністи [243], що стимулюють клітинні відповіді на стрес, впливаючи на адаптацію до підвищеної температури. Тому, отримані зміни вмісту фосфатидилінозиту, вказують про опосередковану активацію сигнальних механізмів, які забезпечують клітинну адаптацію до умов помірного теплового стресу.

За вживання наночастинок селену та германію в крові кролів відзначалось збільшення ( $p < 0,001$ ) фосфатидилхоліну впродовж дослідження. Вплив цинку цитрату був менше вираженим ( $p < 0,05$ ) на 29 добу дослідження. Даний клас фосфоліпідів є попередником цераміду – основної структури сфінголіпідів, бере участь у трансмембранній трансдукції сигналів [290]. Порушення біосинтезу фосфатидилхоліну зумовлює дисбаланс ліпідного обміну, що призводить до зниження рівня ЛПВЩ і збільшення концентрації атерогенних ліпопротеїдів у крові та підвищує ризик серцево-судинних захворювань [425]. У ядрі клітин ссавців фосфатидилхолін синтезується через так званий шлях – «Кеннеді», що є основним механізмом утворення цього класу фосфоліпідів і є важливим для ліпідного обміну і синтезу ацетилхоліну [399]. Зокрема, у наукових дослідженнях на гепатоцитах щурів, культивованих у середовищі з дефіцитом метіоніну або холіну, обмежене надходження цих субстратів інгібувало шляхи біосинтезу фосфатидилхоліну, порушувало секрецію аполіпропротеїдом «В» та ліпідів, пов'язаних із обміном ЛПНЩ [242]. Тому, вживання наночастинок селену та германію цитратів, можливо опосередковано впливає на синтез фосфатидилхоліну, що забезпечує

фізіологічну функціональність клітинних мембран до підвищених температур довкілля.

Статистично вірогідні зміни збільшення ( $p < 0,05$ ) фосфатидилетаноламіну встановлено за додавання наночастинок цинку цитрату на 14 добу дослідження. Цей клас фосфоліпідів є основним внутрішньомембранним ліпідом у плазматичних та мітохондріальних мембранах. Він синтезується в ендоплазматичному ретикулумі з етаноламіну та диацилгліцеролу через CDP-етаноламіновий шлях в мітохондріях шляхом декарбоксилювання фосфатидилсерину [84]. Конічна форма фосфатидилетаноламіну, зумовлює негативну кривизну мембран, що сприяє формуванню крист у внутрішній мітохондріальній мембрані та бірсинтезі АТФ. Фосфатидилетаноламін утворює гексагональну фазу, забезпечує процес злиття мембран та поділу клітин і є важливим для організації й функціонування клітинних структур, процесів аутофагії та окисного фосфорилування [92]. У процесах аутофагії важливу роль відіграє протеїн Atg8p у дріжджах та його функціональний ортолог LC3 у ссавців [391]. Ліпідизація Atg8p, що відбувається через його зв'язок з фосфатидилетаноламіном, є ключовим етапом у формуванні аутофагосоми, що є необхідним для захоплення та транспортування речовин до лізосом. Цей процес впливає на пластичність мембрани на різних етапах її формування. Ступінь з'єднання Atg8p/LC3 від мембрани аутофагосоми створює кінцевий розмір і функціональну ефективність утвореної аутофагосоми [249]. Високий рівень фосфатидилетаноламіну позитивно регулюють тривалість життя дріжджів і клітин ссавців [348]. Отримані зміни у нашому експерименті свідчать, що збільшення рівня фосфатидилетаноламіну, забезпечує клітинний гомеостаз та впливає на структурну цілісність клітинної мембрани.

Показники вмісту фосфатидної кислоти підвищувались ( $p < 0,01 - 0,001$ ) на першому етапі дослідження у крові тварин I, II і III дослідних груп. Фосфатидна кислота, як ліпідний медіатор, модулює сигнальні та клітинні процеси, конформаційні зміни протеїнів, ензимів, їх активність і везикулярний транспорт [229]. Лізофосфатидна кислота є одним із ацильних метаболітів і виконує роль сигнальної молекули, яка взаємодіє з рецепторами та регулює кількість

метаболических шляхів [162]. Баланс між фосфатидною кислотою та диацилгліцеридами контролює диацилгліцеролкіназа (ДГК), що впливає на клітинну полярність і асиметрію. Порушення регуляції ДГК пов'язані з розвитком онкологічних та метаболических захворювань [378]. Фосфатидна кислота взаємодіє з мембранними протеїнами, змінює їх конформацію, перешкоджає зв'язуванню лігандів та впливає на олігомеризацію. Виконує роль клітинного центра чутливого до рН, після чого її здатність зв'язування з протеїнами залежить від внутрішньоклітинного рН та зв'язування фосфатної групи [264]. Таким чином, підвищений рівень фосфатидної кислоти у дослідних групах, забезпечує структурну організацію клітинних мембран та активацію сигнальних шляхів міжклітинних та внутрішньоклітинної взаємодії в умовах помірного теплового стресу.

Наступним етапом нашого дослідження було дослідити як наночастинки цинку, селену та германію цитратів впливають фізіологічні параметри організму молодняку кролів в умовах сильного теплового стресу.

Проведеними дослідженнями встановлено збільшення абсолютного вмісту еритроцитів ( $p < 0,05$ ) у крові кролів за вживання наночастинок цинку та селену цитратів впродовж експерименту. Отримані нами результати дослідження узгоджуються з експериментами Шараф та ін. (2021), де було встановлено, що вітамін Е та органічний селен позитивно вплинули на показники крові, масу тіла кролів та підвищило споживання корму й води у їхньому раціоні [364]. Додавання 80 мг Zn/кг корму у формі лактату цинку, підвищувало кількість еритроцитів і концентрацію гемоглобіну та зменшувало частоту діареї у кроликів на відгодівлі [420]. Тварини III дослідної групи, яким застосовували германію цитрату абсолютний вміст еритроцитів був вірогідно вищим ( $p < 0,05$ ), лише на 14 добу стосовно контрольної групи. Ми припускаємо, що добавка до раціону германію цитрату вплинула на швидку фізіологічну реакцію, яка зумовила активацію компенсаторних механізмів в організмі кролів. Це підтверджують також і дослідження на щурах під час їхнього фізіологічного дозрівання [22].

Центральним елементом клітинного захисту організму є імунна відповідь організму на стресовий та патологічний чинник. Гемоглобін транспортує Оксиген до

тканин, включаючи імунні клітини [332]. Таким чином, висока концентрація гемоглобіну забезпечує оптимальний рівень Оксигену для функціонування імунної системи. Згідно з отриманими даними, щодо вмісту гемоглобіну у I, II, III дослідних груп було встановлено вищі показники ( $p < 0,001$ ) на 14 добу експерименту і дещо нижчі ( $p < 0,05 - 0,01$ ) результати у цих групах на 29 добу експерименту. Отримані зміни узгоджуються з нашими попередніми результатами за умов помірного теплового стресу і вказують на активацію процесів еритропоезу, що забезпечують активність імунних клітин.

Встановлено збільшення кількості еритроцитів у крові кролів, що корелює з вищим рівнем гематокриту у контрольній групі. Вірогідно вищі зміни гематокритної величини отримано за впоювання наночастинок цинку та селену цитратів ( $p < 0,01$ ) впродовж дослідного періоду. Впоювання германію цитрату, позначилося вірогідно вищим відсотком ( $p < 0,05$ ) на 14 добу порівняно з контрольною групою. На нашу думку цитрати мікроелементів впливають на процеси еритропоезу, що власне описано у літературних джерелах і узгоджується з нашою гіпотезою, кореляційних відношень кількості еритроцитів та гематокриту.

Механізм впливу Цинку на еритропоез, є багатофакторним, оскільки Цинк діє як каталізатор ензиму дегідратази альфа-амінолевулінової кислоти в метаболізмі Феруму та синтезі гему. Взаємодія цинку в сигнальних каскадах, біосинтезу гормону росту та інсуліноподібного фактора росту-1 призводить до посилення транскрипції еритропоетину та еритропоезу в цілому. Цинк необхідний для диференціювання еритроїдних клітин, сприяючи їх диференціації та функціонуванню. Вплив цинку на еритропоез є комплексним і охоплює різні аспекти цього процесу [183]. Дослідження Каватані та ін. (2011) встановили важливу роль селенопротеїнів і Nrf2 у регуляції еритропоезу за допомогою моделі трансгенних мишей, у яких видалений ген tRНК, контролює синтез селенопротеїну. Миші, що мали видалений селенопротеїн розвинулась анемія, яка проявлялася зниженням гематокриту та вмісту гемоглобіну в сироватці крові, збільшенням середнього об'єму еритроцитів, що є патологічними ознаками порушення еритропоезу. Крім того, незрілі та пошкоджені еритроцити були виявлені в

кістковому мозку генетично модифікованих мишей. Ці дані свідчать про важливість селенопротеїнів у стимуляції окисно-відновного гомеостазу в еритроїдних клітинах [220].

Встановлено, що органічна сполука германію, відома як Ge132, може сприяти експресії клітинного стимулюючого фактора ІЛ3 у багатофункціональних гемопоетичних стовбурових клітинах і брати участь у регуляції диференціювання та проліферації багатофункціональних гемопоетичних стовбурових клітин, регулюючи кровотворну функцію в організмі [235].

Отримані результати щодо вмісту середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті у крові тварин I, II і III дослідних груп позначилось підвищенням ( $p < 0,05 - 0,01$ ) за період дослідження. Такі, зміни вказують на кореляційну залежність із збільшенням вмісту гемоглобіну і свідчать про стимулюючий вплив на процеси кровотворення.

В результаті вживання наночастинок цинку та селену цитратів зафіксовано вірогідне зменшення ( $p < 0,05$ ) кількості лейкоцитів на 14 і 29 добу експерименту. Літературні дані свідчать, що такі зміни пов'язанні із підвищеною кількістю кортикостероїдних гормонів, що приймають участь у зниженні запальних процесів в організмі [101, 276]. На нашу думку, вказують на підвищення імунобіологічної реактивності, наночастинок цинку та селену цитратів, що пов'язано з їх біологічними властивостями.

Абсолютний вміст лімфоцитів у крові кролів I, II, III дослідних груп вірогідно зменшувався ( $p < 0,05 - 0,01$ ) стосовно контрольної групи. Аналіз літературних джерел вказує, що під час гострого теплового стресу [224], спостерігали зниження кількості лімфоцитів. Встановлено, що тепловий стрес викликає суттєве зменшення відсотка лімфоцитів за рахунок збільшення кількості нейтрофілів [118]. Проведенні дослідження виявили, що кортикостероїди та катехоламіни збільшують накопичення лімфоцитів у селезінці, лімфатичних вузлах і слизових оболонках, що призводить до зменшення їх кількості у крові, сприяє стресу [404]. Встановлено, що додавання до раціону свиней органічного селену за впливу хронічного теплового стресу має протизапальну дію, забезпечує імунний гомеостаз [265]. Цинк володіє

протизапальними властивостями, оскільки інгібує NFκB активацію через цинк-та ірон залежний протеїн 8 (ZIP8) [263], запускає синтез протизапальних цитокінів, в період теплового стресу забезпечує імунну відповідь зниженням лімфоцитів. Досліджено, що германій цитрат володіє цитопротекторними властивостями та виконує регуляторну роль у системі антиоксидантного захисту [234]. Аналіз літературних джерел вказує, що впоювання наночастинок цинку, селену та германію цитратів зменшують стресовий вплив підвищених температур на імунну систему, знижуючи рівень лімфоцитів.

Отримані результати абсолютного вмісту моноцитів вірогідно підвищились ( $p < 0,05 - 0,01$ ) у крові кролів за впоювання наночастинок цинку та селену цитратів у дослідних групах. Встановлено, що додавання цинку до культури клітин людських моноцитів (THP-1) при тепловому стресі  $42\text{ }^{\circ}\text{C}$  збільшує експресію протеїнів теплового стресу (HSP70), виконує цитопротекторну дію в клітинах тканин під час запалення [320]. Наночасинки селену зменшують сигнальні шляхи у селезінці щурів [416]. Отримані дані вказують на те, що наночастинок цинку та селену цитратів здійснювали позитивний синергетичний вплив для проліферації моноцитів в умовах теплового стресу інгібуючи, запальні сигнальні шляхи.

Вірогідних змін вмісту лейкоцитарних індексів у крові кролів за умов сильного теплового стресу при впоюванні наночастинок цинку, селену і германію цитратів не виявлено, що можливо вказує на компенсаторні механізми їхнього організму, для забезпечення функціонування імунної системи в умовах сильного теплового стресу.

Впоювання наночастинок селену зменшує ( $p < 0,05$ ) кількості тромбоцитів на 29 добу дослідження та підвищує середній об'єм тромбоцитів ( $p < 0,05$ ) на завершальному етапі дослідження. Відомо, що кількість і функціональна спроможність тромбоцитів відіграють важливу роль у розвитку коагулопатій, активація тромбоцитів стимулюється безпосередньою дією високої температури [191]. Низька кількість тромбоцитів за умов підвищених температур призводить до їх агрегації і зниження вивільнення з мегакаріоцитів до кісткового мозку [207]. Отримані нами результати вказують, на те, що зниження кількості тромбоцитів, зумовлено впливом сильного теплового стресу. Проте факт, збільшення середнього

об'єму тромбоцитів вказує на утворення молодих та функціонально зрілих тромбоцитів, що є важливим для нормального згортання крові.

Важливими показниками організму кролів є їх фізіологічні параметри температури, дихання та серцево-судинної діяльності за умов сильного теплового стресу, що відображає здатність тварин адаптуватися до підвищених температур. Нашими дослідженнями встановлено, що впоювання кролям наночастинок цинку та селену цитратів у кролів I і II дослідних груп підвищило частоту дихання ( $p < 0,05 - 0,01$ ) на 29 добу дослідження. Цинк входить до низки ензимів та бере участь у процесах гліколізу, циклі Кребса та нейтралізує вільні радикали [170]. Селен знижує рівень АФО, що необхідно для структурної цілісності клітинної мембрани, мітохондрій та функціонуванні енергетичного обміну [363]. Таким чином, впоювання вище вказаних наночастинок підвищує процеси клітинного дихання та активує функціонування ензимів, що забезпечує збільшення частоти дихальних рухів за умов підвищених температур.

Отриманні результати за впоювання цинку цитрату вказують, на найменше зниження ректальної температури на  $0,8\text{ }^{\circ}\text{C}$  на 14 добу експерименту. Дослідженнями Хосні та ін. (2020) встановлено, що додавання  $0,3\text{ мг}$  органічного Se/кг знижує ректальну температуру на  $0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , що узгоджується з отриманими нами результатами [199]. Робертшоу та ін. (2004) дослідили, що ректальна температура у кролів коливається в межах  $38,6 - 40,1\text{ }^{\circ}\text{C}$  [347]. Айят та ін. (2018) встановили, що додавання до раціону кролів органічного Селену у кількості  $0,03\text{ мг/кг}$  раціону підвищило продуктивність росту під час помірних температур і пом'якшило несприятливий вплив теплового стресу у вигляді зниження ректальної температури, частоти дихання та частоти серцевих скорочень у літній період [67]. Отже, додавання наночастинок цинку цитрату більше виражено порівняно з іншими застосованими органічними мікроелементами, впливає на терморегуляторні процеси організму кролів за умов сильного теплового стресу.

Дослідженнями Файєз та ін. (1994) встановлено, що ректальна температура у кролів може досягати  $39,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , а частота пульсу та частота дихання можуть бути 168 і 235 ударів на хвилину, що підтверджує взаємозв'язок між температурними змінами

навколишнього середовища і фізіологічними показниками тварин [141]. За випоювання добавки у кролів I, II, III дослідних груп виявили тенденцію до збільшення частоти серцевих скорочень, що можливо вказує на активацію компенсаторних механізмів в їх організмі для забезпечення нормальної терморегуляції в умовах теплового стресу.

За випоювання добавок цитратів мікроелементів не було виявлено вірогідних змін температури вуха, проте спостерігається тенденція до її збільшення у всіх дослідних групах при випоюванні наночастинок протягом дослідного періоду. Отже, випоювання наночастинок цинку, селену та германію цитратів не призвело до вірогідних змін щодо температури вуха у кролів, проте тенденції до збільшення температури вказує на ефективний теплообмін з підвищенням кровотоку через кровоносну систему вушної раковини кролів.

Дослідження біохімічних показників крові кролів є важливим маркером метаболічних процесів в організмі кролів та функціонального стану їх органів в умовах сильного теплового стресу. Додавання до раціону кролів селену цитрату збільшив вміст альбуміну ( $p < 0,05$ ) на 29 добу експерименту. Дослідженнями Ібрагім Т. Ель-Ратель та ін. (2025) встановлено, що додавання до раціону кролів наночастинок селену з хрому підвищує рівень альбуміну в плазмі крові кролів [135]. Зміни рівня альбуміну призводять до внутрішньосудинного колоїдно-осмотичного тиску [309]. Розподіл позаклітинної рідини між судинним та капілярами є його основною функцією [293]. Тому, на нашу думку підвищення вмісту альбуміну позитивно впливає на біохімічний стан крові та її фізіологічну функцію в умовах сильного теплового стресу.

Випоювання цитратів мікроелементів у крові кролів I і II дослідних груп відзначилося зменшенням рівня креатиніну ( $p < 0,05$ ) відносно контрольної групи на завершальному етапі дослідження. Дослідженнями Башара та ін. (2022) встановлено покращення функціонування нирок та зниження концентрації сечової кислоти та креатиніну за додавання до раціону кролів наночастинок селену цитрату [76]. Дослідженнями Абдель-Варет та ін. (2022) встановлено вірогідне зменшення ( $p < 0,05$ ) креатиніну та сечовини за випоювання наночастинок цинку [45]. Отже,

отримані зміни узгоджуються з літературними даними, які також встановлені у нашому експерименті та вказують на покращення функціонування нирок за впоювання наночастинок цинку та селену цитратів в період підвищених температур.

Результати дослідження амінотрансфераз як за умов помірною, так і сильного теплового стресу впоювання наночастинок цинку та селену цитратів знижує активність АСТ і АЛТ ( $p < 0,05 - 0,01$ ) на 29 добу дослідження порівняно з контрольною групою. Цинк є компонентом металоензимів, що забезпечує структурну цілісність протеїнів. Завдяки активуючому впливу на ензими, взаємодіє з реакційними субстратами та бере участь у метаболічних процесах організму [102]. Додавання до раціону кролів відповідної кількості Селену є ключовим чинником для забезпечення антиоксидантної та імунної функцій кролів [327, 444]. Отже, зниження рівня АСТ та АЛТ вказує про покращення функціонування печінки та цілісність гепатоцитів тварин в умовах сильного теплового стресу.

Встановлено вірогідні зміни зменшення ( $p < 0,05 - 0,001$ ), вмісту холестеролу у крові кролів I, II і III дослідних груп у крові кролів на 29 добу експерименту. Холестерол в організмі транспортується аполіпропротеїдом, з'єднуючись з ліпідами, утворює ліпопротеїди різної щільності. ЛПВЩ транспортують надлишковий холестерол з клітин та тканин до печінки, де перетворюють в жовчні кислоти та виводять з організму [114, 145]. Дослідженнями на щурах встановлено, що дефіцит цинку призводить до зменшення абсорбції холестеролу в кишечнику, що власне свідчить про його зниження у крові [236]. Наночастинок селену позитивно впливають на покращення ліпідного обміну, що захищає серцево-судинну систему кролів. Збільшенням вмісту германію у крові курчат знижує вміст холестеролу в крові [414]. Встановлено, що додавання добавок селену в кількості 200 мкг/добу знижує рівень загального холестеролу та ТАГ [333]. Таким чином, впоювання наночастинок цинку, селену та германію цитратів опосередковано впливає на якісний склад ліпідів в організмі кролів.

Для мінімізації негативного впливу підвищених температур на організм тварин та корекції оксидативних процесів, ми застосували у раціоні наночастинок

цинку, селену та германію цитратів, як коригувальні сполуки. Це дозволило оцінити їх ефективність у зниженні рівня оксидативного стресу, викликаного тепловим навантаженням, а також визначити їх потенціал у активації антиоксидантної активності організму кролів, що піддавалися впливу стресового чинника. Нашими дослідженнями встановлено, що вживання наночастинок цинку та селену цитратів знижує вміст ГПЛ у плазмі крові кролів на ( $p < 0,001$ ) впродовж дослідження. Літературні джерела вказують, що дефіцит цинку спричиняє оксидативний стрес [232], тому додавання до раціону кролів цинку цитрату є важливими для у забезпеченні антиоксидантного захисту клітин. Встановлено, що додаткове споживання цинку в кількості 0,5 % від сухої маси раціону знижує концентрацію ТБК-активних продуктів у плазмі крові кролів [56], що власне підтверджує наші результати. За додавання наночастинок цинку сприяє зниженню рівня ГПЛ в організмі кролів. Дослідженнями виявлено, що додавання органічного селену в раціоні 0,3 мг/кг забезпечує активність ГП, впливає на фізіологічну функцію Селену посилювати антиоксидантний захист та сприяти зниженню вмісту гідропероксидів ліпідів [199]. Таким чином, вживання наночастинок цинку та селену цитратів є ефективними сполуками, що захищають клітину від оксидативного стресу.

Тепловий стрес активує процеси окиснення в організмі, що призводить до підвищення рівня АФО. Супероксидні аніони  $O_2^-$  та  $H_2O_2$ , спричиняють оксидативний стрес [422]. У відповідь на дію підвищених температур докілья організм кролів активує захисні механізми, що регулюються фактором транскрипції Nrf2, активує гени, які кодують антиоксидантні ензими, залучають КАТ та СОД [302]. Нами отримано зміни у крові кролів I і II дослідних груп, де активність СОД збільшується ( $p < 0,05 - 0,01$ ) на завершальному етапі експерименту. Цинк є кофактором СОД, що в реакції дисмутації перетворює  $O_2^-$  на молекулярний Оксиген  $O_2$  та  $H_2O_2$  і впливає на активність Nrf2 через високу концентрація окиснених молекул [211]. Цинк забезпечує цілісність клітинних мембран, інгібує прооксидантні ензими, та впливає на синтез протеїну – МТ, що захищає клітини від

$O_2^-$  та  $H_2O_2$ , за умов сильного теплового стресу. Дослідженнями Хомма та ін. (2018) встановлено, що дефіцит Цинку, призводить до мутантної форми СОД, спричиняє хронічний стрес ендоплазматичного ретикулуму і порушує синтез протеїну та індукцію транспортера цинку Zip-14 [196]. Фактор транскрипції (MTF-1) є цинк-залежним фактором транскрипції, впливає на експресію генів металотіонеїну та транспортера цинку-1 (ZnT-1), що є механізмом, проти підвищеного рівня цинку в організмі [74]. MTF-1, захищає клітини при змінах в окисно-відновному стані клітини та сприяє експресії антиоксидантних генів. MTF-1, активує ген селенопротеїну 1 (Sepw1), що впливає на синтез глутатіонзв'язуючого протеїну, здатного нейтралізувати вільні радикали і знизити рівень оксидативного стресу в клітинах [86]. Селен впливає на СОД через селенопротеїни, що забезпечує баланс між окисно-відновними процесами в клітинах та забезпечує зниження вмісту АФО [427].

Додавання до раціону кролів наночастинок цинку та селену цитратів зумовило активність КАТ ( $p < 0,05$ ) на 29 добу дослідження стосовно контрольної групи. КАТ, є частиною ензимів II фази детоксикації, що бере участь у захисті клітини від оксидативного стресу. Механізм дії ензиму полягає в активації шляхів експресії генів, що кодують антиоксидантні ензими. Процес активації відбувається через взаємодію транскрипційного фактора Nrf2 з елементами антиоксидантної відповіді (ARE) у промоторах генів, які кодують ці ензими. За умов теплового стресу Цинк впливає на активність ізоформи позаклітинно-сигнально-регульованих протеїнкінази  $1/2$  (ERK $^{1/2}$ ), що є частиною шляху сигнального шляху MAPK і активує Nrf2 та його транслокацію в ядро, де ініціює транскрипцію генів антиоксидантних ензимів, зокрема і КАТ, яка забезпечує захист клітини від оксидативного стресу [303]. Селен безпосередньо не є компонентом КАТ проте активуючи ГП, зменшує кількість  $H_2O_2$ , якого необхідно нейтралізувати КАТ. Таким чином, результатами нашого дослідження встановлено, вірогідні зміни щодо вживання цинку та селену цитратів порівняно з контрольною групою. Група кролів, яким вживали цитрат германію, демонструє результати відносно

стабільної активності СОД та КАТ протягом дослідження, що може вказувати про певний захисний вплив на антиоксидантну систему, хоч і без статистично вірогідних змін.

Випоювання наночастинок селену зумовило вірогідні зміни активності ГП в організмі кролів ( $p < 0,01 - 0,001$ ) впродовж дослідження. Активний центр ГП, до складу якого входить селен, нейтралізує АФО,  $H_2O_2$  та органічні пероксидази, що спричиняють оксидативний стрес у клітинах. У процесі каталітичної реакції селеновмісна форма ензиму, селенол, взаємодіє з пероксидними молекулами і призводить до утворення селенової кислоти, відновлюється до селенолу за допомогою двох молекул ВГ [233]. Під час реакцій селеновмісна ГП використовує ВГ як донор електронів, окиснюючи його до глутатіон дисульфідіду, а органічні пероксидази відновлюються до спиртів або води. Окиснений глутатіон відновлюється до ВГ, завдяки ензиму ГР, що використовує електрони, отримані з НАДФ. Цей цикл реакцій необхідний для гомеостазу антиоксидантних ензимів у клітинах, що дозволяє регулювати рівень АФО і захищати клітини від оксидативного стресу [132]. Дослідженнями встановлено, що додавання до раціону кролів – 0,24 мг/кг Селену, підвищувало активність ГП і КАТ у сироватці крові [426], таким чином випоювання наночастинок селену цитрату збільшує експресію ГП та захищає клітини організму кролів від оксидативного стресу.

Вірогідні зміни вмісту ВГ виявлено у I і II дослідній групі ( $p < 0,01 - 0,001$ ) впродовж дослідження стосовно контролю. Основним ензимом з яким взаємодіє ВГ є ГП, яка використовує глутатіон як донор електронів для зниження рівня перекису водню та органічних пероксидів, знижуючи токсичний вплив на клітин. Селен бере участь у синтезі та функціонуванні, пероксидази та редуктази, що володіють оксидоредуктазною активністю та регулюють окисно-відновний баланс клітин. У вигляді амінокислоти селеноцістеїну Селен, входить до складу селенопротеїнів, що є частиною активного центру цих ензимів. Таким чином, випоювання наночастинок цинку та селену цитратів забезпечують захист клітин від оксидативного стресу збільшуючи активність ВГ в умовах підвищених температур довкілля. Випоювання германію цитрату не призвело до вірогідних змін рівня ВГ, ГП та ГР проте

спостерігали тенденцію до їх підвищення. Отриманий результат, може вказувати про стимулюючий ефект на глутатіонову ланку антиоксидантного захисту або компенсаторні механізми організму кролів в умовах сильного теплового стресу.

В умовах сильного теплового стресу у крові кролів III дослідної групи підвищився рівень загальних ліпідів ( $p < 0,001$ ) на 14 добу дослідження. Отримані дані згоджуються з результатами за умов помірного теплового стресу, що можливо вказує про розщеплення ТАГ у жировій тканині, для забезпечення енергетичних процесів в організмі.

Випоювання наночастинок цинку цитрату знизило вміст ТАГ ( $p < 0,05$ ) на завершальному етапі дослідження. Отриманий нами результат також спостерігали і за випоювання наночастинок селену та германію цитратів в умовах помірного теплового стресу, що вказує на використання ТАГ для забезпечення енергетичних процесів у клітинах внаслідок використання жирних кислот у процесі  $\beta$ -окиснення.

НЕЖК, що циркулюють у крові, є клітинами ліпідного обміну, що приймають участь у механізмах накопичення ліпідів в організмі. У результаті цього процесу вивільняються НЕЖК, які можуть використовуватися адипоцитами для синтезу нових ТАГ і подальшого збереження енергії [395]. Вміст НЕЖК збільшився на 29 добу дослідження ( $p < 0,01$ ) за випоювання цинку цитрату. Цинк відіграє життєво важливу роль у профілактиці серцево-судинних захворюваннях, контролюючи ліпідний обмін. Тому, підвищення вмісту НЕЖК, можливо пов'язано із забезпеченням енергетичних потреб організму кролів за умов сильного теплового стресу.

Метою наступного нашого етапу експерименту в умовах сильного теплового стресу було встановити вплив наночастинок цинку, селену та германію цитратів на зміни мінерального обміну в організмі кролів. Вміст Цинку в організмі регулюється гомеостатичними механізмами з урахуванням різних потреб окремих клітин і тканин [230]. За випоювання цинку цитрату в кількості 12 мг/кг маси тіла в крові кролів I дослідної групи встановлено збільшення вмісту мікроелементу Zn в тканинах печінки, шерсті ( $p < 0,05$ ) та нирках ( $p < 0,01$ ). Концентрація Zn у тканинах та активність ензимів, опосередковані дією цього мікроелемента і є критерієм

оцінки доступності різних його форм надходження в організм [107]. Встановлено, що дисбаланс Se і Zn негативно впливає на клітинні процеси та спричиняє збільшення АФО внаслідок порушення системи комплексу металотіонеїн/тіотеїн [238, 283]. Встановлено підвищення рівня Se в тканинах печінки ( $p < 0,05$ ) за впоювання цинку цитрату, що на нашу думку, вказує на підвищену необхідність цього мікроелемента в забезпеченні антиоксидантної активності за умов теплового стресу. Шерсть є одним із шляхів виведення мікроелементів з організму [106]. Рівень Ge у шерсті кролів ( $p < 0,01$ ) підвищився, за впоювання наночастинок цинку цитрату, що можливо пов'язано із особливостями метаболізму та шляхами виведення.

Впоювання селену цитрату в кількості 60 мкг/кг маси тіла збільшує вмісту Se у крові, тканинах печінки, нирках, м'язах та шерсті кролів ( $p < 0,001$ ). Підвищення мікроелементу Zn спостерігали у печінці, нирках ( $p < 0,05$ ), м'язовій тканині ( $p < 0,001$ ) та Ge у м'язах, шерсті ( $p < 0,01 - 0,001$ ).

Додавання германію цитрату до раціону кролів в дозі 12,5 мг/кг маси тіла кролів збільшує кількість Ge в крові, тканинах печінки та шерсті кролів на ( $p < 0,05 - 0,01$ ). Вміст Zn підвищився в печінці, нирках і шерсті ( $p < 0,001$ ), а Se в м'язовій тканині та шерсті ( $p < 0,001$ ). Отриманні зміни мінерального обміну мікроелементів Цинку, Селену та Германію зумовлено впоюванням наночастинок цинку, селену і германію цитратів до раціону кролів, що вказує про покращення мінерального обміну Ze, Se та Ge в різних органах та тканинах, що є очікуваним результатом за умов застосування зазначених наносполук в умовах теплового стресу.

Ферум бере участь у транспортуванні кисню і є необхідним кофактором, для синтезу гемоглобіну, міоглобіну і стимулює еритропоез [346]. Накопичення Феруму в м'язовій тканині є важливим для функціонування мітохондріальної цитохром-с-оксидаза (комплекс дихального ланцюга IV), що складається з двох гемо груп та іонів Cu [308]. Збільшення рівня гемоглобіну та міоглобіну зумовлює підвищену оксигенацію м'язів кролів та утворення оксиду азоту, що сприяє швидкості скороченню м'язових волокон [296]. Нашими дослідженнями встановлено вірогідні зміни при додаванні селену та германію цитратів, які підвищили вміст ( $p < 0,001$ ) Fe в

м'язовій тканині кролів. Отриманий результат вказує, що наночастинки сприяють депонуванню Fe в м'язах, що є необхідним для транспортування Оксисену, поживних речовин, забезпеченні анаеробного енергозабезпечення м'язів та виведені молочної кислоти в умовах теплового стресу, що є підтвердженням літературних джерел.

Цинк і Манган мають спільні цинк регулюючі транспортери (ZIP), насамперед ZIP8, що експресуються в печінці та скелетних м'язах. Додавання Цинку до раціону активує експресію ZIP8, що опосередковано підвищує транспортування Mn у кров та м'язовій тканині [196], що власне зумовило підвищення рівня Mn в м'язовій тканині кролів ( $p < 0,01$ ) за додавання цинку цитрату. Селен входить до активного центру ГП, що активує антиоксидантний захист організму кролів та зменшує окисидативний стрес, та підвищує експресію Mn-залежної супероксиддисмутази збільшуючи кількість Mn в м'язових волокнах [321]. Нашими дослідженнями встановлено, що додавання селену цитрату зумовило збільшення мікроелементу Mn ( $p < 0,05 - 0,001$ ) в м'язовій тканині та крові, що також узгоджується з літературними даними. Германій швидко розподіляється по організму та адсорбуються в легенях та слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту. У різних кількостях він розподіляються в тканинах та органах [222]. Незважаючи на те, що Германій не затримується вибірково в жодній тканині [255] він взаємодіє з ензимами системами організму, що можливо впливає на обмін мікроелементів у тому числі і Mn. Це власне і зумовило підвищення ( $p < 0,05$ ) рівня Mn в печінці стосовно контрольної групи.

З літературних джерел відомо про антагоністичний вплив Цинку та Купруму на рівні абсорбції та метаболізму [62], проте на клітинному рівні є синергістами [442]. Активність ензиму Cu/Zn-супероксиддисмутази (SOD1) залежить від наявності іонів  $Zn^{2+}$  та  $Cu^{2+}$ , де Цинк виконує структурну функцію і не бере участь в каталітичній активності, а Купрум функціонує, як каталізатор реакції дисмутації супероксидних форм кисню [380]. Фізіологічний антоганізм між цими мікроелементами проявляється на рівні травної системи, де надмірна кількість Цинку в тонкому кишечнику активує експресію MT в ентироцитах. Іони  $Cu^{2+}$  мають більшу

спорідненість до сайтів зв'язування з МТ та утворюють міцні комплекси, незважаючи на те, що Цинк є індуктором синтезу цього протеїну [2, 297, 376]. У проведеному нами дослідженні вполювання цинку цитрату в кількості 12 мг/кг маси тіла збільшує ( $p < 0,05$ ) рівень Cu в тканині печінки та вказує про його депонування в тканинах печінки за умов сильного теплового стресу. Це може бути важливим механізмом захисту організму кролів, що забезпечує підвищення активності антиоксидантної системи за стресових умов.

Цинк та Кобальт мають спільного транспортера двовалентних катіонів (DMT1), що всмоктуються в кишечнику. Спорідненість DMT1 до Co є вищою, ніж до Zn, тому при надходженні Zn у травну систему, він використовує інші основні транспортери цинк- та ірон залежний протеїн 4 (ZIP4) та цинк- та ірон залежний протеїн 1 (ZNT1), тим самим звільняючи DMT1 для виведення Co [158, 188], що власне встановлено при вполюванні цинку цитрату і зумовило підвищення ( $p < 0,05$ ) Co у волосяних фолікулах тварин. Додавання до раціону кролів селену та германію цитратів зменшує кількість Co в крові ( $p < 0,001$ ) і ( $p < 0,01$ ) та германію цитрату в нирках ( $p < 0,05$ ). У шерсті концентрації Co збільшилась за вполювання наночастинок цинку, селену та германію цитратів ( $p < 0,05 - 0,01$ ). Встановлено, що трансферин є основним протеїном плазми, що бере участь у транспорті Fe до клітин. Літературні дані вказують про те, що Co конкурує із Fe за трансферин [267], що власне пояснює зменшення вмісту Co у внутрішніх органах та його концентрацію у шерсті кролів. Такі, зміни вказують про взаємодію мікроелементів та їх транспортних систем, що впливає на розподіл Co у різних органах та тканинах, що може впливати на адаптаційні та антиоксидантні механізми в організмі кролів.

Дослідження виявили, що внутрішньочеревне введення Селену в кількості 6,3 ммоль/кг маси тіла зменшує рівень Ni у внутрішніх органах, що підтверджується зниженням показників печінкового МТ на 6 добу в щурів через механізм взаємодії селеніду нікелю та протеїнового комплексу Ni-селенід [225]. Таким чином, результати нашого дослідження вполювання селену цитрату вказують про перерозподіл Ni із вісцеральних органів та його збільшення у шерсть кролів на ( $p < 0,01$ ). Отримані результати щодо германію цитрату вказують на опосередкований

вплив на МТ, що власне також відображає зниження вмісту Ni в печінці на ( $p < 0,05$ ) та збільшенням у волосяному покриві тварин на ( $p < 0,001$ ) стосовно контролю.

Додавання до раціону кролів наночастинок селену та германію цитратів вірогідно збільшили ( $p < 0,05 - 0,001$ ) концентрацію мікроелементу Cd в шерсті кролів. Дослідженнями встановлено, що додавання до раціону Селену незалежно від його форми зменшує токсичність опосередковану Cd у тканині печінки, нирках, селезінці, мозку або серці. Селен знижує токсичність Cd через секвестрацію у біологічно стабільні комплекси та через Se-залежні антиоксидантні ензими [446]. На нашу думку, впоювання наночастинок селену цитрату, зумовлює накопичення Cd у шерсті, що тим самим вивільняє організм від токсинів через процес линяння. Вплив германію цитрату, можливо є опосередкованим, через антиоксидантний захист організму в період теплового стресу, що впливає на перерозподіл цього елемента з інших органів до волосяних фолікул кролів.

## ВИСНОВОК

У дисертаційній роботі наведено результати дослідження впливу сполук наночастинок цинку, селену і германію цитратів на біохімічний профіль крові кролів за норми та дії помірному й сильного теплового стресу. Встановлено особливості зміни гематологічного профілю, біохімічних показників, антиоксидантного стану, ліпідного і фосфоліпідного складу крові та вмісту мікроелементів у тканинах організму кролів. Експериментально доведено позитивний вплив цинку, селену та германію цитратів за теплового стресу на перебіг обмінних процесів організму кролів.

1. Застосування наносполук цинку (12 мг/кг маси тіла), селену (60 мкг/кг маси тіла) та германію (12,5 мкг/кг маси тіла) цитратів у раціоні кролів після відлучення позитивно впливало на киснево-транспортну функцію крові за умов помірному та сильного теплового стресу з підвищенням кількості еритроцитів ( $p < 0,05 - 0,01$ ), вмісту гемоглобіну ( $p < 0,05 - 0,001$ ), гематокриту ( $p < 0,05 - 0,01$ ) та зниження кількості лейкоцитів ( $p < 0,05$ ) на 14 і 29 доби експерименту, що було виражено більшою мірою у тварин, яким вполювали цинку та селену цитрат.

2. Вполювання кролям наносполук мікроелементів зумовлює посилення адаптаційних процесів організму за умов помірному та сильного теплового стресу, зокрема за дії цинку цитрату у крові встановлено відповідно менший вміст креатиніну (7,3 та 7,5 %), зниження активності АСТ (16,9 та 35,0 %), АЛТ (12,4 та 23,5 %) та менший вміст холестеролу (22,2 та 27,3 %), селену цитрат сприяв зменшенню рівня креатиніну (7,3 та 7,5 %), зниженню активності АСТ (13,0 та 15,2 %) і АЛТ (10,5 та 18,5 %), нижчому вмісту холестеролу (16,6 та 17,8 %) і сечовини (19,9 та 17,7 %), германію цитрат позначився зниженням вмісту сечовини (19,9 і 20,3 %) на 14 і 29 доби експерименту.

3. За умов помірному теплового стресу вполювання наночастинок мікроелементів спричинило виражений антиоксидантний вплив на організм кролів, зокрема за дії: цинку цитрату встановлено нижчий рівень ГПЛ ( $p < 0,001$ ) і ТБК-активних продуктів ( $p < 0,001$ ) на 14 добу дослідження, вищу супероксиддисмутазну активність ( $p < 0,01$ ) на 29 добу; цинку і селену цитратів зумовило підвищення

каталазної активності ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ) та вмісту ВГ ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ) на 14 і 29 доби дослідження.

4. Застосування сполук наночастинок цинку та селену цитратів за умов сильного теплового стресу сприяло активації системи антиоксидантного захисту, що спричинило зниження інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів та підвищення активності ключових антиоксидантних ензимів, зокрема зниження вмісту ГПЛ ( $p < 0,001$ ) на 14 і 29 доби, підвищення супероксиддисмутазної ( $p < 0,01$ ) і каталазної ( $p < 0,05$ ) активності на 29 добу. При цьому зафіксовано збільшення вмісту ВГ ( $p < 0,001$ ) на 14 та 29 доби та підвищення глутатіонпероксидазної активності ( $p < 0,01$ ) за впоювання селену цитрату на 14 та 29 доби експерименту.

5. Застосування наночастинок цинку, селену та германію цитратів за умов помірного і сильного теплового стресу суттєво модифікує ліпідний обмін у крові кролів, однак характер і вираженість змін залежала від елемента та інтенсивності стресового чинника. Цинку цитрат знижував рівень холестеролу (21,1 і 13,5 %) та підвищував вміст фосфоліпідів (16,9 і 8,3 %) відповідно на 14 і 29 доби дослідження. Селену цитрат проявляє виражену гіпохолестеролову дію з одночасним підвищенням вмісту фосфоліпідів (23,3 і 26,3 %) на 14 і 29 доби експерименту. Германію цитрат зменшував вміст холестеролу (8,4 і 23,4 %), підвищував вміст фосфоліпідів (14,2 і 10,7 %) на 14 та 29 доби дослідження.

6. Впоювання кролям цинку цитрату впродовж 29 діб характеризувалося вищим рівнем Zn у тканинах печінки, нирок та шерсті відповідно на 27,9; 26,7 та 26,4 %, Se у печінці на 24,0 %, Ge у шерсті на 35,6 %, Mn у м'язах на 43,1 %, Cu в печінці на 45,2 %, Co у шерсті на 24,3 %. Зміни вмісту вказаних мікроелементів були виражені більшою мірою у досліджуваних тканинах організму кролів за застосування наносполук селену й германію цитратів.

7. Додавання до раціону кролів наночастинок цинку та селену цитратів за умов сильного теплового стресу сприяло підвищенню частоти дихання на 11,5 та 16,4 % на 29 добу дослідження. Найменше зниження ректальної температури у кролів на  $0,8^{\circ}\text{C}$  було зафіксовано на 14 добу експерименту при впоюванні цинку цитрату. Водночас германію цитрат не виявив статистично значущого впливу на

частоту дихання та ректальну температуру, що свідчить про відсутність вираженої дії на клінічні показники організму кролів за умов теплового стресу.

## ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

Результати виконаних експериментальних досліджень мають вагоме прикладне значення для тваринництва, оскільки показують доцільність використання мікроелементів виготовлених за методами нанотехнології у промисловому кролівництві за різного техногенного навантаження.

Розроблено і апробовано схему додаткового уведення органічних сполук мікролементів у формі наночастинок з питною водою у кількості: цинку цитрату – 12 мг/кг маси тіла, селену цитрату – 60 мкг/кг маси тіла, германію цитрату – 12,5 мкг/кг маси тіла, молодняку кролів після відлучення у літній період для пом'якшення негативного впливу теплового стресу на їх організм.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аналізатор повітряного середовища електронний: патент України на корисну модель № 127047 / Небилиця М. С., Онищенко Р. О., Ващенко О. В., Бойко О. В. № а201712586; заявл. 18.12.2017, опубл. 11.03.2019, бюл. № 5. URL: <https://base.nipo.gov.ua/searchbulletin/search.php?action=viewdetails&dbname=invc&IdClaim=284535> (дата звернення: 29.09.2025).
2. Антоняк Г. Л., Важненко О. В., Бовт В. Д., Стефанишин О. М., Панас Н. Є. Біологічна роль цинку в організмі людини і тварин. *Біологія тварин*. 2011. Том. 13, № 1–2. С. 17–31. URL: <https://aminbiol.com.ua/index.php/archive?catid=1:2013-02-15-09-09-13&id=5:2013-03-04-10-25-55> (дата звернення: 02.10.2025).
3. Башенко М. І., Гончаренко О. Ф., Шевченко Є. А. Кролівництво : монографія. Черкаси : Черкаський інститут АПВ, 2011. 302 с.
4. Бойко О. В., Уманець Р. М., Гончар О. Ф., Зламанюк Л. М., Уманець Д. П. Технологія виробництва продукції кролівництва та звірівництва : навчальний посібник. Київ : НУБіП України, Черкаська дослідна станція біоресурсів НААН, 2024. 488 с.
5. Босаневич Н. О., Лесик Я. В. Фізіолого-біохімічні показники організму та продуктивність кролів за дії кобальту цитрату. *Матеріали XVII всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Молоді вчені у вирішенні актуальних проблем біології, тваринництва та ветеринарної медицини»*, м. Львів, 6–7 грудня 2018 р. *Біологія тварин*. 2018. Том 20, № 4. С. 100.
6. Бусол В. О., Ситнік М. Г. Вплив споживання нанокарбоксилатів германію і заліза на гематологічні та біохімічні показники крові курчат-бройлерів. *Наукові праці Південного філіалу Національного університету біоресурсів і природокористування України «Кримський агротехнологічний університет»*. Серія : *Ветеринарні науки*. 2013. Вип. 151. С. 160–164. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Npkau\\_2013\\_151\\_28](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Npkau_2013_151_28) (дата звернення: 28.09.2025).

7. Влізло В. В., Федорук Р. С., Ратич І. Б. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині : монографія. Львів : Сполом; 2012. 764 с. ISBN 976-966-665-677-6.
8. Губський Ю. І. Біологічна хімія : підручник. Київ-Тернопіль : Укрмедкнига, 2000. 508 с.
9. Гуньчак О. В., Каплуненко В. Г. Вплив добавок германію в комбікорми на продуктивні якості гусенят, що вирощуються на м'ясо. *Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва* : зб. наук. праць. Біла Церква, 2015. № 1. С. 156–159. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/tvppt\\_2015\\_1\\_37](http://nbuv.gov.ua/UJRN/tvppt_2015_1_37) (дата звернення: 28.09.2025).
10. Заславський С. Огляд: мінеральні елементи та їхня роль у харчуванні тварин. *Науковий вісник ЛНУ ветеринарної медицини та біотехнологій. Серія: Сільськогосподарські науки*. 2024. Том 26, № 100. С. 157–161. DOI: [10.32718/nvlvet-a10024](https://doi.org/10.32718/nvlvet-a10024).
11. Ковальчук О. О., Томчук В. А., Данчук В. О., Карповський В. В. Стан еритропоезу в організмі поросят за дії наносполук феруму та германію. *Scientific Progress & Innovations*. 2024. Том 27, № 3. С. 55–59. DOI: [10.31210/spi2024.27.03.09](https://doi.org/10.31210/spi2024.27.03.09).
12. Лесик Я. В., Федорук Р. С., Долайчук О. П. Глікопротеїни крові та показники неспецифічної резистентності організму кролів за впоювання наноаквацитрату хрому та хлориду хрому. *Науковий вісник Львівського національного аграрного університету*. 2010. Том 37. С. 82–86.
13. Лук'янчук В. Д., Сейфулліна І. Й., Літвиненко Д. Ф., Марцинко О. Е. Фармакологічні властивості органічних і координаційних сполук германію сучасні уявлення. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. № 1 (47). С. 3–13. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/flt\\_2016\\_1\\_2](http://nbuv.gov.ua/UJRN/flt_2016_1_2) (дата звернення: 28.09.2025).
14. Ніщеменко М. П., Козій В. І., Трокоз В. О., Омельчук О. В., Порошинська О. А., Стовбецька Л. С., Ємельяненко А. А. Зміни активності лужної та кислій фосфатази і показників мінерального обміну в організмі курок-несучок за згодовування нанохелітів селену, цинку та токоферолу. *Біоресурси і*

*природокористування*. 2019. Том 11, № 5–6. С. 185–193. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/bpc\\_2019\\_11\\_5-6\\_22](http://nbuv.gov.ua/UJRN/bpc_2019_11_5-6_22) (дата звернення: 02.10.2025).

15. Огороднічук Г. М. Ефективність використання добавок мікробіологічного походження при вирощуванні кролів : монографія. Вінниця : РВВ ВНАУ, 2022. 196 с.
16. Пабат В. О., Вінничук Д. Т., Гончаренко І. В., Агій В. М. П12 Кролівництво з основами генетики та розведення : навч. посіб. Київ : Ліра-К, 2018. С. 125.
17. Петровська І., Салига Ю., Вудмаска І. Статистичні методи в біологічних дослідженнях : навчально-методичний посібник. Київ : Аграрна наука, 2022. 172 с. ISBN 978-966-540-551-1.
18. Про затвердження державних санітарних норм та правил «Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною» (ДСанПіН 2.2.4-171-10) : Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 400 від 12.05.2010. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0452-10#text> (дата звернення: 01.10.2025)
19. Про захист тварин від жорстокого поводження : Закон України № 3447-IV від 21 лютого 2006 року. *Відомості Верховної Ради України*. 2006. № 27. Ст. 230. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15#Text> (дата звернення: 29.09.2025)
20. Спосіб отримання аквахелатів нанометалів «Ерозійно-вибухова нанотехнологія отримання аквахелатів нанометалів»: патент України на корисну модель № 29856 / Косінов М. В., Каплуненко В. Г. № u200711783; заявл. 25.10.2007, опубл. 25.01.2008, бюл. № 2 URL: <https://base.nipo.gov.ua/searchbulletin/search.php?action=viewdetails&dbname=invdu&IdClaim=118555> (дата звернення: 29.09.2025).
21. Федорук Р. С., Лесик Я. В. Особливості живлення кролів за сучасних методів ведення кролівництва. *Біологія тварин*. 2009. Том 11, № 1/2. С. 91–103. URL: <http://archive.inenbiol.com.ua:8080/bt/2009/1/8.pdf> (дата звернення: 26.09.2025).
22. Федорук Р. С., Храбко М. І., Сейфулліна І. Й., Долайчук О. П. Розвиток організму та його гемопоетична і репродуктивна функції у самок щурів F<sub>1</sub> за дії

- різних доз цитрату германію. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. 2016. Том 76, № 4. С. 5–11. DOI: [10.25040/есрpb2016.04.021](https://doi.org/10.25040/есрpb2016.04.021).
23. Юзв'як М. О., Лесик Я. В., Салига Ю. Т., Лучка І. В., Кисців О. В., Денис Г. Г., Хомин М. М. Спосіб підвищення продуктивності кролів : пат. 162185 Україна : А23К50/60, В82У5/00. № u202501254 ; заявл. 24.03.2025 ; опубл. 04.03.2026, Бюл. № 9 с. URL: <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1902703/>
24. Юзв'як М. О., Лесик Я. В. Клінічні параметри організму кролів в умовах теплового стресу та впливу наночастинок цинку, селену і германію цитрату. *Ефективне кролівництво і звірівництво*. 2024. № 10. С. 169–184. DOI: [10.37617/2708-0617.2024.10.169-184](https://doi.org/10.37617/2708-0617.2024.10.169-184).
25. Юзв'як М. Вміст мікроелементів у тканинах організму кролів за впоювання цинку, селену і германію цитрату в умовах сильного теплового стресу. *Тези Міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні проблеми сучасного землеробства, рослинництва і тваринництва»*, с. Оброшине, Львівський р-н, Львівська обл., Україна, 25 червня 2025 р. Оброшине, 2025. С. 241–244.
26. Юзв'як М. Вплив теплового стресу різної інтенсивності на систему антиоксидантного захисту організму кролів та її корекції сполуками наночастинок цинку, селену та германію. *Тези Міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання розвитку сільського господарства: теорія і практика»*, м. Івано-Франківськ, Україна, 9 жовтня 2025 р. Івано-Франківськ, 2025. С. 406–409.
27. Юзв'як М. Вплив цинку цитрату, селену цитрату, германію цитрату на морфологічні показники крові кролів за дії теплового стресу. *Тези ХХ Міжнародної наукової конференції студентів і аспірантів «Молодь і поступ біології»*, м. Львів, Україна, 18–20 квітня 2024 р. Львів, 2024. С. 337–339.
28. Юзв'як М. Зміни параметрів крові кролів за впоювання цитратів мікроелементів в умовах теплового стресу. *Матеріали міжнародної науково-практичної онлайн-конференції «Інновації та перспективи сучасної науки в*

*розвитку галузей кролівництва та звірівництва», м. Черкаси, Україна, 22 березня 2024 р. Черкаси, 2024. С. 33–34.*

29. Юзв'як М. О, Лесик Я. В. Вплив впоювання сполук наномікроелементів на стан системи антиоксидантного захисту організму кролів за умов теплового стресу. *Тези Міжнародної науково-практичної конференції «Зміна клімату та її наслідки для тваринництва і ветеринарної медицини: наукові підходи та інноваційні рішення», м. Кам'янець-Подільський, Україна, 10–11 жовтня 2024 р. Кам'янець-Подільський, 2024. С. 280–282.*
30. Юзв'як М. О. Дослідження ліпідного складу плазми крові кролів за впоювання наночастинок цинку, селену і германію цитрату в умовах сильного теплового стресу. *Тези XXIII Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених, м. Львів, Україна, 15–16 травня 2025 р. Львів, 2025. Том 27, № 2. С. 81.*
31. Юзв'як М. О. Вплив наномікроелементів на організм кролів за умов теплового стресу. *Тези XXII Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених, м. Львів, Україна, 18–19 вересня 2024 р. Біологія тварин. 2024. Том 26, № 3. С. 180.*
32. Юзв'як М. О. Вплив наночастинок цинку, селену і германію цитратів на фосфоліпідний склад плазми крові кролів за умов помірного теплового стресу. *Тези XXI Міжнародної наукової конференції студентів і аспірантів «Молодь і поступ біології», м. Львів, Україна, 28 квітня – 1 травня 2025 р. Львів, 2025. С. 334–335.*
33. Юзв'як М. О. Зміни параметрів крові кролів за впоювання цинку цитрату, селену цитрату та германію цитрату в умовах теплового стресу. *Тези VII Міжнародної наукової конференції «Сучасні проблеми біології, екології та хімії», м. Запоріжжя, Україна, 25–27 квітня 2024 р. Запоріжжя, 2024. С. 78–79.*
34. Юзв'як М. О. Зміни параметрів крові кролів за впоювання цитратів цинку, селену та германію в умовах помірного теплового стресу. *Тези IX Міжнародної науково-практичної конференції викладачів і здобувачів вищої освіти «Актуальні аспекти біології тварин, ветеринарної медицини та ветеринарно-*

санітарної експертизи», м. Дніпро, Україна, 28–29 травня 2024 р. Дніпро, 2024. С. 156–157.

35. Юзвьяк М. О., Лесик Я. В. Вплив цинку, селену та германію цитратів на біохімічні показники крові кролів за умов теплового стресу. *Acta Carpathica*. 2024. Том 1. С. 5–15. DOI: [10.32782/2450-8640.2024.1.1](https://doi.org/10.32782/2450-8640.2024.1.1).
36. Юзвьяк М. О., Лесик Я. В., Салига Ю. Т. Вплив наночастинок цинку, селену і германію цитратів на ліпідний склад плазми крові кролів за умов помірного теплового стресу. *Тези Міжнародної науково-практичної конференції «Наукові і технологічні виклики тваринництва у XXI столітті»*, Національний університет біореурсів і природокористування України, м. Київ, Україна, 6–7 березня 2025 р. Київ, 2025. С. 188–190.
37. Юзвьяк М. О., Лесик Я. В., Салига Ю. Т. Вплив наночастинок цитрату цинку, селену та германію на антиоксидантну активність кролів в умовах теплового стресу. *Фізіологічний журнал*. 2025. Том 71, № 2. С. 67–76. DOI: [10.15407/fz71.02.067](https://doi.org/10.15407/fz71.02.067).
38. Юзвьяк М., Лесик Я. Вплив цитратів мікроелементів на антиоксидантний захист організму кролів за дії теплового стресу. *Тези V Міжнародної науково-практичної конференції «Стан природних ресурсів, перспективи їх збереження та відновлення»*, м. Дрогобич, Україна, 17–18 жовтня 2024 р. Дрогобич, 2024. С. 99–101.
39. Юзвьяк М., Лесик Я. Фізіологічні зміни організму кролів за умов сильного теплового стресу та впоювання наномікроелементів цинку, селену і германію цитрату. *Тези Міжнародної науково-практичної онлайн-конференції «Проблеми і перспективи інноваційного розвитку галузей кролівництва та звірівництва»*, м. Черкаси, Україна, 4 квітня 2025 р. Черкаси, 2025. С. 84–85.
40. Юзвьяк М., Лесик Я., Шевченко Т., Денис Г., Хомин М., Кремпа К., Лучка І. Параметри організму кролів за дії наночастинок в умовах підвищених температур довкілля. *Тези Міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні проблеми сучасної біології, тваринництва та ветеринарної*

медицини», м. Львів, Україна, 3–4 жовтня 2024 р. *Біологія тварин*. 2024. Том 26, № 3. С. 122.

41. Abdalla M. A., Intsar H. S. Thermoregulation, heart rate and body weight as influenced by thyroid status and season in the domestic rabbit (*Lepus cuniculus*). *Middle-East Journal of Scientific Research*. 2009. Vol. 4, No. 4. P. 310–319. URL: [https://www.idosi.org/mejsr/mejsr4\(4\)/13.pdf](https://www.idosi.org/mejsr/mejsr4(4)/13.pdf) (дата звернення: 29.09.2025).
42. Abdel-Hamid T. M., El-Tarabany M. S. Effect of bee pollen on growth performance, carcass traits, blood parameters, and the levels of metabolic hormones in New Zealand White and Rex rabbits. *Tropical Animal Health and Production*. 2019. Vol. 51. P. 2421–2429. DOI: [10.1007/s11250-019-01961-8](https://doi.org/10.1007/s11250-019-01961-8). PMID: 31187406.
43. Abdelnour S. A., Alagawany M., Hashem N. M., Farag M. R., Alghamdi E. S., Hassan F. U., Bilal R. M., Elnesr S. S., Dawood M. A. O., Nagadi S. A., Elwan H. A. M., Almasoudi A. G., Attia Y. A. Nanominerals: Fabrication methods, benefits and hazards, and their applications in ruminants with special reference to selenium and zinc nanoparticles. *Animals*. 2021. Vol. 11, No. 7. Article 1916. DOI: [10.3390/ani11071916](https://doi.org/10.3390/ani11071916). PMID: 34203158. PMCID: PMC8300133.
44. Abdelsalam M., Al - Homidan I., Ebeid T., Abou - Emera O., Mostafa M., Abd El - Razik M., Shehab - El - Deen M., Abdel Ghani S., Fathi M. Effect of silver nanoparticle administration on productive performance, blood parameters, antioxidative status, and silver residues in growing rabbits under hot climate. *Animals*. 2019. Vol. 9, No. 10. Article 845. DOI: [10.3390/ani9100845](https://doi.org/10.3390/ani9100845). PMID: 31640236. PMCID: PMC6826776.
45. Abdel-Wareth A. A. A., Amer S. A., Mobashar M., El-Sayed H. G. M. Use of zinc oxide nanoparticles in the growing rabbit diets to mitigate hot environmental conditions for sustainable production and improved meat quality. *BMC Veterinary Research*. 2022. Vol. 18, No. 1. Article 354. DOI: [10.1186/s12917-022-03451-w](https://doi.org/10.1186/s12917-022-03451-w). PMID: 36131280. PMCID: PMC9490948.
46. Abdel-Wareth A. A. A., El-Sayed H. G. M., Abdel-Warith A.-W. A., Younis E. M., Hassan H. A., Afifi A. S., El-Chaghaby G. A., Rashad S., Amer S. A., Lohakare J.

Effects of dietary *Acacia nilotica* fruit, zinc oxide nanoparticles and their combination on productive performance, zinc retention, and blood biochemistry of rabbits. *Animals*. 2023. Vol. 13, No. 20. Article 3296. DOI: [10.3390/ani13203296](https://doi.org/10.3390/ani13203296). PMID: 37894020. PMCID: PMC10603734.

47. Abdullah S. S., Masood S., Zaneb H., Rabbani I., Akbar J., Kuthu Z. H., Masood A., Dhakal R., Pérez E. V. B. Effects of Copper nanoparticle supplementation on growth, intestinal morphology and antioxidant status in broilers exposed to cyclic cold stress. *Emirates Journal of Food and Agriculture*. 2022. Vol. 34, No. 5. P. 436–445. DOI: [10.9755/ejfa.2022.v34.i5.2862](https://doi.org/10.9755/ejfa.2022.v34.i5.2862).
48. Abu Hafsa S. H., Centoducati G., Hassan A. A., Maggiolino A., Elghandour M. M. M. Y., Salem A. Z. M. Effects of dietary supplementations of vitamin C, organic selenium, betaine, and pomegranate peel on alleviating the effect of heat stress on growing rabbits. *Animals*. 2024. Vol. 14, No. 6. Article 950. DOI: [10.3390/ani14060950](https://doi.org/10.3390/ani14060950). PMID: 38540048. PMCID: PMC10967313.
49. Adams C. E. Reproductive performance of rabbits on a low protein diet. *Laboratory Animals*. 1983. Vol. 17, No. 4. P. 340–345. DOI: [10.1258/002367783781062244](https://doi.org/10.1258/002367783781062244). PMID: 6678358.
50. Afzal S., Abdul Manap A. S., Attiq A., Albokhadaim I., Kandeel M., Alhojaily S. M. From imbalance to impairment: The central role of reactive oxygen species in oxidative stress-induced disorders and therapeutic exploration. *Frontiers in Pharmacology*. 2023 October 18. Vol. 14. Article 1269581. DOI: [10.3389/fphar.2023.1269581](https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1269581). PMID: 37927596. PMCID: PMC10622810.
51. Agrawal I., Lim Y. S., Ng S.-Y., Ling S.-C. Deciphering lipid dysregulation in ALS: From mechanisms to translational medicine. *Translational Neurodegeneration*. 2022. Vol. 11, No. 1. Article 48. DOI: [10.1186/s40035-022-00322-0](https://doi.org/10.1186/s40035-022-00322-0). PMID: 36345044. PMCID: PMC9641964.
52. Alagawany M., Qattan S. Y. A., Attia Y. A., El-Saadony M. T., Elnesr S. S., Mahmoud M. A., Madkour M., Abd El-Hack M. E., Reda F. M. Use of chemical nanoselenium as an antibacterial and antifungal agent in quail diets and its effect on

- growth, carcasses, antioxidant, immunity and caecal microbes. *Animals*. 2021. Vol. 11, No. 11. Article 3027. DOI: [10.3390/ani11113027](https://doi.org/10.3390/ani11113027). PMID: 34827760. PMCID: PMC8614390.
53. Alam S., Masood S., Iqbal M. N., Naeem A., Yunus F.-N., Xiao S., Ahsan M. Effect of sodium selenite on kidney function test of rabbits. *PSM Veterinary Research*. 2016. Vol. 1, No. 1. P. 17–21. URL: <https://psmjournals.org/index.php/vetres/article/view/80> (дата звернення: 28.09.2025).
54. Ali A. A., Hassan S. T., Soliman E. S. Leverage of nano-selenium on sexual behavior, reproductive performance, semen characteristics, and prophylactics in rabbit bucks at hot season. *Advances in Animal and Veterinary Sciences*. 2021. Vol. 9, No. 11. P. 1908–1918. DOI: [10.17582/journal.aavs/2021/9.11.1908.1918](https://doi.org/10.17582/journal.aavs/2021/9.11.1908.1918).
55. Alijani K., Rezaei J., Rouzbehan Y. Effect of nano-ZnO, compared to ZnO and Zn-methionine, on performance, nutrient status, rumen fermentation, blood enzymes, ferric reducing antioxidant power and immunoglobulin G in sheep. *Animal Feed Science and Technology*. 2020. Vol. 267. Article 114532. DOI: [10.1016/j.anifeedsci.2020.114532](https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2020.114532).
56. Alissa E. M., Bahijri S. M., Lamb D. J., Gordon A., Ferns G. A. A. The effects of coadministration of dietary copper and zinc supplements on atherosclerosis, antioxidant enzymes, and indices of lipid peroxidation in the cholesterol-fed rabbit. *International Journal of Experimental Pathology*. 2004. Vol. 85, No. 5. P. 265–275. DOI: [10.1111/j.0959-9673.2004.00392.x](https://doi.org/10.1111/j.0959-9673.2004.00392.x). PMID: 15379959. PMCID: PMC2517529.
57. Almeida C. F., Faria M., Carvalho J., Pinho E. Contribution of nanotechnology to greater efficiency in animal nutrition and production. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*. 2024 September. Vol. 108, No. 5. P. 1430–1452. DOI: [10.1111/jpn.13973](https://doi.org/10.1111/jpn.13973). PMID: 38767313.
58. Al-Quwaie D. A. The influence of bacterial selenium nanoparticles biosynthesized by *Bacillus subtilis* DA20 on blood constituents, growth performance, carcass traits, and gut microbiota of broiler chickens. *Poultry Science*. 2023, Vol. 102, No. 9.

Article 102848. DOI: [10.1016/j.psj.2023.102848](https://doi.org/10.1016/j.psj.2023.102848). PMID: 37406433. PMCID: PMC10466240.

59. Amen M. H. M., Muhammad S. S. Effect of zinc supplementation on some physiological and growth traits in local male rabbit. *World's Veterinary Journal*. 2016. Vol. 6, No. 3. P. 151–155. DOI: [10.5455/wvj.20160881](https://doi.org/10.5455/wvj.20160881).
60. Aminullah N., Prabhu T. M., Naik J., Suresh B. N., Suma N. Effect of reduced dietary copper levels sourced from organic and nanoparticles forms on performance and nutrient utilization in Giriraja birds. *Indian Journal of Animal Research*. 2022. Vol. 56, No. 1. P. 58–64. DOI: [10.18805/IJAR.B-4538](https://doi.org/10.18805/IJAR.B-4538).
61. Amroun T., Bianchi L., Zerrouki-Daoudi N., Bolet G., Lebas F., Charlier M., Devinoy E., Martin P., Miranda G. Caractérisation de la fraction protéique du lait produit par deux types génétiques de lapine de la région de Tizi Ouzou. *16èmes Journées de la Recherche Cunicole* (Le Mans, France, 24 et 25 novembre 2015). Le Mans, 2015. P. 219–222.
62. Ao T., Pierce J. L., Power R., Pescatore A. J., Cantor A. H., Dawson K. A., Ford M. J. Effects of feeding different forms of zinc and copper on the performance and tissue mineral content of chicks. *Poultry Science*. 2009. Vol. 88, No. 10. P. 2171–2175. DOI: [10.3382/ps.2009-00117](https://doi.org/10.3382/ps.2009-00117). PMID: 19762872.
63. Askar A. A., Ismail I. Impact of heat stress exposure on some reproductive and physiological traits of rabbit does. *Egyptian Journal of Animal Production*. 2012. Vol. 49, No. 2. P. 151–159. DOI: [10.21608/ejap.2012.94331](https://doi.org/10.21608/ejap.2012.94331).
64. Aso H., Suzuki F., Yamaguchi T., Hayashi Y., Ebina T., Ishida N. Induction of interferon and activation of NK cells and macrophages in mice by oral administration of Ge-132, an organic germanium compound. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1982 November. Vol. 9, No. 11. P. 1976–1980. PMID: 6191691.
65. Ávila M., Mora Sánchez M. G., Bernal Amador A. S., Paniagua R. The metabolism of creatinine and its usefulness to evaluate kidney function and body composition in clinical practice. *Biomolecules*. 2025. Vol. 15, No. 1. Article 41. DOI: [10.3390/biom15010041](https://doi.org/10.3390/biom15010041). PMID: 39858438. PMCID: PMC11764249.

66. Ayala A., Muñoz M. F., Argüelles S. Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014. Vol. 2014. Article 360438. DOI: [10.1155/2014/360438](https://doi.org/10.1155/2014/360438). PMID: 24999379. PMCID: PMC4066722.
67. Ayyat M. S., Al-Sagheer A. A., Abd El-Latif K. M., Khalil B. A. Organic selenium, probiotics, and prebiotics effects on growth, blood biochemistry, and carcass traits of growing rabbits during summer and winter seasons. *Biological Trace Element Research*. 2018. Vol. 186, No. 1. P. 162–173. DOI: [10.1007/s12011-018-1293-2](https://doi.org/10.1007/s12011-018-1293-2). PMID: 29516355.
68. Ayyat M. S., Marai I. F. M. Effects of heat stress on growth, carcass traits and blood components of New Zealand White rabbits fed various dietary energy — fibre levels, under Egyptian conditions. *Journal of Arid Environments*. 1997. Vol. 37, No. 3. P. 557–568. DOI: [10.1006/jare.1997.0308](https://doi.org/10.1006/jare.1997.0308).
69. Azadmanesh J., Borgstahl G. E. O. A review of the catalytic mechanism of human manganese superoxide dismutase. *Antioxidants*. 2018. Vol. 7, No. 2. Article 25. DOI: [10.3390/antiox7020025](https://doi.org/10.3390/antiox7020025). PMID: 29385710. PMCID: PMC5836015.
70. Bahga C. S., Kaur P., Handa M. C. Performance of meat and wool type rabbit as affected by heat stress and microclimatic modification. *Indian Journal of Animal Research*. 2010. Vol. 44, No. 1. P. 67–69. URL: <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/pdf/10.5555/20103271405> (дата звернення: 26.09.2025).
71. Bakr M. H., Tusell L., Rafel O., Terré M., Sánchez J. P., Piles M. Lactating performance, water and feed consumption of rabbit does reared under a Mediterranean summer circadian cycle of temperature v. comfort temperature conditions. *Animal*. 2015. Vol. 9, No. 7. P. 1203–1209. DOI: [10.1017/S1751731114003310](https://doi.org/10.1017/S1751731114003310). PMID: 25592373.
72. Baltaci A. K., Yuce K., Mogulkoc R. Zinc metabolism and metallothioneins. *Biological Trace Element Research*. 2018. Vol. 183. P. 22–31. DOI: [10.1007/s12011-017-1119-7](https://doi.org/10.1007/s12011-017-1119-7). PMID: 28812260.

73. Barceloux D. G. Zinc. *Clinical Toxicology*. 1999. Vol. 37, No. 2. P. 279–292. DOI: [10.1081/CLT-100102426](https://doi.org/10.1081/CLT-100102426). PMID: 10382562.
74. Basak P., Sadhukhan P., Sarkar P., Sil P. C. Perspectives of the Nrf-2 signaling pathway in cancer progression and therapy. *Toxicology Reports*. 2017. Vol. 4. P. 306–318. DOI: [10.1016/j.toxrep.2017.06.002](https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2017.06.002). PMID: 28959654. PMCID: PMC5615147.
75. Bashar A. M., Abdelnour S. A., El-Darawany A. A., Sheiha A. M. Dietary supplementation of microalgae and/or nanominerals mitigate the negative effects of heat stress in growing rabbits. *Biological Trace Element Research*. 2024. Vol. 202. P. 3639–3652. DOI: [10.1007/s12011-023-03953-0](https://doi.org/10.1007/s12011-023-03953-0). PMID: 37964041. PMCID: PMC11534902.
76. Bashar A. M., Abdelnour S. A., El-Darawany A. A., Sheiha A. M. Effect of selenium nanoparticles and/or spirulina platensis on growth, hematobiochemical, antioxidant status, hormonal profile, immunity, and apoptosis of growing rabbits exposed to thermal stress. *Egyptian Journal of Rabbit Science*. 2022. Vol. 32, No. 1. P. 77–103. URL: [https://ejrs.journals.ekb.eg/article\\_245484.html](https://ejrs.journals.ekb.eg/article_245484.html) (дата звернення: 02.10.2025).
77. Bashchenko M. I., Boiko O. V., Lesyk Y. V., Honchar O. F., Havrysh O. M., Gutyj B. V., Hoivanovych N. K., Krechkivska H. V. Changes in the blood parameters of rabbits consuming a complex of citrates of zinc, selenium, and germanium under the conditions of heat stress. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2024. Vol. 15, No. 4. P. 702–708. DOI: [10.15421/0224101](https://doi.org/10.15421/0224101).
78. Beckett G. J., Arthur J. R. Selenium and endocrine systems. *Journal of Endocrinology*. 2005. Vol. 184, No. 3. P. 455–465. DOI: [10.1677/joe.1.05971](https://doi.org/10.1677/joe.1.05971). PMID: 15749805.
79. Belenguer Á., Balcells J., Guada J. A., Decoux M., Milne E. Protein recycling in growing rabbits: Contribution of microbial lysine to amino acid metabolism. *British Journal of Nutrition*. 2005. Vol. 94, No. 5 P. 763–770. DOI: [10.1079/BJN20051508](https://doi.org/10.1079/BJN20051508). PMID: 16277780.
80. Bennegadi-Laurent N., Gidenne T., Licois D. Nutritional and sanitary statuses alter postweaning development of caecal microbial activity in the rabbit. *Comparative*

- Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. 2004. Vol. 139, No. 3. P. 293–300. DOI: [10.1016/j.cbpb.2004.09.022](https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2004.09.022). PMID: 15556384.
81. Bianco A. C., Kim B. W. Deiodinases: Implications of the local control of thyroid hormone action. *The Journal Clinical Investigation*. 2006. Vol. 116. P. 2571–2579. DOI: [10.1172/JCI29812](https://doi.org/10.1172/JCI29812). PMID: 17016550. PMCID: PMC1578599.
82. Bień D., Michalczyk M., Szkopek D., Kinsner M. Konieczka P. Changes in lipids metabolism indices as a result of different form of selenium supplementation in chickens. *Scientific Reports*. 2022. Vol. 12. Article 13817. DOI: [10.1038/s41598-022-18101-2](https://doi.org/10.1038/s41598-022-18101-2). PMID: 35970995. PMCID: PMC9378790.
83. Bjørklund G., Aaseth J., Ajsuvakova O. P., Nikonorov A. A., Skalny A. V., Skalnaya M. G., Tinkov A. A. Molecular interaction between mercury and selenium in neurotoxicity. *Coordination Chemistry Reviews*. 2017. Vol. 332. P. 30–37. DOI: [10.1016/j.ccr.2016.10.009](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2016.10.009).
84. Bleijerveld O. B., Brouwers J. F. H. M., Vaandrager A. B., Helms J. B., Houweling M. The CDP-ethanolamine Pathway and Phosphatidylserine Decarboxylation Generate Different Phosphatidylethanolamine Molecular Species. *The Journal of Biological Chemistry*. 2007. Vol. 282, No. 39. P. 28362–28372. DOI: [10.1074/jbc.M703786200](https://doi.org/10.1074/jbc.M703786200). PMID: 17673461.
85. Boiko O., Lesyk Y., Bashchenko M., Honchar O., Denys H., Grabovska O., Luchka I. Zinc citrate influence on the concentration of some macro-and microelements in rabbit body tissues. *Studia Biologica*. 2022. Vol. 16, No. 4. P. 45–58. DOI: [10.30970/sbi.1604.697](https://doi.org/10.30970/sbi.1604.697).
86. Bonaventura P., Benedetti G., Albarède F., Miossec P. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmunity Reviews*. 2015 April. Vol. 14, No. 4. P. 277–285. DOI: [10.1016/j.autrev.2014.11.008](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.11.008). PMID: 25462582.
87. Borchert A., Kalms J., Roth S. R., Rademacher M., Schmidt A., Holzhutter H.-G., Kuhn H., Scheerer P. Crystal structure and functional characterization of selenocysteine-containing glutathione peroxidase 4 suggests an alternative mechanism of peroxide reduction. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)* —



95. Carlberg I., Mannervik B. Glutathione reductase. *Methods in Enzymology*. 1985. Vol. 113. P. 484–490. DOI: [10.1016/S0076-6879\(85\)13062-4](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(85)13062-4). PMID: 3003504.
96. Carreira A. C., Ventura A. E., Varela A. R. P., Silva L. C. Tackling the biophysical properties of sphingolipids to decipher their biological roles. *Biological Chemistry* 2015. Vol. 396, No. 6–7. P. 597–609. DOI: [10.1515/hsz-2014-0283](https://doi.org/10.1515/hsz-2014-0283). PMID: 25581755.
97. Cassim A. M., Grison M., Ito Y., Simon-Plas F., Mongrand S., Boutté Y. Sphingolipids in plants: A guidebook on their function in membrane architecture, cellular processes, and environmental or developmental responses. *FEBS Letters*. 2020. Vol. 594, No. 22. P. 3719–3738. DOI: [10.1002/1873-3468.13987](https://doi.org/10.1002/1873-3468.13987). PMID: 33151562.
98. Chauncey H. H., Henriques B. L., Tanzer J. M. Comparative enzyme activity of saliva from the sheep, hog, dog, rabbit, rat, and human. *Archives of Oral Biology*. 1963. Vol. 8, No. 5. P. 615–627. DOI: [10.1016/0003-9969\(63\)90076-1](https://doi.org/10.1016/0003-9969(63)90076-1). PMID: 14070307.
99. Chen X., Zhang J., Li H., Liu W., Xi Y., Liu X. Comprehensive comparison of different selenium supplements: Mitigation of heat stress and exercise fatigue-induced liver injury. *Frontiers in Nutrition*. 2022. Vol. 9. Article 917349. DOI: [10.3389/fnut.2022.917349](https://doi.org/10.3389/fnut.2022.917349). PMID: 35634369. PMCID: PMC9133842.
100. Chen Y.-H., Feng H.-L., Jeng S.-S. Zinc supplementation stimulates red blood cell formation in rats. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018 September 18. Vol. 19, No. 9. Article 2824. DOI: [10.3390/ijms19092824](https://doi.org/10.3390/ijms19092824). PMID: 30231592. PMCID: PMC6165144.
101. Cheng A.-C., Cheng S.-A., Chen Y.-Y., Chen J.-C. Effects of temperature change on the innate cellular and humoral immune responses of orange-spotted grouper *Epinephelus coioides* and its susceptibility to *Vibrio alginolyticus*. *Fish & Shellfish Immunology*. 2009. Vol. 26, No. 5. P. 768–772. DOI: [10.1016/j.fsi.2009.03.011](https://doi.org/10.1016/j.fsi.2009.03.011). PMID: 19332138.

102. Cheng Y., Chen H. Aberrance of zinc metalloenzymes-induced human diseases and its potential mechanisms. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, No. 12. Article 4456. DOI: [10.3390/nu13124456](https://doi.org/10.3390/nu13124456). PMID: 34960004. PMCID: PMC8707169.
103. Cho J. M., Chae J., Jeong S. R., Moon M. J., Shin D. Y., Lee J. H. Immune activation of BioGermanium in a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial with 130 human subjects: Therapeutic opportunities from new insights. *PLoS ONE*. 2020. Vol. 15, No. 10. Article e0240358. DOI: [10.1371/journal.pone.0240358](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240358). PMID: 33075061. PMCID: PMC7572073.
104. Chrastinová Ľ., Čobanová K., Chrenková M., Poláčiková M., Formelová Z., Lauková A., Ondruška Ľ., Pogány Simonová M., Strompfová V., Mlyneková Z., Kalafová A., Grešáková Ľ. Effect of dietary zinc supplementation on nutrients digestibility and fermentation characteristics of caecal content in physiological experiment with young rabbits. *Slovak Journal of Animal Science*. 2016. Vol. 49, No. 1. P. 23–31. URL: <https://office.sjas-journal.org/index.php/sjas/article/view/158> (дата звернення: 26.09.2025)..
105. Christie W. W., Han X. Lipid Analysis. Isolation, Separation, Identification and Lipidomic Analysis : 4<sup>th</sup> ed. Oily Press, 2010. 446 p. ISBN 978-0-9552512-4-5. URL: <https://www.sciencedirect.com/book/9780955251245/lipid-analysis> (дата звернення: 02.10.2025).
106. Cisek-Woźniak A., Wójciak R. W., Mruczyk K., Krejpcio Z. The daily intake of minerals and the hair concentration of minerals in elderly women. *The Journal of Elementology*. 2021. Vol. 26, No. 4. P. 829–846. DOI: [10.5601/jelem.2021.26.4.2158](https://doi.org/10.5601/jelem.2021.26.4.2158).
107. Čobanová K., Chrastinová Ľ., Chrenková M., Poláčiková M., Formelová Z., Ivaništinová O., Ryzner M., Grešáková Ľ. The effect of different dietary zinc sources on mineral deposition and antioxidant indices in rabbit tissues. *World Rabbit Science*. 2018 September 28. Vol. 26, No. 3. P. 241–248. DOI: [10.4995/wrs.2018.9206](https://doi.org/10.4995/wrs.2018.9206).
108. Colvin R. A., Fontaine C. P., Laskowski M., Thomas D. Zn<sup>2+</sup> transporters and Zn<sup>2+</sup> homeostasis in neurons. *European Journal of Pharmacology*. 2003. Vol. 479, No. 1–3. P. 171–185. DOI: [10.1016/j.ejphar.2003.08.067](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2003.08.067). PMID: 14612148.

109. Cooper G. M. *The Cell: A Molecular Approach* : 2<sup>nd</sup> ed. Sunderland (MA) : Sinauer Associates, 2000. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9963> (дата звернення: 29.09.2025).
110. Cortese M. M., Suschek C. V., Wetzel .W., Kröncke K.-D., Kolb-Bachofen V. Zinc protects endothelial cells from hydrogen peroxide via Nrf2-dependent stimulation of glutathione biosynthesis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2008. Vol. 44, No. 12. P. 2002–2012. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2008.02.013](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.02.013). PMID: 18355458.
111. Costarelli L., Muti E., Malavolta M., Giacconi R., Cipriano C., Sartini D., Emanuelli M., Silvestrini M., Provinciali L., Gobbi B., Mocchegiani E. Modulation of genes involved in zinc homeostasis in old low-grade atherosclerotic patients under effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Rejuvenation Research*. 2008 April. Vol. 11, No. 2. P. 287–291. DOI: [10.1089/rej.2008.0665](https://doi.org/10.1089/rej.2008.0665). PMID: 18341426.
112. Craig M., Yarrarapu S. N. S., Dimri M. *Biochemistry, Cholesterol*. StatPearls. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2023. PMID: 30020698. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513326> (дата звернення: 29.09.2025).
113. Cruz K. J. C., de Oliveira A. R. S., Marreiro D. D. N. Antioxidant role of zinc in diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*. 2015. Vol. 6, No. 2. P. 333–337. DOI: [10.4239/wjd.v6.i2.333](https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i2.333). PMID: 25789115. PMCID: PMC4360427.
114. Daniels T. F., Killinger K. M., Michal J. J., Wright R. W. Jr., Jiang Z. Lipoproteins, cholesterol homeostasis and cardiac health. *International Journal of Biological Sciences*. 2009. Vol. 5, No. 5. P. 474–488. DOI: [10.7150/ijbs.5.474](https://doi.org/10.7150/ijbs.5.474). PMID: 19584955. PMCID: PMC2706428.
115. Davies R. R., Davies J. A. E. R. Rabbit gastrointestinal physiology. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practine*. 2003. Vol. 6, No. 1. P. 139–153. DOI: [10.1016/s1094-9194\(02\)00024-5](https://doi.org/10.1016/s1094-9194(02)00024-5). PMID: 12616837.
116. Day B. J. Catalase and glutathione peroxidase mimics. *Biochemical Pharmacology*. 2009. Vol. 77, No. 3. P. 285–296. DOI: [10.1016/j.bcp.2008.09.029](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.09.029). PMID: 18948086. PMCID: PMC2657365.

117. De Blas C., Wiseman J. Nutrition of the rabbit: 3<sup>rd</sup> ed. Boston, MA: CAB International, 2020. 359 p. DOI: [10.1079/9781789241273.0000](https://doi.org/10.1079/9781789241273.0000). ISBN 978-1-78924-127-3. eISBN: 978-1-78924-128-0, eISBN: 978-1-78924-129-7.
118. Dhabhar F. S., Miller A. H., McEwen B. S., Spencer R. L. Effects of stress on immune cell distribution. Dynamics and hormonal mechanisms. *The Journal of Immunology*. 1995. Vol. 154, No. 10. P. 5511–5527. PMID: 7730652.
119. Dimartino M. J., Lee J. C., Badger A. M., Muirhead K. A., Mirabelli C. K., Hanna N. Antiarthritic and immunoregulatory activity of spirogermanium. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*. 1986. Vol. 236, No. 1. P. 103–110. DOI: [10.1016/S0022-3565\(25\)38785-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3565(25)38785-9).
120. Directive 2002/32/EC of the European Parliament and of the Council of 7 May 2002 on undesirable substances in animal feed – Council statement. *Official Journal of the European Communities*. 2002. URL: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2002/32/oj/eng> (дата звернення: 01.10.2025).
121. Doi Y., Imai N., Suguro M., Numano T., Furukawa F. No carcinogenicity of poly-*trans*-[(2-carboxyethyl) germasesquioxane] (Ge-132): 26-week feeding study using rasH2 mice. *Fundamental Toxicological Sciences*. 2017. Vol. 4, No. 3. P. 137–150. DOI: [10.2131/fts.4.137](https://doi.org/10.2131/fts.4.137).
122. Dolaychuk O. P., Fedoruk R. S., Kovalchuk I. I., Kropyvka S. Y. Physiological and biochemical processes in the organisms of rats that were fed with different amounts of germanium citrate. *Biologîâ Tvarin*. 2015. Vol. 17, No. 2. P. 50–56. DOI: [10.15407/animbiol17.02.050](https://doi.org/10.15407/animbiol17.02.050).
123. Donnelly T. M. Basic anatomy, physiology and husbandry. *Ferrets, rabbits and rodents: clinical medicine and surgery* / Hillyer E. H., Quesenberry K. E., eds. Philadelphia: W. B. Saunders, 1997. P. 147–159.
124. Donepudi M., Mac Sweeney A., Briand C., Grütter M. G. Insights into the regulatory mechanism for caspase-8 activation. *Molecular Cell*. 2003. Vol. 11, No. 2. P. 543–549. DOI: [10.1016/S1097-2765\(03\)00059-5](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(03)00059-5). PMID: 12620240.
125. Duan Y., Gong K., Xu S., Zhang F., Meng X., Han J. Regulation of cholesterol homeostasis in health and diseases: From mechanisms to targeted therapeutics. *Signal*

- Transduction and Targeted Therapy*. 2022. Vol. 7. Article 265. DOI: [10.1038/s41392-022-01125-5](https://doi.org/10.1038/s41392-022-01125-5). PMID: 35918332. PMCID: PMC9344793.
126. Dutta S., Sengupta P. Rabbits and men: relating their ages. *Journal of Basic Clinical Physiology and Pharmacology*. 2018 September 25. Vol. 29, No. 5. P. 427–435. DOI: [10.1515/jbcpp-2018-0002](https://doi.org/10.1515/jbcpp-2018-0002). PMID: 29672272.
127. Dzen Y., Rosalovsky V., Shtapenko O., Slypaniuk O., Salyha Y. Effect of zinc methionine supplementation on biochemical and hematological indices of growing rabbits. *Bulgarian Journal of Agricultural Science*. 2023. Vol. 29, No. 4. P. 714–722. URL: <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/pdf/10.5555/20230358730> (дата звернення: 29.09.2025)
128. Eckert V., Gerold P., Schwarz R. T. Biosynthesis of glycosylated phosphatidylinositol in parasitic protozoa, yeast, and higher eukaryotes. *Comprehensive Natural Products Chemistry*. Pergamon. 1999. Vol. 3. P. 295–309. DOI: [10.1016/B978-0-08-091283-7.00157-0](https://doi.org/10.1016/B978-0-08-091283-7.00157-0).
129. Eide D. J. The oxidative stress of zinc deficiency. *Metallomics*. 2011. Vol. 3, No. 11. P. 1124–1129. DOI: [10.1039/c1mt00064k](https://doi.org/10.1039/c1mt00064k). PMID: 21789324.
130. El Moustafa K. E. M., El-Hosseiny H. M., Shaheen G. F., El-Kotamy E. M., Ghoniem A. E., Younan G. E., El-Nahrawy M. M., Farag M. E., Mohamed M. S. Impact of different forms of selenium supplementation on growth and physiological performance of New Zealand white rabbits. *Tropical Animal Health and Production*. 2024 Apr 19. Vol. 56, No. 4. Article 131. DOI: [10.1007/s11250-024-03970-8](https://doi.org/10.1007/s11250-024-03970-8). PMID: 38637421. PMCID: PMC11026195.
131. El-Bacha T., Torres A. G. Phospholipids: Physiology. *Encyclopedia of Food and Health* : a reference book / Caballero B., Finglas P. M., Toldrá F., eds. Academic Press, 2016. P. 352–359. DOI: [10.1016/B978-0-12-384947-2.00540-7](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384947-2.00540-7).
132. El-Deep M. H., Shabaan M., Assar M. H., Attia Kh. M., Sayed M. A. M. Comparative effects of different dietary selenium sources on productive performance, antioxidative properties and immunity in local laying hens exposed to high ambient

- temperature. *Journal of Animal and Poultry Production*. 2017. Vol. 8, No. 9. P. 335–343. DOI: [10.21608/jappmu.2017.45998](https://doi.org/10.21608/jappmu.2017.45998).
133. El-Gindy Y. M., Zahran S. M., Ahmed M. H., Ali A. M., Mohamed A. Z., Morshedy S. A. Counteract severe heat stress by including different forms of zinc in the rabbit bucks' diet. *Scientific Reports*. 2023 Aug 10. Vol. 13, No. 1. Article 12987 DOI: [10.1038/s41598-023-39928-3](https://doi.org/10.1038/s41598-023-39928-3). PMID: 37563192. PMCID: PMC10415321.
134. El-Raghi A. A., Hassan M. A. E., Hashem N. M., Abdelnour S. A. Struggling thermal stress impacts on growth performance and health status of newly weaned rabbits using nanoemulsion of *Origanum majorana* considering the economic efficiency of supplementation. *Animals*. 2023. Vol. 13, No. 11. Article 1772. DOI: [10.3390/ani13111772](https://doi.org/10.3390/ani13111772). PMID: 37889670. PMCID: PMC10252083.
135. El-Ratel I. T., El-Kholy K. H., Elgmmal S. M., Fouda S. F., Abdel-Khalek A.-K. E., Hassan M. A., Azzam M. M., Alagawany M., Lestingi A. The synergetic effect of selenium or zinc oxide nanoparticles with chromium on mitigating thermal stress for sustainable production and improving antioxidant capacity and inflammatory cytokines of growing rabbits. *Archives Animal Breeding*. 2025. Vol. 68, No. 1. P. 43–55. DOI: [10.5194/aab-68-43-2025](https://doi.org/10.5194/aab-68-43-2025).
136. El-Ratel I. T., El-Kholy K. H., Gomaa A. M., Abdel-Khalek A. M., Hashem N. M., El-Raghi A. A. Dose-response analysis for the effects of *Coffea arabica* L. on growth performance, health status, and economic efficiency of fattened rabbits raised under high ambient temperature. *Annals of Animal Science*. 2024. Vol. 24, No. 2. P. 593–605. DOI: [10.2478/aoas-2023-0098](https://doi.org/10.2478/aoas-2023-0098).
137. Espinoza V. E., Emmady P. D. Histology, Monocytes. 2023. *StatPearls*. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2023. PMID: 32491550. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557618> (дата звернення: 29.09.2025).
138. Estevez H., Garcia-Lidon J. C., Luque-Garcia J. L., Camara C. Effects of chitosan-stabilized selenium nanoparticles on cell proliferation, apoptosis and cell cycle pattern in HepG2 cells: comparison with other selenospecies. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2014. Vol. 122. P. 184–193. DOI: [10.1016/j.colsurfb.2014.06.062](https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.06.062). PMID: 25038448.

139. Fallah A., Mohammad-Hasani A., Colagar A. H. Zinc is an essential element for male fertility: A review of Zn roles in men's health, germination, sperm quality, and fertilization. *Journal of Reproduction & Infertility*. 2018. Vol. 19, No. 2. P. 69–81. PMID: 30009140. PMCID: PMC6010824.
140. Farghly M. F. A., Mahrose K. M., Peris S. I., Abou-Kassem D. E., Metwally K. A., Abougabal M. Sh., Abd El-Aziz A. Effects of lighting source as an environmental strategy for heat stress amelioration in growing Californian rabbits during summer season. *Animal Biotechnology*. 2022. Vol. 33, No. 1. P. 159–166. DOI: [10.1080/10495398.2021.1895186](https://doi.org/10.1080/10495398.2021.1895186). PMID: 33719905.
141. Fayez I., Marai M., Alnaimy A., Habeeb M. Thermoregulation in rabbits. *Cahiers Options Méditerranéennes*. 1994. Vol. 8. P. 33–41. URL: <https://om.ciheam.org/om/pdf/c08/95605277.pdf> (дата звернення: 02.10.2025).
142. Fedoruk R. S., Khrabko M.I., Dolaychuk O. P. The effect of germanium citrate on the immunophysiological activity in rats. *Physiological Journal*. 2017. Vol. 63, No. 2. P. 65–72. DOI: [10.15407/fz63.02.065](https://doi.org/10.15407/fz63.02.065).
143. Fedoruk R. S., Kovalchuk I. I., Mezentseva L. M., Tesarivska U. I., Pylypets A. Z., Kaplunenko V. H. Germanium compounds and their role in animal body. *Biologîa Tvarin*. 2022. Vol. 24, No. 1. P. 50–60. DOI: [10.15407/animbiol24.01.050](https://doi.org/10.15407/animbiol24.01.050).
144. Fedoruk R., Tesarivska U., Khrabko M., Tsap M., Denys H. Impact of feeding male rats F<sub>2</sub> with different doses of germanium citrate on the content of trace elements in their tissues and organs. *Agricultural Science and Practice*. 2018. Vol. 5, No. 3. P. 40–46. DOI: [10.15407/agrisp5.03.040](https://doi.org/10.15407/agrisp5.03.040).
145. Feingold K. R. Introduction to Lipids and Lipoproteins. *Endotext* / Feingold K. R., Ahmed S. F., Anawalt B. et al., eds. South Dartmouth (MA) : MDText.com, Inc., 2000. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896> (дата звернення: 02.10.2025).
146. Ferguson A. V., Bauce L., Veale W. L., Cooper K. E. An investigation of the age-related deficits in the febrile response of the rabbit. *American Journal of Physiology — Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1983. Vol. 245, No. 3. P. R379–85. DOI: [10.1152/ajpregu.1983.245.3.R379](https://doi.org/10.1152/ajpregu.1983.245.3.R379). PMID: 6614208.

147. Ferreira-Silva J. C., Burnett T. A., Souto P. F. M. P., Filho P. C. B. G., Pereira L. C., Araujo M. V., Moura M. T., Oliveira M. A. L. Progesterone (P4), luteinizing hormone (LH) levels and ovarian activity in postpartum Santa Inês ewes subject to a male effect. *Archives Animal Breeding*. 2017. Vol. 60, No. 2. P. 95–100. DOI: [10.5194/aab-60-95-2017](https://doi.org/10.5194/aab-60-95-2017).
148. Fesseha H., Degu T., Getachew Y. Nanotechnology and its application in animal production: A review. *Veterinary Medicine — Open Journal*. 2020. Vol. 5, No. 2. P. 43–50. DOI: [10.17140/VMOJ-5-148](https://doi.org/10.17140/VMOJ-5-148).
149. Flores-Mateo G., Navas-Acien A., Pastor-Barriuso R., Guallar E. Selenium and coronary heart disease: A meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006. Vol. 84, No. 4. P. 762–773. DOI: [10.1093/ajcn/84.4.762](https://doi.org/10.1093/ajcn/84.4.762). PMID: 17023702. PMCID: PMC1829306.
150. Food additives permitted in feed and drinking water of animals. *FDA (United States Food and Drug Administration)*. 2022. Title 21, Chapter I, Subchapter E, Part 573, Subpart B, § 573.920. URL: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-E/part-573/subpart-B/section-573.920> (дата звернення: 18.11.2021).
151. Forman H. J., Zhang H., Rinna A. Glutathione: Overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Molecular Aspects of Medicine*. 2009 February-April. Vol. 30, No. 1–2. P. 1–12. DOI: [10.1016/j.mam.2008.08.006](https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.08.006). PMID: 18796312. PMCID: PMC2696075.
152. Fortun-Lamothe L., Theau-Clément M., Combes S., Allain D., Lebas F., Le Normand B., Gidenne T. Physiologie. *Le Lapin: de la biologie à l'élevage* / Gidenne T. Editions Quae Versailles, France, 2015. P. 39–83. URL: <https://www.cuniculture.info/Docs/Documentation/Publi-Lebas/2010-2020/2015-Fortun-Lamothe-Le%20Lapin-chap-2-Physiologie.pdf> (дата звернення: 25.09.2025).
153. Fotso-Nguemo T. C., Weber T., Diedhiou A., Chouto S., Vondou D. A., Rechid D., Jacob D. Projected impact of increased global warming on heat stress and exposed population over Africa. *Earth's Future*. 2023. Vol. 11, No. 1. Article e2022EF003268. DOI: [10.1029/2022EF003268](https://doi.org/10.1029/2022EF003268).

154. Fukai T., Ushio-Fukai M. Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2011. Vol. 15, No. 6. P. 1583–1606. DOI: [10.1089/ars.2011.3999](https://doi.org/10.1089/ars.2011.3999). PMID: 21473702. PMCID: PMC3151424.
155. Garcia A. I., de Bias J. C., Carabaño R. Effect of type of diet (casein-based or protein-free) and caecotrophy on ileal endogenous nitrogen and amino acid flow in rabbits. *Animal Science*. 2004. Vol. 79, No. 2. P. 231–240. DOI: [10.1017/S1357729800090093](https://doi.org/10.1017/S1357729800090093).
156. García M. L., Argente M. J. Exposure to high ambient temperatures alters embryology in rabbits. *International Journal of Biometeorology*. 2017. Vol. 61. P. 1555–1560. DOI: [10.1007/s00484-017-1334-0](https://doi.org/10.1007/s00484-017-1334-0). PMID: 28326508.
157. Garçon D., Berger J.-M., Cariou B., Le May C. Transintestinal cholesterol excretion in health and disease. *Current Atherosclerosis Reports*. 2022. Vol. 24. P. 153–160. DOI: [10.1007/s11883-022-00995-y](https://doi.org/10.1007/s11883-022-00995-y). PMID: 35138569.
158. Garrick M. D., Singleton S. T., Vargas F., Kuo H.-C., Zhao L., Knöpfel M., Davidson T., Costa M., Paradkar P., Roth J. A., Garrick L. M. DMT1: Which metals does it transport? *Biological Research*. 2006. Vol. 39, No. 1. P. 79–85. DOI: [10.4067/S0716-97602006000100009](https://doi.org/10.4067/S0716-97602006000100009).
159. Gaucher C., Boudier A., Bonetti J., Clarot I., Leroy P., Parent M. Glutathione: Antioxidant properties dedicated to nanotechnologies. *Antioxidants*. 2018. Vol. 7, No. 5. Article 62. DOI: [10.3390/antiox7050062](https://doi.org/10.3390/antiox7050062). PMID: 29702624. PMCID: PMC5981248.
160. Geetha K., Chellapandian M., Arulnathan N., Ramanathan A. Nano zinc oxide – An alternate zinc supplement for livestock. *Veterinary World*. 2020. Vol. 13, No. 1. P. 121–126. DOI: [10.14202/vetworld.2020.121-126](https://doi.org/10.14202/vetworld.2020.121-126). PMID: 32158161. PMCID: PMC7020125.
161. Gelaye Y. Application of nanotechnology in animal nutrition: Bibliographic review. *Cogent Food & Agriculture*. 2023. Vol. 10, No. 1. Article 2290308. DOI: [10.1080/23311932.2023.2290308](https://doi.org/10.1080/23311932.2023.2290308).

162. Geraldo L. H. M., Spohr T. C. L. S., Amaral R. F., Fonseca A. C. C., Garcia C., Mendes F. A., Freitas C., dosSantos M. F., Lima F. R. S. Role of lysophosphatidic acid and its receptors in health and disease: novel therapeutic strategies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021. Vol. 6. Article 45. DOI: [10.1038/s41392-020-00367-5](https://doi.org/10.1038/s41392-020-00367-5). PMID: 33526777. PMCID: PMC7851145.
163. Ghneim H. K., Al-Sheikh Y. A. Effect of selenium supplementation on glutathione peroxidase and catalase activities in senescent cultured human fibroblasts. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2011. Vol. 59, No. 2–4. P. 127–138. DOI: [10.1159/000334069](https://doi.org/10.1159/000334069). PMID: 22142804.
164. Ghulam Mohyuddin S., Khan I., Zada A., Qamar A., Arbab A. A. I., Ma X.-B., Yu Z.-C., Liu X.-X., Yong Y.-H., Ju X. H., Zhang-Ping Y., Jiang M. Y. Influence of heat stress on intestinal epithelial barrier function, tight junction protein, and immune and reproductive physiology. *BioMed Research International*. 2022. Article 8547379. DOI: [10.1155/2022/8547379](https://doi.org/10.1155/2022/8547379). PMID: 36093404. PMCID: PMC9458360.
165. Gidenne T., Combes S., Licois D., Carabaño R., Badiola I., Garcia J. Ecosystème caecal et nutrition du lapin: interactions avec la santé digestive. *INRAE Productions Animales*. 2008. Vol. 21, No. 3. P. 239–250. DOI: [10.20870/productions-animales.2008.21.3.3398](https://doi.org/10.20870/productions-animales.2008.21.3.3398).
166. Goldstein A. L., ed. Thymic hormones and lymphokines. Basic Chemistry and Clinical Applications. New York : Plenum Press, 1984. 669 p. DOI: [10.1007/978-1-4684-4745-3](https://doi.org/10.1007/978-1-4684-4745-3).
167. Gonen A., Miller Y. I. From inert storage to biological activity — In search of identity for oxidized cholesteryl esters. *Frontiers in Endocrinology*. 2020. Vol. 11. Article 602252. DOI: [10.3389/fendo.2020.602252](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.602252). PMID: 33329402. PMCID: PMC7715012.
168. Gopi M., Pearlin B., Kumar R. D., Shanmathy M., Prabakar G. Role of nanoparticles in animal and poultry nutrition: Modes of action and applications in formulating feed additives and food processing. *International Journal of Pharmacology*. 2017. Vol. 13, No. 7. P. 724–731. DOI: [10.3923/ijp.2017.724.731](https://doi.org/10.3923/ijp.2017.724.731).

169. Gordon S. J. V., Fenker D. E., Vest K. E., Padilla-Benavides T. Manganese influx and expression of ZIP8 is essential in primary myoblasts and contributes to activation of SOD2. *Metallomics*. 2019 June. Vol. 11, No. 6. P. 1140–1153. DOI: [10.1039/c8mt00348c](https://doi.org/10.1039/c8mt00348c). PMID: 31086870. PMCID: PMC6584035.
170. Grant W. B. Vitamins and Minerals. *Reference Module in Life Sciences*. 2022. DOI: [10.1016/B978-0-12-822563-9.00064-0](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822563-9.00064-0).
171. Grossi S., Rossi L., De Marco M., Sgoifo Rossi C. A. The effect of different sources of selenium supplementation on the meat quality traits of young Charolaise bulls during the finishing phase. *Antioxidants*. 2021. Vol. 10, No. 4. Article 596. DOI: [10.3390/antiox10040596](https://doi.org/10.3390/antiox10040596). PMID: 33924364. PMCID: PMC8068956.
172. Guidi G. C., Bellisola G., Bonadonna G., Manzato F., Ruzzenente O., Schiavon R., Galassini S., Liu Q. X., Shao H. R., Moschini G. Selenium supplementation increases renal glomerular filtration rate. *Journal of Trace Elements and Electrolytes in Health and Disease*. 1990 September. Vol. 4, No. 3. P. 157–161. PMID: 2136132.
173. Gulich M. P., Yemchenko N. L., Kharchenko O. O., Yashchenko O. V., Tomashevskaya L. A., Antomonov M. I. Nanotechnology products: citrates of bioelements (chemical characteristics, biological action, scope). Kyiv : Medinform, 2018. 202 p.
174. Guo H., Cui H., Peng X., Fang J., Zuo Z., Deng J., Wang X., Wu B., Chen K., Deng J. Dietary NiCl<sub>2</sub> causes G<sub>2</sub>/M cell cycle arrest in the broiler's kidney. *Oncotarget*. 2015. Vol. 6. P. 35964–35977. DOI: [10.18632/oncotarget.5934](https://doi.org/10.18632/oncotarget.5934). PMID: 26440151. PMCID: PMC4742154.
175. Guo L., Xiao J., Liu Haijuan, Liu Hongmei. Selenium nanoparticles alleviate hyperlipidemia and vascular injury in ApoE-deficient mice by regulating cholesterol metabolism and reducing oxidative stress. *Metallomics*. 2020 February. Vol. 12, No. 2. P. 204–217. DOI: [10.1039/c9mt00215d](https://doi.org/10.1039/c9mt00215d). PMID: 31793592.
176. Guyot H., Rollin F. The diagnosis of selenium and iodine deficiencies in cattle. *Annales de Médecine Vétérinaire*. 2007. Vol. 151, No. 3. P. 166–191. URL: <https://www.researchgate.net/publication/285940544> The diagnosis of selenium and iodine deficiencies in cattle (дата звернення: 28.09.2025)

177. Haase H., Rink L. Zinc signals and immune function. *BioFactors*. 2014. Vol. 40, No. 1. P. 27–40. DOI: [10.1002/biof.1114](https://doi.org/10.1002/biof.1114). PMID: 23804522.
178. Habeeb A. A. M., Aboulnaga A. I., Yousef H. M. Influence of exposure to high temperature on daily gain, feed efficiency and blood components of growing male Californian rabbits. *Egyptian Journal of Rabbit Science*. 1993. Vol. 3. P. 73–80.
179. Habeeb A. A., Gad A. E., Mustafa M. M. Improvement of gain, feed efficiency and physiological body functions in native bovine calves during hot summer season using different nutritional supplements. *International Journal of Nutritional Sciences*. 2018. Vol. 3, No. 1. P. 1021–1028. URL: <https://austinpublishinggroup.com/nutritional-sciences/fulltext/ijns-v3-id1021.pdf> (дата звернення: 28.09.2025)
180. Hama H. Fatty acid 2-hydroxylation in mammalian sphingolipid biology. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2010. Vol. 1801, No. 4. P. 405–414. DOI: [10.1016/j.bbali.2009.12.004](https://doi.org/10.1016/j.bbali.2009.12.004). PMID: 20026285. PMCID: PMC2826524.
181. Hamidi O., Chamani M., Ghahri H., Sadeghi A. A., Malekinejad H. Effects of chromium(III) picolinate and chromium(III) picolinate nanoparticles supplementation on growth performance, organs weight and immune function in cyclic heat stressed broiler chickens. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi*. 2016. Vol. 22, No. 3. P. 373–380. DOI: [10.9775/kvfd.2015.14736](https://doi.org/10.9775/kvfd.2015.14736).
182. Hansen H. S., Vana V. Non-endocannabinoid *N*-acylethanolamines and 2-monoacylglycerols in the intestine. *British Journal of Pharmacology*. 2019. Vol. 176, No. 10. P. 1443–1454. DOI: [10.1111/bph.14175](https://doi.org/10.1111/bph.14175). PMID: 29473944. PMCID: PMC6487557.
183. Hanson Z. D., Mirshahidi H., Brothers J., Mirshahidi S., Pham B., Samaeekia R., Akhtari M. Hemoglobin response to zinc supplementation in patients with zinc deficiency and chronic anemia. *Blood*. 2023. Vol. 142, Suppl. 1. Article 5222. DOI: [10.1182/blood-2023-191197](https://doi.org/10.1182/blood-2023-191197).
184. Harbuz M. S., Jessop D. S., Chowdrey H. S., Blackwell J. M., Larsen P. J., Lightman S. L. Evidence for altered control of hypothalamic CRF in immune-

- mediated diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1995. Vol. 771, No. 1. P. 449–458. DOI: [10.1111/j.1749-6632.1995.tb44701.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb44701.x). PMID: 8597421.
185. Harcourt-Brown F. Textbook of Rabbit Medicine. Oxford : Butterworth-Heinemann, 2002. 410 p. ISBN 978-0-7506-4002-2. DOI: [10.1016/B978-0-7506-4002-2.X5001-2](https://doi.org/10.1016/B978-0-7506-4002-2.X5001-2).
186. Hariharan S, Dharmaraj S. Selenium and selenoproteins: its role in regulation of inflammation. *Inflammopharmacology*. 2020. Vol. 28, No. 3. P. 667–695. DOI: [10.1007/s10787-020-00690-x](https://doi.org/10.1007/s10787-020-00690-x). PMID: 32144521. PMCID: PMC7222958.
187. Hashem N. M., Gonzalez-Bulnes A. State-of-the-art and prospective of nanotechnologies for smart reproductive management of farm animals. *Animals*. 2020. Vol. 10, No. 5. Article 840. DOI: [10.3390/ani10050840](https://doi.org/10.3390/ani10050840). PMID: 32414174. PMCID: PMC7278443.
188. Hashimoto A., Kambe T. Overview of the zinc absorption mechanism for improving zinc nutrition. *Metallomics Research*. 2022. Vol. 2, No. 1. P. rev-20–rev-28. DOI: [10.11299/metallomicsresearch.MR202115](https://doi.org/10.11299/metallomicsresearch.MR202115).
189. Hassan A.A., Sayed El-Ahl R. M. H., Oraby N. H., El-Hamaky A. M. A., Mansour M. K. Zinc nanomaterials: Toxicological effects and veterinary applications. *Zinc-Based Nanostructures for Environmental and Agricultural Applications*. Abd-elsalam K. A. Elsevier, 2021. P. 509–541. DOI: [10.1016/B978-0-12-822836-4.00019-7](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822836-4.00019-7).
190. Hassan F., Mobarez S., Mohamed M., Attia Y., Mekawy A., Mahrose K. Zinc and/or Selenium enriched spirulina as antioxidants in growing rabbit diets to alleviate the deleterious impacts of heat stress during summer season. *Animals*. 2021. Vol. 11, No. 3. Article 756. DOI: [10.3390/ani11030756](https://doi.org/10.3390/ani11030756). PMID: 33801803. PMCID: PMC8001169.
191. He L., Lin Q., Zhong L., Zeng Q., Song J. Thromboelastography maximum amplitude as an early predictor of disseminated intravascular coagulation in patients with heatstroke. *International Journal of Hyperthermia*. 2022. Vol. 39, No. 1. P. 605–610. DOI: [10.1080/02656736.2022.2066206](https://doi.org/10.1080/02656736.2022.2066206). PMID: 35465816.

192. Hernández-Sierra J. F., Ruiz F., Pena D. C. C., Martínez-Gutiérrez F.; Martínez A. E., Guillén A., Tapia-Pérez H., Castañón G. M. The antimicrobial sensitivity of *Streptococcus mutans* to nanoparticles of silver, zinc oxide, and gold. *Nanomedicine*. 2008. Vol. 4, No. 3. P. 237–240. DOI: [10.1016/j.nano.2008.04.005](https://doi.org/10.1016/j.nano.2008.04.005). PMID: 18565800.
193. Hett A. Nanotechnology: Small Matter, Many Unknowns. Zurich : Swiss Reinsurance Co., 2004. 55 p.
194. Ho L. H., Ruffin R. E., Murgia C., Li L., Krilis S. A., Zalewski P. D. Labile zinc and zinc transporter ZnT4 in mast cell granules: role in regulation of caspase activation and NF- $\kappa$ B translocation. *The Journal of Immunology*. 2004. Vol. 172, No. 12. P. 7750–7760. DOI: [10.4049/jimmunol.172.12.7750](https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.12.7750). PMID: 15187159.
195. Ho S.-Y., Delgado L., Storch J. Monoacylglycerol metabolism in human intestinal Caco-2 cells: Evidence for metabolic compartmentation and hydrolysis. *Journal of Biological Chemistry*. 2002. Vol. 277, No. 3. P. 1816–1823. DOI: [10.1074/jbc.M108027200](https://doi.org/10.1074/jbc.M108027200). PMID: 11682480.
196. Homma K., Fujisawa T., Tsuburaya N., Yamaguchi N., Kadowaki H., Takeda K., Nishitoh H., Matsuzawa A., Naguro I., Ichijo H. SOD1 as a molecular switch for initiating the homeostatic ER stress response under zinc deficiency. *Molecular Cell*. 2013. Vol. 52, No. 1. P. 75–86. DOI: [10.1016/j.molcel.2013.08.038](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2013.08.038). PMID: 24076220.
197. Hörnicke H., Ruoff G., Vogt B., Clauss W., Ehrlein H.-J. Phase relationship of the circadian rhythms of feed intake, caecal motility and production of soft and hard faeces in domestic rabbits. *Laboratory Animals*. 1984. Vol. 18, No. 2. P. 169–172. DOI: [10.1258/002367784780891307](https://doi.org/10.1258/002367784780891307). PMID: 6748594
198. Hosnedlova B., Kepinska M., Skalickova S., Fernandez C., Ruttkay-Nedecky B., Malevu T. D., Sochor J., Baron M., Melcova M., Zidkova J., Kizek R.. A summary of new findings on the biological effects of selenium in selected animal species — a critical review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. Vol. 18, No. 10. Article 2209. DOI: [10.3390/ijms18102209](https://doi.org/10.3390/ijms18102209). PMID: 29065468. PMCID: [PMC5666889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5666889/).

199. Hosny N. S, Hashem N. M, Morsy A. S, Abo-Elezz Z. R. Effects of organic selenium on the physiological response, blood metabolites, redox status, semen quality, and fertility of rabbit bucks kept under natural heat stress conditions. *Frontiers in Veterinary Science*. 2020. Vol. 12, No. 7. Article 290. DOI: [10.3389/fvets.2020.00290](https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00290). PMID: 32596265. PMCID: PMC7303341.
200. Huang J, Xie L, Song A, Zhang C. Selenium Status and Its Antioxidant Role in Metabolic Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2022. Article. 7009863. DOI: [10.1155/2022/7009863](https://doi.org/10.1155/2022/7009863). PMID: 35847596; PMCID: PMC9279078.
201. Huang Z., Rose A. H., Hoffmann P. R. The role of selenium in inflammation and immunity: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2012 April 1. Vol. 16, No. 7. P. 705–743. DOI: [doi.org/10.1089/ars.2011.4145](https://doi.org/10.1089/ars.2011.4145). PMID: 21955027. PMCID: PMC3277928.
202. Hübner C., Haase H. Interactions of zinc- and redox-signaling pathways. *Redox Biology*. 2021. Vol. 41. Article 101916. DOI: [10.1016/j.redox.2021.101916](https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101916). PMID: 33662875. PMCID: PMC7937829.
203. Iravani S., Korbekandi H., Mirmohammadi S. V., Zolfaghari B. Synthesis of silver nanoparticles: Chemical, physical and biological methods. *Research in Pharmaceutical Sciences*. 2014. Vol. 9, No. 6. P. 385–406. PMID: 26339255. PMCID: PMC4326978.
204. Ito Z. Motilide as motilin receptor agonist: a new class of prokinetic agents originating from the macrolides. *Regulatory Peptides Letter*. 1990. Vol. 2, No. 4. P. 12–15.
205. Iwadate K., Yamaguchi Y., Sasaki M., Nakatani M., Doi Y., Imai N., Tamano S., Nishihori Y. Carcinogenicity study of poly-*trans*-[(2-Carboxyethyl)Germasesquioxane] (Ge-132) in F344 rats. *Fundamental Toxicological Sciences*. 2018. Vol. 5, No. 4. P. 127–140. DOI: [10.2131/fts.5.127](https://doi.org/10.2131/fts.5.127).
206. Jarosz M., Olbert M., Wyszogrodzka G., Młyniec K., Librowski T. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF- $\kappa$ B signaling. *Inflammopharmacology*. 2017. Vol. 25. P. 11–24. DOI: [10.1007/s10787-017-0309-4](https://doi.org/10.1007/s10787-017-0309-4). PMID: 28083748. PMCID: PMC5306179.

207. Jayaratne B. R., Uththara S. L. H. Clinicopathological evaluation of heat stroke induced disseminated intravascular coagulation. *Medico-Legal Journal of Sri Lanka*. 2018. Vol. 6, No. 2. P. 73–77. DOI: [10.4038/mlj.v6i2.7378](https://doi.org/10.4038/mlj.v6i2.7378).
208. Jenkins J. R. Rabbit and ferret liver and gastrointestinal testing. *Laboratory medicine avian and exotic pets*. Fudge A. M, ed. Philadelphia : W. B. Saunders, 2000. P. 291–304.
209. Jenkins J. R. Rabbit behavior. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*. 2001. Vol. 4, No. 3. P. 669–679. DOI: [10.1016/s1094-9194\(17\)30030-0](https://doi.org/10.1016/s1094-9194(17)30030-0). PMID: 11601107.
210. Jenner A., Ren M., Rajendran R., Ning P., Huat B. T. K., Watt F., Halliwell B. Zinc supplementation inhibits lipid peroxidation and the development of atherosclerosis in rabbits fed a high cholesterol diet. *Free Radical Biology and Medicine*. 2007. Vol. 42, no. 4. P. 559–566. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2006.11.024](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2006.11.024). PMID: 17275688.
211. Jiang T., Huang Z., Lin Y., Zhang Z., Fang D., Zhang D. D. The protective role of Nrf2 in streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2010. Vol. 59, No. 4. P. 850–860. DOI: [10.2337/db09-1342](https://doi.org/10.2337/db09-1342). PMID: 20103708. PMCID: PMC2844833.
212. Jimoh O. A., Ewuola E. O. Thermophysiological traits in four exotic breeds of rabbit at least temperature-humidity index in humid tropics. *The Journal of Basic and Applied Zoology*. 2018. Vol. 79, No. 18. P. 31–39. DOI: [10.1186/s41936-018-0031-9](https://doi.org/10.1186/s41936-018-0031-9).
213. Jimoh O. A., Ewuola E. O. Thermoregulatory response of exotic rabbit breeds during peak temperature-humidity index of Ibadan. *Tropical Animal Production Investigations*. 2016. Vol. 19, No. 1. P. 41–47. URL: <https://journals.ui.edu.ng/index.php/tapi/article/view/1698> (дата звернення: 26.09.2025).
214. Jimoh O. A., Ewuola E. O., Balogun A. S. Oxidative stress markers in exotic breeds of rabbit during peak of heat stress in Ibadan, Nigeria. *Journal of Advances in Biology & Biotechnology*. 2017. Vol. 12, No. 1. P. 1–9. DOI: [10.9734/JABB/2017/30437](https://doi.org/10.9734/JABB/2017/30437).

215. Joanitti G., Silva L. The emerging potential of by-products as platforms for drug delivery systems. *Current Drug Targets*. 2014. Vol. 15, No. 5. P. 478–485. DOI: [10.2174/13894501113149990171](https://doi.org/10.2174/13894501113149990171). PMID: 24712518.
216. Johnson-Delaney C. A., Orosz S. E. Rabbit respiratory system: Clinical anatomy, physiology and disease. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*. 2011. Vol. 14, No. 2. P. 257–266. DOI: [10.1016/j.cvex.2011.03.002](https://doi.org/10.1016/j.cvex.2011.03.002). PMID: 21601814.
217. Kamel D. A., Abdel-Khalek A. E., Gabr S. A. Effect of dietary zinc-oxide or nano-zinc oxide on growth performance, oxidative stress, and immunity of growing rabbits under hot climate conditions. *Journal of Animal and Poultry Production*. 2020. Vol. 11, No. 12. P. 565–571. DOI: [10.21608/jappmu.2020.161193](https://doi.org/10.21608/jappmu.2020.161193).
218. Kang D., Lee J., Wu C., Guo X., Lee B. J., Chun J.-S., Kim J.-H. The role of selenium metabolism and selenoproteins in cartilage homeostasis and arthropathies. *Experimental & Molecular Medicine*. 2020. Vol. 52. P. 1198–1208. DOI: [10.1038/s12276-020-0408-y](https://doi.org/10.1038/s12276-020-0408-y). PMID: 32788658. PMCID: PMC7423502.
219. Kang M., Zhao L., Ren M., Deng M., Li C. Reduced metallothionein expression induced by zinc deficiency results in apoptosis in hepatic stellate cell line LX-2. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015. Vol. 8, No. 11. P. 20603–20609. PMID: 26884979. PMCID: PMC4723824.
220. Kawatani Y., Suzuki T., Shimizu R., Kelly V. P., Yamamoto M. Nrf2 and selenoproteins are essential for maintaining oxidative homeostasis in erythrocytes and protecting against hemolytic anemia. *Blood*. 2011. Vol. 117, No. 3. P. 986–996. DOI: [10.1182/blood-2010-05-285817](https://doi.org/10.1182/blood-2010-05-285817). PMID: 20978266.
221. Keen C. L., Gershwin M. E. Zinc deficiency and immune function. *Annual Review of Nutrition*. 1990. Vol. 10. P. 415–431. DOI: [10.1146/annurev.nu.10.070190.002215](https://doi.org/10.1146/annurev.nu.10.070190.002215). PMID: 2200472.
222. Keith L. S., Faroon O. M., Maples-Reynolds N., Fowler B. A. Germanium. *Handbook on the Toxicology of Metals* : 4<sup>th</sup> ed. / Nordberg G. F., Fowler B. A., Nordberg M., eds. Academic Press, 2015. P. 799–816. DOI: [10.1016/B978-0-444-59453-2.00037-8](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59453-2.00037-8)

223. Kenessey A., Ojamaa K. Thyroid hormone stimulates protein synthesis in the cardiomyocyte by activating the Akt-mTOR and p70<sup>S6K</sup> pathways. *Journal of Biological Chemistry*. 2006. Vol. 281, No. 30. P. 20666–20672. DOI: [10.1074/jbc.M512671200](https://doi.org/10.1074/jbc.M512671200). PMID: 16717100.
224. Khalil H. A., Yaseen M. A., Hamdy A. M. M. Behavioral activities, physiological body reactions, hematological parameters and hormonal profiles for bucks of New Zealand white and baladi red rabbits exposed to short term of high temperature. *Asian Journal of Poultry Science*. 2015. Vol. 9, No. 4. P. 191–202. DOI: [10.3923/ajpsaj.2015.191.202](https://doi.org/10.3923/ajpsaj.2015.191.202).
225. Khandelwal S., Flora S. J. S., Tandon S. K. Nickel-selenium interaction-time dependent biochemical alterations and metal decorporation in rats. *Chemico-Biological Interactions*. 1990. Vol. 75, No. 3. P. 341–347. DOI: [10.1016/0009-2797\(90\)90076-Y](https://doi.org/10.1016/0009-2797(90)90076-Y). PMID: 2379262.
226. Kikish I. B., Kovalchuk I. I., Lesyk Y. V., Kovalska L. M. Mineral composition and qualitative indicators of beekeeping products by bee feeding with citrates Co and Ge. *Scientific and Technical Bulletin of State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medical Products and Fodder Additives and Institute of Animal Biology*. 2021. Vol. 22, No. 2. P. 149–155. DOI: [10.36359/scivp.2021-22-2.18](https://doi.org/10.36359/scivp.2021-22-2.18).
227. Kim E., Jeon Y., Kim D. Y., Lee E., Hyun S.-H. Antioxidative effect of carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132) on IVM of porcine oocytes and subsequent embryonic development after parthenogenetic activation and IVF. *Theriogenology*. 2015. Vol. 84, No. 2. P. 226–236. DOI: [10.1016/j.theriogenology.2015.03.006](https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2015.03.006). PMID: 25913277.
228. Kim H.-J., Nel A. E. The role of phase II antioxidant enzymes in protecting memory T cells from spontaneous apoptosis in young and old mice. *The Journal of Immunology*. 2005. Vol. 175, No. 5. P. 2948–2959. DOI: [10.4049/jimmunol.175.5.2948](https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.5.2948). PMID: 16116181.
229. Kim S.-C., Wang X. Phosphatidic acid: An emerging versatile class of cellular mediators. *Essays in Biochemistry*. 2020. Vol. 64, No. 3. P. 533–546. DOI: [10.1042/EBC20190089](https://doi.org/10.1042/EBC20190089). PMID: 32602549.

230. King J. C., Brown K. H., Gibson R. S., Krebs N. F., Lowe N. M., Siekmann J. H., Raiten D. J. Biomarkers of nutrition for development (BOND) – Zinc review. *The Journal of Nutrition*. 2016. Vol. 146, No. 4. P. 858S–885S. DOI: [10.3945/jn.115.220079](https://doi.org/10.3945/jn.115.220079). PMID: 26962190. PMCID: PMC4807640.
231. Klinger A. C. K., Toledo G. S. P. Cunicultura: didática e prática na criação de coelhos. Santa Maria, RS : UFSM, 2018. 128 p.
232. Kloubert V., Rink L. Zinc as a micronutrient and its preventive role of oxidative damage in cells. *Food & Function*. 2015 October. Vol. 6, No. 10. P. 3195–3204. DOI: [10.1039/C5FO00630A](https://doi.org/10.1039/C5FO00630A). PMID: 26286461.
233. Kondaparthi P., Flora S. J. S., Naqvi S. Selenium nanoparticles: An insight on its pro-oxidant and antioxidant properties. *Frontiers in Nanoscience and Nanotechnology*. 2019. Vol. 6. DOI: [10.15761/FNN.1000189](https://doi.org/10.15761/FNN.1000189).
234. Kondratska O. A., Grushka N. G., Pavlovich S. I., Meshko V. V., Yanchii R. I. Germanium citrate improves ovarian granulosa cells viability and antioxidant defense system in aging female mice during endotoxemia. *Fiziologichnyi Zhurnal*. 2024. Vol. 70, No. 3. P. 59–64. DOI: [10.15407/fz70.03.059](https://doi.org/10.15407/fz70.03.059).
235. Kong T., Qu Y. S., Zhu L. Q. Biological function of trace element germanium. *Studies of Trace Elements and Health*. 2007. Vol. 24, No. 1. P. 59–60.
236. Koo S. I., Norvell J E., Algilani K., Chow J. Effect of marginal zinc deficiency on the lymphatic absorption of [<sup>14</sup>C]cholesterol. *The Journal of Nutrition*. 1986. Vol. 116. No. 12. P. 2363-71. DOI: [10.1093/jn/116.12.2363](https://doi.org/10.1093/jn/116.12.2363). PMID: 3806234.
237. Kovalchuk I. I., Kykish I. B., Kaplunenko V. H. Influence of citrate microelements on the reproductive capacity of queen bees. *Actual problems of natural sciences: modern scientific discussions : a collective monograph*. Riga , Baltija Publishing, 2020. P. 87–110. DOI: [10.30525/978-9934-26-025-4-6](https://doi.org/10.30525/978-9934-26-025-4-6).
238. Krężel A., Maret W. Different redox states of metallothionein/ thionein in biological tissue. *Biochemical Journal*. 2007. Vol. 402, No. 3. P. 551–558. DOI: [10.1042/BJ20061044](https://doi.org/10.1042/BJ20061044). PMID: 17134375. PMCID: PMC1863571.
239. Kroubi M., Daulouede S., Karembe H., Jallouli Y., Howsam M., Mossalayi D., Vincendeau P., Betbeder D. Development of a nanoparticulate formulation of

- diminazene to treat African trypanosomiasis. *Nanotechnology*. 2010. Vol. 21, No. 50. Article 505102. DOI: [10.1088/0957-4484/21/50/505102](https://doi.org/10.1088/0957-4484/21/50/505102). PMID: 21098928.
240. Krystek P., Ritsema R. Analytical product study of germanium-containing medicine by different ICP-MS applications. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2004. Vol. 18, No. 1. P. 9–16. DOI: [10.1016/j.jtemb.2004.04.003](https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2004.04.003). PMID: 15487758.
241. Kuldonashvili K. V., Sheremeta V. I., Kaplunenko V. G. Nanoaquahelat germanium affect on the growth of piglets during the prenatal period. *Animal Breeding and Genetics*. 2016. Vol. 51. P. 261–266. DOI: [10.31073/abg.51.35](https://doi.org/10.31073/abg.51.35).
242. Kulinski A., Vance D. E., Vance J. E. A choline-deficient diet in mice inhibits neither the CDP-choline pathway for phosphatidylcholine synthesis in hepatocytes nor apolipoprotein B secretion. *The Journal of Biological Chemistry*. 2004 June 4. Vol. 279, No. 23. P. 23916–23924. DOI: [10.1074/jbc.M312676200](https://doi.org/10.1074/jbc.M312676200). PMID: 15024002.
243. Lapetina E. G., Billah M. M., Cuatrecasas P. The phosphatidylinositol cycle and the regulation of arachidonic acid production. *Nature*. 1981. Vol. 292. P. 367–369. DOI: [10.1038/292367a0](https://doi.org/10.1038/292367a0). PMID: 6265791. PMCID: PMC7094967.
244. LaRosa D. F., Orange J. S. 1. Lymphocytes. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008 February. Vol. 121, No. 2. Suppl. 2. P. S364–S369. DOI: [10.1016/j.jaci.2007.06.016](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.06.016). PMID: 18241683.
245. Larsen P. R., Zavacki A. M. The role of the iodothyronine deiodinases in the physiology and pathophysiology of thyroid hormone action. *European Thyroid Journal*. 2012. Vol. 1, No. 4. P. 232–242. DOI: [10.1159/000343922](https://doi.org/10.1159/000343922). PMID: 23750337. PMCID: PMC3673746.
246. Law S.-H., Chan M.-L., Marathe G. K., Parveen F., Chen C.-H., Ke L.-Y. An updated review of lysophosphatidylcholine metabolism in human diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 March 6. Vol. 20, No. 5. Article 1149. DOI: [10.3390/ijms20051149](https://doi.org/10.3390/ijms20051149). PMID: 30845751. PMCID: PMC6429061.

247. Lebas F. Biologie du lapin. 2002. URL: <http://www.cuniculture.info/Docs/indexbiol.htm> (дата звернення: 25.09.2025)
248. Lee S. R. Critical role of zinc as either an antioxidant or a prooxidant in cellular systems. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018. Article 9156285. DOI: [10.1155/2018/9156285](https://doi.org/10.1155/2018/9156285). PMID: 29743987. PMCID: PMC5884210.
249. Lee Y. K., Lee J. A. Role of the mammalian ATG8/LC3 family in autophagy: Differential and compensatory roles in the spatiotemporal regulation of autophagy. *BMB Reports*. 2016. Vol. 49, No. 8. P. 424–430. DOI: [10.5483/BMBRep.2016.49.8.081](https://doi.org/10.5483/BMBRep.2016.49.8.081). PMID: 27418283. PMCID: PMC5070729.
250. Leineweber C., Müller E., Marschang R. E. Blood reference intervals for rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) from routine diagnostic samples. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere / Heimtiere*. 2018. Vol. 46, No. 6. P. 393–398. DOI: [10.1055/s-0038-1677403](https://doi.org/10.1055/s-0038-1677403). PMID: 30658366.
251. Leite S. M., Santos E. M. G. S., Almeida M. R., Oliva N., Stevanato G. G., Gasque J. P. N., Ribeiro L. B., Castilha L. D. Digestive physiology of rabbits in the pre- and post-weaning phases. *Acta Scientiarum. Animal Sciences*. 2024. Vol. 46, No. 1. e70031. DOI: [10.4025/actascianimsci.v46i1.70031](https://doi.org/10.4025/actascianimsci.v46i1.70031).
252. Lesyk Y. V., Dychok-Niedzielska A. Z., Boiko O. V., Honchar O. F., Bashchenko M. I., Kovalchuk I. I., Gutyj B. V. Hematological and biochemical parameters and resistance of the organism rabbits for feeding sulfur compounds. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2022. Vol. 13. No. 1 P. 60–66. DOI: [10.15421/022208](https://doi.org/10.15421/022208)
253. Lesyk Ya., Dychok-Nidzelska A., Boiko O., Bachenko M., Honchar O. Reproductive ability of doe-rabbits and growth and preservation of the offspring by feeding sulfur compounds. *Scientific Horizons*. 2021. Vol. 24, No. 8. P. 9–14. DOI: [10.48077/scihor.24\(8\).2021.9-14](https://doi.org/10.48077/scihor.24(8).2021.9-14).
254. Li H., Wang F. Y. Research progress of rabbit heat stress. *Chinese Journal of Rabbit Raising*. 2004. Vol. 4. P. 28–30.
255. Li L. J., Ruan T., Lyu Y., Wu B. Y. Advances in effect of germanium or germanium compounds on animals — A review. *Journal of Biosciences and Medicines*. 2017. Vol. 5, No. 7. P. 56–73. DOI: [10.4236/jbm.2017.57006](https://doi.org/10.4236/jbm.2017.57006).

256. Li R., Li X., Huang T., Wang Y., Xue M., Sun S., Yan D., Song G., Sun G., Li M. Influence of cecotrophy on fat metabolism mediated by caecal microorganisms in New Zealand white rabbits. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*. 2020 March. Vol. 104, No. 2. P. 749–757. DOI: [10.1111/jpn.13309](https://doi.org/10.1111/jpn.13309). PMID: 31943422.
257. Li X., Li X., Bai G., Chen H., Deng Q., Liu Z., Zhang L., Liu G., Wang Z. Effects of non-esterified fatty acids on the gluconeogenesis in bovine hepatocytes. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2012. Vol. 359. P. 385–388. DOI: [10.1007/s11010-011-1032-x](https://doi.org/10.1007/s11010-011-1032-x). PMID: 21853273.
258. Liang Z. L., Chen F., Park S., Balasubramanian B., Liu W. C. Impacts of heat stress on rabbit immune function, endocrine, blood biochemical changes, antioxidant capacity and production performance, and the potential mitigation strategies of nutritional intervention. *Frontiers in Veterinary Science*. 2022 May 26. Vol. 9. Article 906084. DOI: [10.3389/fvets.2022.906084](https://doi.org/10.3389/fvets.2022.906084). PMID: 35720853. PMCID: PMC9201964.
259. Liao C., Carlson B. A., Paulson R. F., Prabhu K. S. The intricate role of selenium and selenoproteins in erythropoiesis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2018 November 1. Vol. 127. P. 165–171. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.578](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.578). PMID: 29719207. PMCID: PMC6168382.
260. Liu H., Bai M., Xu K., Zhou J., Zhang X., Yu R., Huang R., Yin Y. Effects of different concentrations of coated nano zinc oxide material on fecal bacterial composition and intestinal barrier in weaned piglets. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2021. Vol. 101, No. 2. P. 735–745. DOI: [10.1002/jsfa.10686](https://doi.org/10.1002/jsfa.10686). PMID: 32706118.
261. Liu H., Wang S., Wang J., Guo X., Song Y., Fu K., Gao Z., Liu D., He W., Yang L.-L. Energy metabolism in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2025. Vol. 10. Article 69. DOI: [10.1038/s41392-025-02141-x](https://doi.org/10.1038/s41392-025-02141-x). PMID:39966374 PMCID: PMC11836267.
262. Liu H., Zhang B., Li F., Liu L., Yang T., Zhang H., Li F. Effects of heat stress on growth performance, carcass traits, serum metabolism, and intestinal microflora of

- meat rabbits. *Frontiers in Microbiology*. 2022. Vol. 13. Article 998095. DOI: [10.3389/fmicb.2022.998095](https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.998095). PMID: 36519173. PMCID: PMC9743647.
263. Liu M.-J., Bao S., Gálvez-Peralta M., Pyle C. J., Rudawsky A. C., Pavlovicz R. E., Killilea D. W., Li C., Nebert D. W., Wewers M. D., Knoell D. L. ZIP8 regulates host defense through zinc-mediated inhibition of NF- $\kappa$ B. *Cell Reports*. 2013. Vol. 3, No. 2. P. 386–400. DOI: [10.1016/j.celrep.2013.01.009](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.01.009). PMID: 23403290. PMCID: PMC3615478.
264. Liu Y., Yang Z., Zhou X., Li Z., Hideki N. Diacylglycerol kinases and its role in lipid metabolism and related diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25, No. 23. Article 13207. DOI: [10.3390/ijms252313207](https://doi.org/10.3390/ijms252313207). PMID: 39684917. PMCID: PMC11643042.
265. Liu Y., Yin S., He Y., Tang J., Pu J., Jia G., Liu G., Tian G., Chen X., Cai J., Kang B., Che L., Zhao H. Hydroxy-selenomethionine mitigated chronic heat stress-induced porcine splenic damage via activation of Nrf2/Keap1 signal and suppression of NF $\kappa$ b and STAT signal. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 March 30. Vol. 24, No. 7. Article 6461. DOI: [10.3390/ijms24076461](https://doi.org/10.3390/ijms24076461). PMID: 37047433. PMCID: PMC10094443.
266. Lönnerdal B. Immunological considerations of breast milk. *Nutrition and immunology: principles and practices* / M. E. Gerswhin, J. B. German, C. L. Keen, eds. Totowa (USA) : Humana press, 2000. P. 171–179. DOI: [10.1007/978-1-59259-709-3\\_14](https://doi.org/10.1007/978-1-59259-709-3_14).
267. Loréal O., Cavey T., Bardou-Jacquet E., Guggenbuhl P., Ropert M., Brissot P. Iron, hepcidin, and the metal connection. *Frontiers in Pharmacology*. 2014 June 4. Vol. 5. Article 128. DOI: [10.3389/fphar.2014.00128](https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00128). PMID: 24926268. PMCID: PMC4045255.
268. Lovio-Fragoso J. P., de Jesús-Campos D., López-Elías J. A., Medina-Juárez L. Á., Fimbres-Olivarría D., Hayano-Kanashiro C. Biochemical and molecular aspects of phosphorus limitation in diatoms and their relationship with biomolecule accumulation. *Biology*. 2021. Vol. 10, No. 7. Article 565. DOI: [10.3390/biology10070565](https://doi.org/10.3390/biology10070565). PMID: 34206287. PMCID: PMC8301168.

269. Loyau T., Bedrani L., Berri C., Métayer-Coustard S., Praud C., Coustham V., Mignon-Grasteau S., Duclos M. J., Tesseraud S., Rideau N., Hennequet-Antier C., Everaert N., Yahav S., Collin A. Cyclic variations in incubation conditions induce adaptive responses to later heat exposure in chickens: A review. *Animal*. 2015. Vol. 9, No. 1. P. 76–85. DOI: [10.1017/S1751731114001931](https://doi.org/10.1017/S1751731114001931). PMID: 25118598.
270. Lubos E., Loscalzo J., Handy D. E. Glutathione peroxidase-1 in health and disease: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2011. Vol. 15, No. 7. P. 1957–1997. DOI: [10.1089/ars.2010.3586](https://doi.org/10.1089/ars.2010.3586). PMID: 21087145. PMCID: PMC3159114.
271. Luo J., Yang H., Song B.-L. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2020. Vol. 21. P. 225–245. DOI: [10.1038/s41580-019-0190-7](https://doi.org/10.1038/s41580-019-0190-7). PMID: 31848472.
272. Luo X., Sun J., Kong D., Lei Y., Gong F., Zhang T., Shen Z., Wang K., Luo H., Xu Y. The role of germanium in diseases: exploring its important biological effects. *Journal of Translational Medicine*. 2023. Vol. 21. Article 795. DOI: [10.1186/s12967-023-04643-0](https://doi.org/10.1186/s12967-023-04643-0). PMID: 37940963. PMCID: PMC10634018.
273. Luo X., Sun J., Kong D., Lei Y., Gong F., Zhang T., Shen Z., Wang K., Luo H. The role of germanium in diseases: exploring its important biological effects. *J Transl Med*. 2023. Vol. 21. Article 795. DOI: [10.1186/s12967-023-04643-0](https://doi.org/10.1186/s12967-023-04643-0)
274. Ma C., Haiying M., Li K. Research progress of Nrf2/ARE pathway and body's antioxidant mechanism. *Journal of Jilin University (Medical Edition)*. 2011. Vol. 37, No. 1. P. 187–190. DOI: [10.13481/j.1671-587x.2011.01.001](https://doi.org/10.13481/j.1671-587x.2011.01.001).
275. Maan M., Peters J. M., Dutta M., Patterson A. D. Lipid metabolism and lipophagy in cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2018 October 7. Vol. 504, No. 3. P. 582–589. DOI: [10.1016/j.bbrc.2018.02.097](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.02.097). PMID: 29438712. PMCID: PMC6086774.
276. Mahmoud A. S., Sayed A. E. D. H., Mahmoud U. T., Mohammed A. A. A., Darwish M. H. A. Impact of zinc oxide nanoparticles on the behavior and stress indicators of African catfish (*Clarias gariepinus*) exposed to heat stress. *BMC*

- Veterinary Research*. 2024. Vol. 20. Article 474. DOI: [10.1186/s12917-024-04302-6](https://doi.org/10.1186/s12917-024-04302-6). PMID: 39420344. PMCID: PMC11484423.
277. Maiyo F., Singh M. Selenium nanoparticles: potential in cancer gene and drug delivery. *Nanomedicine*. 2017. Vol. 12, No. 9. P. 1075–1089. DOI: [10.2217/nmm-2017-0024](https://doi.org/10.2217/nmm-2017-0024). PMID: 28440710.
278. Marai I. F. M., Ayyat M. S., Abd El-Monem U. M. Growth performance and reproductive traits at first parity of New Zealand White female rabbits as affected by heat stress and its alleviation under Egyptian conditions. *Tropical Animal Health and Production*. 2021. Vol. 33, No. 6. P. 451–462. DOI: [10.1023/A:1012772311177](https://doi.org/10.1023/A:1012772311177). PMID: 11770200.
279. Marai I. F. M., Habeeb A. A. M., Gad A. E. Rabbit's productive, reproductive and physiological performance traits as affected by heat stress: A review. *Livestock Production Science*. 2002. Vol. 78, No. 2. P. 71–90. DOI: [10.1016/S0301-6226\(02\)00091-X](https://doi.org/10.1016/S0301-6226(02)00091-X).
280. Marai I. F. M., Haeeb A. A. M., Gad A. E. Biological functions in young pregnant rabbit does as affected by heat stress and lighting regime under subtropical conditions of Egypt. *Tropical and Subtropical Agroecosystems*. 2007. Vol. 7. P. 165–176. URL: <https://www.redalyc.org/pdf/939/93970303.pdf> (дата звернення: 26.09.2025).
281. Marai I. F. M., Haeeb A. A., Gad A. E. Growth performance traits and the physiological background of young doe rabbits as affected by climatic conditions and lighting regime, under sub-tropical conditions of Egypt. *Proceedings of The 8<sup>th</sup> World Rabbit Congress*, Puebla, Mexico, September 7–10, 2004. URL: <http://world-rabbit-science.com/WRSA-Proceedings/Congress-2004-Puebla/Papers/Reproduction/R-Marai.pdf> (дата звернення: 29.09.2025)
282. Marco-Jiménez F., García-Diego F. J., Vicente J. S. Effect of gestational and lactational exposure to heat stress on performance in rabbits. *World Rabbit Science*. 2017. Vol. 25, No. 1. P. 17–25. DOI: [10.4995/wrs.2017.5728](https://doi.org/10.4995/wrs.2017.5728).
283. Maret W. The function of zinc metallothionein: A link between cellular zinc and redox state. *The Journal of Nutrition*. 2000. Vol. 130, No. 5. P. 1455S–1458S. DOI: [10.1093/jn/130.5.1455S](https://doi.org/10.1093/jn/130.5.1455S). PMID: 10801959.

284. Maret W. Zinc biochemistry: From a single zinc enzyme to a key element of life. *Advances in Nutrition*. 2013. Vol. 4, No. 1. P. 82–91. DOI: [10.3945/an.112.003038](https://doi.org/10.3945/an.112.003038). PMID: 23319127. PMCID: PMC3648744.
285. Marongiu M. L., Pinna W., Moniello G., Attard G., Floris B. R. Rabbit meat production as affected by high temperatures: Preliminary results. *Abstracts of the "Giornate di Conigliicoltura ASIC". Italy, 30 September — 1 October 2005. World Rabbit Science*. 2006. Vol. 14, SP. P. 27–28.
286. Marquês J. T., Marinho H. S., de Almeida R. F. M. Sphingolipid hydroxylation in mammals, yeast and plants — an integrated view. *Progress in Lipid Research*. 2018. Vol. 71. P. 18–42. DOI:[10.1016/j.plipres.2018.05.001](https://doi.org/10.1016/j.plipres.2018.05.001). PMID: 29746894.
287. Marreiro D. D. N., Cruz K. J. N., Morais J. B. S., Beserra J. B., Severo J. S., De Oliveira A. R. S. Zinc and Oxidative Stress: Current Mechanisms. *Antioxidants*. 2017. Vol. 6, No. 2. Article 24. DOI: [10.3390/antiox6020024](https://doi.org/10.3390/antiox6020024). PMID: 28353636. PMCID: PMC5488004.
288. McDowell L. R. Minerals in animal and human nutrition. London : Academic, Press, 1992. P. 265–293.
289. Melillo A. Rabbit clinical pathology. *Journal of Exotic Pet Medicine*. 2007. Vol. 16, No. 3. P. 135–145. DOI: [10.1053/j.jepm.2007.06.002](https://doi.org/10.1053/j.jepm.2007.06.002). PMID: 32362792. PMCID: PMC7185592.
290. Mencarelli C., Martinez-Martinez P. Ceramide function in the brain: When a slight tilt is enough. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2013. Vol. 70, No. 2. P. 181–203. DOI: [10.1007/s00018-012-1038-x](https://doi.org/10.1007/s00018-012-1038-x). PMID: 22729185. PMCID: PMC3535405.
291. Meng H., Leong W., Leong K. W., Chen C., Zhao Y. Walking the line: The fate of nanomaterials at biological barriers. *Biomaterials*. 2018. Vol. 174. P. 41–53. DOI: [10.1016/j.biomaterials.2018.04.056](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.04.056). PMID: 29778981. PMCID: PMC5984195.
292. Michalak I., Dziergowska K., Alagawany M., Farag M. R., El-Shall N. A., Tuli H. S., Emran T. B., Dhama K. The effect of metal-containing nanoparticles on the health, performance and production of livestock animals and poultry. *Veterinary Quarterly*. 2022. Vol. 9, No. 1. P. 68–94. DOI: [10.1080/01652176.2022.2073399](https://doi.org/10.1080/01652176.2022.2073399). PMID: 35491930. PMCID: PMC9126591.

293. Michelis R., Sela S., Zeitun T., Geron R., Kristal B. Unexpected normal colloid osmotic pressure in clinical states with low serum albumin. *PLoS One*. 2016. Vol 11, No. 7. Article e0159839. DOI: [10.1371/journal.pone.0159839](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159839). PMID: 27453993. PMCID: PMC4959682.
294. Mocchegiani E., Muzzioli M., Giacconi R. Zinc and immunoresistance to infections in ageing: New biological tools. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2000. Vol. 21, No. 6. P. 205–208. DOI: [10.1016/S0165-6147\(00\)01476-0](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(00)01476-0). PMID: 10838605.
295. Moman R. N., Gupta N., Varacallo M. A. Physiology, Albumin. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. PMID: 29083605. [URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459198](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459198) (дата звернення: 29.09.2025)
296. Momb B. A., Patino E., Akchurin O. M., Miller M. S. Iron supplementation improves skeletal muscle contractile properties in mice with CKD. *Kidney360*. 2022 March 25. Vol. 3, No. 5. P. 843–858. DOI: [10.34067/KID.0004412021](https://doi.org/10.34067/KID.0004412021). PMID: 36128477. PMCID: PMC9438424.
297. Munie S., Pintavorn P. Erythropoietin-resistant anemia secondary to zinc-induced hypocupremia in a hemodialysis patient. *Case Reports in Nephrology and Dialysis*. 2021 July 1. Vol. 11, No. 2. P. 167–175. DOI: [10.1159/000512612](https://doi.org/10.1159/000512612). PMID: 34327219. PMCID: PMC8299384.
298. Nandi A., Yan L.-J., Jana C. K., Das N. Role of catalase in oxidative stress- and age-associated degenerative diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019 November 11. Vol. 2019. Article 9613090. DOI: [10.1155/2019/9613090](https://doi.org/10.1155/2019/9613090). PMID: 31827713. PMCID: PMC6885225.
299. Narayanankutty A., Job J. T., Narayanankutty V. Glutathione, an antioxidant tripeptide: Dual roles in carcinogenesis and chemoprevention. *Current Protein & Peptide Science*. 2019. Vol. 20, No. 9. P. 907–917. DOI: [10.2174/1389203720666190206130003](https://doi.org/10.2174/1389203720666190206130003). PMID: 30727890.
300. Narváez-Rivas M., León-Camacho M. Fats: Classification and Analysis. *Encyclopedia of Food and Health*: a reference book / Caballero B., Finglas P. M., Toldrá F., eds. Academic Press, 2016. P. 596–603. DOI: [10.1016/B978-0-12-384947-2.00274-9](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384947-2.00274-9).

301. National Research Council. 2005. *Mineral Tolerance of Animals: Second Revised Edition, 2005*. Washington, DC: The National Academies Press. DOI: 10.17226/11309.
302. Ngo V., Duennwald M. L. Nrf2 and oxidative stress: A general overview of mechanisms and implications in human disease. *Antioxidants*. 2022. Vol. 11, No. 12. Article 2345. DOI: [10.3390/antiox11122345](https://doi.org/10.3390/antiox11122345). PMID: 36552553. PMCID: PMC9774434.
303. Nguyen T., Sherratt P. J., Pickett C. B. Regulatory mechanisms controlling gene expression mediated by the antioxidant response element. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2003. Vol. 43. P. 233–260. DOI: [10.1146/annurev.pharmtox.43.100901.140229](https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.43.100901.140229). PMID: 12359864.
304. Ninomiya H. The vascular bed in the rabbit ear: Microangiography and scanning electron microscopy of the vascular corrosion casts. *Anatomia, Histologia, Embryologia*. 2000. Vol. 29, No. 5. P. 301–305. DOI: [10.1046/j.1439-0264.2000.00280.x](https://doi.org/10.1046/j.1439-0264.2000.00280.x). PMID: 11103520.
305. Nischemenko N., Kaplunenko V., Emelianenko A. Embryonic development of quails in the incubating eggs processing solution aquachelate germany. *Scientific Bulletin of the Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnology named after S. Z. Gzhytsky. Series : Veterinary Sciences*. 2014. Vol. 16, No. 2/2. P. 258–264.
306. Nuñez Villota J., Miñana G., Bodí V., Núñez E., Sanchis J., Husser O., Llàcer A. Low lymphocyte count and cardiovascular diseases. *Current Medicinal Chemistry*. 2011. Vol. 18, No. 21. P. 3226–3233. DOI: [10.2174/092986711796391633](https://doi.org/10.2174/092986711796391633). PMID: 21671854.
307. Nutritional Guidelines for Feeding Pet Rabbits. *FEDIAF Nutritional Guidelines*. 2024 November. URL: [https://europeanpetfood.org/wp-content/uploads/2024/11/FEDIAF-Nutritional-Guidelines-for-Feeding-Pet-Rabbits\\_NEW.pdf](https://europeanpetfood.org/wp-content/uploads/2024/11/FEDIAF-Nutritional-Guidelines-for-Feeding-Pet-Rabbits_NEW.pdf) (дата звернення: 01.10.2025)
308. Nývltová E., Dietz J. V., Seravalli J., Khalimonchuk O., Barrientos A. Coordination of metal center biogenesis in human cytochrome *c* oxidase. *Nature Communications*.

2022. Vol. 13. Article 3615. DOI: [10.1038/s41467-022-31413-1](https://doi.org/10.1038/s41467-022-31413-1). PMID: 35750769. PMCID: PMC9232578.
309. Odunayo A. Albumin and colloid osmotic pressure. *Monitoring and Intervention for the Critically Ill Small Animal: The Rule of 20* / Kirby R., Linklater A., eds. John Wiley & Sons, 2017. Print ISBN 9781118900833. Online ISBN 9781118923870 DOI: [10.1002/9781118923870.ch4](https://doi.org/10.1002/9781118923870.ch4).
310. Ogbuewu I. P., Mbajorgu C. A. Potentials of dietary zinc supplementation in improving growth performance, health status, and meat quality of broiler chickens. *Biological Trace Element Research*. 2023. Vol. 201. P. 1418–1431. DOI: [10.1007/s12011-022-03223-5](https://doi.org/10.1007/s12011-022-03223-5). PMID: 35368228.
311. Oh C., Li M., Kim E.-H., Park J. S., Lee J.-C., Ham S. W. ChemInform abstract: Antioxidant and radical scavenging activities of ascorbic acid derivatives conjugated with organogermanium. *Cheminform*. 2011. Vol. 42, No. 16. P. 3513–3514. DOI: [10.1002/chin.201116213](https://doi.org/10.1002/chin.201116213).
312. Oladimeji A. M., Johnson T. G., Metwally K., Farghly M., Mahrose K. M. Environmental heat stress in rabbits: Implications and ameliorations. *International Journal of Biometeorology*. 2022. Vol. 66, No. 1. P. 1–11. DOI: [10.1007/s00484-021-02191-0](https://doi.org/10.1007/s00484-021-02191-0). PMID: 34518931.
313. Oropeza-Moe M., Wisløff H., Bernhoft A. Selenium deficiency associated porcine and human cardiomyopathies. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2015. Vol. 31. P. 148–156. DOI: [10.1016/j.jtemb.2014.09.011](https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.09.011). PMID: 25456335.
314. Orth M., Bellosta S. Cholesterol: Its regulation and role in central nervous system disorders. *Cholesterol*. 2012. Vol. 2012. Article 292598. DOI: [10.1155/2012/292598](https://doi.org/10.1155/2012/292598). PMID: 23119149. PMCID: PMC3483652.
315. Özcelik D., Nazıroglu M., Tunçdemir M., Çelik Ö., Öztürk M., Flores-Arce M. F. Zinc supplementation attenuates metallothionein and oxidative stress changes in kidney of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biological Trace Element Research*. 2012. Vol. 150. P. 342–349. DOI: [10.1007/s12011-012-9508-4](https://doi.org/10.1007/s12011-012-9508-4). PMID: 23054862.
316. Ozogul Y., Karsli G. T., Durmuş M., Yazgan H., Oztop H. M., McClements D. J., Ozogul F. Recent developments in industrial applications of nanoemulsions.

*Advances in Colloid and Interface Science*. 2022. Vol. 304. Article 102685. DOI: [10.1016/j.cis.2022.102685](https://doi.org/10.1016/j.cis.2022.102685). PMID: 35504214.

317. Pajtaš M., Bíro D., Horniaková E., Beňuška N. M., Šimko M., Juráček M. Výživa a kŕmenie zvierat. Nitra : Slovenská poľnohospodárska univerzita, 2009. 150 p. ISBN 978-80-552-0185-6.
318. Pei J., Pan X., Wei G., Hua Y. Research progress of glutathione peroxidase family (GPX) in redoxidation. *Frontiers in Pharmacology*. 2023 March 2. Vol. 14. Article 1147414. DOI: [10.3389/fphar.2023.1147414](https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1147414). PMID: 36937839. PMCID: PMC10017475.
319. Peng D., Zhang J., Liu Q., and Taylor E. W. Size effect of elemental selenium nanoparticles (Nano-Se) at supranutritional levels on selenium accumulation and glutathione S-transferase activity. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2007. Vol. 101. No. 10. P. 1457–1463. DOI: [10.1016/j.jinorgbio.2007.06.021](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2007.06.021). PMID: 17664013.
320. Peng-Winkler Y., Büttgenbach A., Rink L., Wessels I. Zinc supplementation prior to heat shock enhances HSP70 synthesis through HSF1 phosphorylation at serine 326 in human peripheral mononuclear cells. *Food & Function*. 2022 August 30. Vol. 13, No. 17. P. 9143–9152. DOI: [10.1039/D2FO01406H](https://doi.org/10.1039/D2FO01406H). PMID: 35959699.
321. Piršljín J., Milinković Tur S., Beer Ljubić B., Zdelar-Tuk M., Poljičak-Milas N. Influence of organic selenium food supplements on age-related changes on antioxidant system in thigh muscle of broiler chicken. *15<sup>th</sup> European Symposium on Poultry Nutrition*, Worlds Poultry Science Association, Hungary, 2005. P. 539–541 URL: <https://www.cabi.org/Uploads/animal-science/worlds-poultry-science-association/WPSA-hungary-2005/539-541Pirslyn.pdf> (дата звернення: 02.10.2025)
322. Prasad A. S., Bao B. Molecular mechanisms of Zinc as a pro-antioxidant mediator: Clinical therapeutic implications. *Antioxidants*. 2019. Vol. 8, No. 6. Article 164. DOI: [10.3390/antiox8060164](https://doi.org/10.3390/antiox8060164). PMID: 31174269. PMCID: PMC6617024.
323. Prasad A. S. Zinc is an antioxidant and anti-inflammatory agent: its role in human health. *Frontiers in Nutrition*. 2014. Vol. 1. Article 14. DOI: [10.3389/fnut.2014.00014](https://doi.org/10.3389/fnut.2014.00014). PMID: 25988117. PMCID: PMC4429650.

324. Prasad K. S., Patel H., Patel T., Patel K., Selvaraj K. Biosynthesis of Se nanoparticles and its effect on UV-induced DNA damage. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2013. Vol. 103. P. 261–266. DOI: [10.1016/j.colsurfb.2012.10.029](https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.10.029). PMID: 23201746.
325. Pundir C. S. Enzyme nanoparticles. Preparation, characterisation, properties and applications. Elsevier, 2015. 69 p. ISBN 978-0-323-38913-6. DOI: [10.1016/C2014-0-03909-3](https://doi.org/10.1016/C2014-0-03909-3).
326. Qadeer A., Khan A., Khan N. M., Wajid A., Ullah K., Skalickova S., Chilala P., Slama P., Horky P., Alqahtani M. S., Alreshidi M. A. Use of nanotechnology-based nanomaterial as a substitute for antibiotics in monogastric animals. *Heliyon*. 2024. Vol. 10, No. 11. Article e31728. DOI: [10.1016/j.heliyon.2024.e31728](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e31728). PMID: 38845989. PMCID: PMC11153202.
327. Qazi I. H., Angel C., Yang H., Zoidis E., Pan B., Wu Z., Ming Z., Zeng C.-J., Meng Q., Han H., Zhou G. Role of selenium and selenoproteins in male reproductive function: A Review of past and present evidences. *Antioxidants*. 2019. Vol. 8, No. 8. Article 268. DOI: [10.3390/antiox8080268](https://doi.org/10.3390/antiox8080268). PMID: 31382427. PMCID: PMC6719970.
328. Qi Y., Li X., Guo S., He F., Liu R. Insights into the potential toxicity of Zn(II) to catalase and their binding mechanisms. *Journal of Molecular Liquids*. 2024. Vol. 394. Article 123760. DOI: [10.1016/j.molliq.2023.123760](https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.123760).
329. Qiao Y., Liang X., Yan Y., Lu Y., Zhang D., Yao W., Wu W., Yan Z. Identification of exosomal miRNAs in rats with pulmonary neutrophilic inflammation induced by zinc oxide nanoparticles. *Frontiers in Physiology*. 2018 March 13. Vol. 9. Article 217. DOI: [10.3389/fphys.2018.00217](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00217). PMID: 29593572. PMCID: PMC5859358.
330. Qin S., Chen F., Zhao F., Jin T., Ma J.. Effects of nano-selenium on blood biochemistry, liver antioxidant activity and GPx-1 mRNA expression in rabbits. *Proceedings of the 2016 International Conference on Biomedical and Biological Engineering, Delhi, 2016. Advances in Biological Sciences Research*. 2016. P. 166–171. DOI: [10.2991/bbe-16.2016.28](https://doi.org/10.2991/bbe-16.2016.28).

331. Qu J. The biological functions of germanium and its application in the poultry industry. *Feed in China*. 2006. Vol. 9. P. 20–26.
332. Quaye I. K. Extracellular hemoglobin: the case of a friend turned foe. *Frontiers in Physiology*. 2015. Vol. 6. Article 96. DOI: [10.3389/fphys.2015.00096](https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00096). PMID: 25941490. PMCID: PMC4403290.
333. Rad E. Y., Falahi E., Saboori S., Asbaghi O., Birjandi M., Hesami S., Aghayan M. Effect of selenium supplementation on lipid profile levels: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Obesity Medicine*. 2019. Vol. 15. Article 100113. DOI: [10.1016/j.obmed.2019.100113](https://doi.org/10.1016/j.obmed.2019.100113).
334. Raeeszadeh M., Shokrollahi B., Akbari A. Superior effect of broccoli methanolic extract on control of oxidative damage of sperm cryopreservation and reproductive performance in rats: A comparison with vitamin C and E antioxidant. *Theriogenology*. 2022. Vol. 181. P. 50–58. DOI: [10.1016/j.theriogenology.2022.01.010](https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2022.01.010). PMID: 35063921.
335. Rahman H. U., Qureshi M. S., Khan R. U. Influence of dietary zinc on semen traits and seminal plasma antioxidant enzymes and trace minerals of beetal bucks. *Reproduction in Domestic Animals*. 2014. Vol. 49, No. 6. P. 1004–1007. DOI: [10.1111/rda.12422](https://doi.org/10.1111/rda.12422). PMID: 25263460.
336. Rajendran D. Application of nano minerals in animal production system. *Research Journal of Biotechnology*. 2013. Vol. 8, No. 3. P. 1–3. URL: [https://www.researchgate.net/publication/236248725\\_Application\\_of\\_Nano\\_Mineral\\_s\\_in\\_Animal\\_Production\\_System](https://www.researchgate.net/publication/236248725_Application_of_Nano_Mineral_s_in_Animal_Production_System) (дата звернення: 29.09.2025)
337. Ranasinghe P., Wathurapatha W. S., Ishara M. H., Jayawardana R., Galappatthy P., Katulanda P., Constantine G. R. Effects of Zinc supplementation on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition & Metabolism*. 2015 August 4. Vol. 12. Article 26. DOI: [10.1186/s12986-015-0023-4](https://doi.org/10.1186/s12986-015-0023-4). PMID: 26244049. PMCID: PMC4523910.
338. Rashid M. T., Liu K., Ning M., Ullah K., Wali A., Jatoi M. A., Muzaffar N. Enhanced antioxidant activity of selenium-enriched brown rice protein against oxidative stress in mammalian erythrocytes under various cooking conditions.

*Journal of Agriculture and Food Research*. 2024. Vol. 18. Article 101520. DOI: [10.1016/j.jafr.2024.101520](https://doi.org/10.1016/j.jafr.2024.101520).

339. Rayman M. P. Selenium and human health. *Lancet*. 2012. Vol. 379, No. 9822. P. 1256–1268. DOI: [10.1016/S0140-6736\(11\)61452-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61452-9). PMID: 22381456.
340. Reddy P. R. K., Yaraswini D., Reddy P. P. R., Zeineldin M., Adegbeye M. J., Hyder I. Applications, challenges, and strategies in the use of nanoparticles as feed additives in equine nutrition. *Veterinary World*. 2020. Vol 13, No. 8. P. 1685–1696. DOI: [10.14202/vetworld.2020.1685-1696](https://doi.org/10.14202/vetworld.2020.1685-1696). PMID: 33061246. PMCID: PMC7522939.
341. Reece W. O. Dukes — fisiologia dos animais domésticos : 13<sup>th</sup> ed. Rio de Janeiro : Roca, 2017. 1594 p.
342. Refaie A. M., Ghazal M. N., Easa F. M., Barakat S. A., Morsy W. A., Younan G. E, Eisa W. H. Nano-copper as a new growth promoter in the diet of growing New Zealand White rabbits. *Egyptian Journal of Rabbit Science*. 2015. Vol. 25, No. 1. P. 39–57. DOI: [10.21608/ejrs.2015.46697](https://doi.org/10.21608/ejrs.2015.46697).
343. Ren J., Lin J., Yu L., Yan M. Lysophosphatidylcholine: Potential target for the treatment of chronic pain. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, No. 15. Article 8274. DOI: [10.3390/ijms23158274](https://doi.org/10.3390/ijms23158274). PMID: 35955410. PMCID: PMC9368269.
344. Ridgway N. D., McLeod R. S., eds. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*. Elsevier, 2008. 600 p. ISBN 978-0-444-63438-2. DOI: [10.1016/C2013-0-18457-7](https://doi.org/10.1016/C2013-0-18457-7).
345. Rink L., Haase H. Zinc homeostasis and immunity. *Trends in Immunology*. 2007. Vol. 28, No. 1. P. 1–4. DOI: [10.1016/j.it.2006.11.005](https://doi.org/10.1016/j.it.2006.11.005). PMID: 17126599.
346. Robach P., Cairo G., Gelfi C., Bernuzzi F., Pilegaard H., Viganò A., Santambrogio P., Cerretelli P., Calbet J. A. L., Moutereau S., Lundby C. Strong iron demand during hypoxia-induced erythropoiesis is associated with down-regulation of iron-related proteins and myoglobin in human skeletal muscle. *Blood*. 2007. Vol. 109, No. 11. P. 4724–4731. DOI: [10.1182/blood-2006-08-040006](https://doi.org/10.1182/blood-2006-08-040006). PMID: 17311997.

347. Robertshaw D. Temperature regulation and thermal environment. *Dukes' Physiology of Domestic Animals* : 12<sup>th</sup> ed. / Reece W. O., ed. Ithaca (NY), Cornell University Press, 2004. P. 962–974.  
URL:[https://books.google.com.ua/books/about/Dukes\\_Physiology\\_of\\_Domestic\\_Animals.html?id=qAwoAQAAMAAJ&redir\\_esc=y](https://books.google.com.ua/books/about/Dukes_Physiology_of_Domestic_Animals.html?id=qAwoAQAAMAAJ&redir_esc=y) (дата звернення: 02.10.2025)
348. Rockenfeller P., Koska M., Pietrocola F., Minois N., Knittelfelder O., Sica V., Franz J., Carmona-Gutierrez D., Kroemer G., Madeo F. Phosphatidylethanolamine positively regulates autophagy and longevity. *Cell Death & Differentiation*. 2015. Vol. 22. P. 499–508. DOI: [10.1038/cdd.2014.219](https://doi.org/10.1038/cdd.2014.219). PMID: 25571976. PMCID: PMC4326582.
349. Rosi N. L., Mirkin C. A. Nanostructures in biodiagnostics. *Chemical Reviews*. 2005. Vol. 105, No. 4. P. 1547–1562. DOI: [10.1021/cr030067f](https://doi.org/10.1021/cr030067f). PMID: 15826019.
350. Sabés-Alsina M., Tallo-Parra O., Mogas M. T., Morrell J. M., Lopez-Bejar M. Heat stress has an effect on motility and metabolic activity of rabbit spermatozoa. *Animal Reproduction Science*. 2016. Vol. 173. P. 18–23. DOI: [10.1016/j.anireprosci.2016.08.004](https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2016.08.004). PMID: 27530369.
351. Sakaguchi E. Digestive strategies of small hindgut fermenters. *Animal Science Journal*. 2015. Vol. 74, No. 5. P. 327–337. DOI: [10.1046/j.1344-3941.2003.00124.x](https://doi.org/10.1046/j.1344-3941.2003.00124.x).
352. Sallam A. E., Mansour A. T., Alsaqufi A., Salem M., El-Feky M. Growth performance, anti-oxidative status, innate immunity, and ammonia stress resistance of *Siganus rivulatus* fed diet supplemented with zinc and zinc nanoparticles. *Aquaculture Reports*. 2020. Vol. 18. Article 100410. DOI: [10.1016/j.aqrep.2020.100410](https://doi.org/10.1016/j.aqrep.2020.100410).
353. Sanai T., Okuda S., Onoyama K., Oochi N., Takaichi S., Mizuhira V., Fujishima M. Chronic tubulointerstitial changes induced by germanium dioxide in comparison with carboxyethylgermanium sesquioxide. *Kidney International*. 1991 November. Vol. 40, No. 5. P. 882–890. DOI: [10.1038/ki.1991.289](https://doi.org/10.1038/ki.1991.289). PMID: 1762293.
354. Saptarshi S. R., Feltis B. N., Wright P. F., Lopata L. A. Investigating the immunomodulatory nature of zinc oxide nanoparticles at sub-cytotoxic levels *in vitro* and after intranasal instillation *in vivo*. *Journal of Nanobiotechnology*. 2015. Vol 13.

- Article 6. DOI: [10.1186/s12951-015-0067-7](https://doi.org/10.1186/s12951-015-0067-7). PMID: 25645871. PMCID: PMC4324663.
355. Schieber M., Chandel N. S. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Current Biology*. 2014. Vol. 24, No. 10. P. R453–R462. DOI: [10.1016/j.cub.2014.03.034](https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.03.034). PMID: 24845678. PMCID: PMC4055301.
356. Schinoni M. I. Fisiologia hepática. *Gazeta Médica da Bahia*. 2006. Vol. 76, suppl. 1. P. S5–S9. URL: <https://gmbahia.ufba.br/index.php/gmbahia/article/viewFile/305/296> (дата звернення: 26.09.2025).
357. Scott A., Vadalasetty K. P., Chwalibog A., Sawosz E. Copper nanoparticles as an alternative feed additive in poultry diet: a review. *Nanotechnology Reviews*. 2018. Vol. 7, No. 1. P. 69–93. DOI: [10.1515/ntrev-2017-0159](https://doi.org/10.1515/ntrev-2017-0159).
358. Seale L. A., Torres D. J., Berry M. J., Pitts M. W. A role for selenium-dependent GPX1 in SARS-CoV-2 virulence. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2020. Vol. 112, No. 2. P. 447–448. DOI: [10.1093/ajcn/nqaa177](https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa177). PMID: 32592394. PMCID: PMC7337667.
359. Selim N. A., Radwan N. L., Youssef F., Salah E. T. A., Abo Elwafa S. Effect of inclusion inorganic, organic or nano selenium forms in broiler diets on: 2-physiological, immunological and toxicity statuses of broiler chicks. *International Journal of Poultry Science*. 2015. Vol. 14, No. 3. P. 144–155. DOI: [10.3923/ijps.2015.144.155](https://doi.org/10.3923/ijps.2015.144.155).
360. Sessa L., Nardiello A. M., Santoro J., Concilio S., Piotto S. Hydroxylated fatty acids: The role of the sphingomyelin synthase and the origin of selectivity. *Membranes*. 2021. Vol. 11, No. 10. Article 787. DOI: [10.3390/membranes11100787](https://doi.org/10.3390/membranes11100787). PMID: 34677553. PMCID: PMC8539438.
361. Sethy K., Dass R. S., Garg A. K., Sahu S., Gogoi S. Effect of different selenium sources (Selenium yeast and Sodium selenite) on haematology, blood chemistry and thyroid hormones in male goats (*Capra hircus*). *Indian Journal of Animal Research*. 2015. Vol. 49, No. 6. P. 788–792. DOI: [10.18805/ijar.7040](https://doi.org/10.18805/ijar.7040).
362. Shafi B. U. D., Kumar R., Jadhav S. E., Kar J. Effect of zinc nanoparticles on milk yield, milk composition and somatic cell count in early-lactating barbari does.

- Biological Trace Element Research*. 2020. Vol. 196. P. 96–102. DOI: [10.1007/s12011-019-01900-6](https://doi.org/10.1007/s12011-019-01900-6). PMID: 31595398.
363. Shahidin, Wang Y., Wu Y., Chen T., Wu X., Yuan W., Zhu Q., Wang X., Zi C. Selenium and selenoproteins: Mechanisms, health functions, and emerging applications. *Molecules*. 2025. Vol. 30, No. 3. Article 437. DOI: [10.3390/molecules30030437](https://doi.org/10.3390/molecules30030437). PMID: 39942544. PMCID: PMC11820089.
364. Sharaf A. K., El-Darawany A. A., Nasr A. S., Habeeb A. A. M. Alleviation the negative effects of summer heat stress by adding selenium with vitamin E or AD3E vitamins mixture in drinking water of female rabbits. *Biological Rhythm Research*. 2021. Vol. 52, No. 4. P. 535–548. DOI: [10.1080/09291016.2019.1613796](https://doi.org/10.1080/09291016.2019.1613796).
365. Sheiha A. M., Abdelnour S. A., Abd El-Hack M. E., Khafaga A. F., Metwally K. A., Ajarem J. S., Maodaa S. N., Allam A. A., El-Saadony M. T. Effects of dietary biological or chemical-synthesized nano-selenium supplementation on growing rabbits exposed to thermal stress. *Animals*. 2020. Vol. 10, No. 3. Article 430. DOI: [10.3390/ani10030430](https://doi.org/10.3390/ani10030430). PMID: 32143370. PMCID: PMC7142898.
366. Shi L., Song R., Yao X., Ren Y. Effects of selenium on the proliferation, apoptosis and testosterone production of sheep Leydig cells *in vitro*. *Theriogenology*. 2017 April 15. Vol. 93. P. 24–32. DOI: [10.1016/j.theriogenology.2017.01.022](https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.01.022). PMID: 28257863.
367. Shrimali R. K., Irons R. D., Carlson B. A., Sano Y., Gladyshev V. N., Park J. M., Hatfield D. L. Selenoproteins mediate T cell immunity through an antioxidant mechanism. *Journal of Biological Chemistry*. 2008. Vol. 283, No. 29. P. 20181–20185. DOI: [10.1074/jbc.M802559200](https://doi.org/10.1074/jbc.M802559200). PMID: 18487203. PMCID: PMC2459287.
368. Skrajnowska D., Bobrowska-Korczak B. Role of zinc in immune system and anti-cancer defense mechanisms. *Nutrients*. 2019. Vol. 11, No. 10. Article 2273. DOI: [10.3390/nu11102273](https://doi.org/10.3390/nu11102273). PMID: 31546724. PMCID: PMC6835436.
369. Sloup V., Jankovská I., Nechybová S., Peřinková P., Langrova I. Zinc in the animal organism: A Review. *Scientia Agriculturae Bohemica*. 2017. Vol. 48, No. 1 P. 13–21. DOI: [10.1515/sab-2017-0003](https://doi.org/10.1515/sab-2017-0003).

370. Smith M. V. Rabbit medicine : 2<sup>nd</sup> ed. Toronto, CA : Elsevier, 2013. DOI: [10.1016/C2011-0-05821-0](https://doi.org/10.1016/C2011-0-05821-0). ISBN 978-0-7020-4979-8
371. Sohn J., Couto M. A. Anatomy, Physiology, and Behavior. *The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents* / Suckow M. A., Stevens K. A., Wilson R. P., eds. Academic Press, 2012. P. 195–215. ISBN 9780123809209. DOI: [10.1016/B978-0-12-380920-9.00008-0](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-380920-9.00008-0).
372. Sri Sindhura K., Selvam P. P., Prasad T. N. V., Hussain O. M. Synthesis, characterization and evaluation of effect of phyto-genic zinc nanoparticles on soil exo-enzymes. *Applied Nanoscience*. 2014. Vol. 4. P. 819–827. DOI: [10.1007/s13204-013-0263-4](https://doi.org/10.1007/s13204-013-0263-4).
373. Stefanidou M., Maravelias C., Dona A., Spiliopoulou C. Zinc: A multipurpose trace element. *Archives of Toxicology*. 2006. Vol. 80. P. 1–9. DOI: [10.1007/s00204-005-0009-5](https://doi.org/10.1007/s00204-005-0009-5). PMID: 16187101.
374. Steinbrenner H., Speckmann B., Klotz L.-O. Selenoproteins: Antioxidant selenoenzymes and beyond. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2016. Vol. 595. P. 113–119. DOI: [10.1016/j.abb.2015.06.024](https://doi.org/10.1016/j.abb.2015.06.024). PMID: 27095226.
375. Steinbrenner H., Speckmann B., Sies H. Toward understanding success and failures in the use of selenium for cancer prevention. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2013. Vol. 19, No. 2. P. 181–191. DOI: [10.1089/ars.2013.5246](https://doi.org/10.1089/ars.2013.5246). PMID: 23421468. PMCID: PMC3689159.
376. Stiles L. I., Ferrao K., Mehta K. J. Role of zinc in health and disease. *Clinical and Experimental Medicine*. 2024. Vol. 24. Article 38. DOI: [10.1007/s10238-024-01302-6](https://doi.org/10.1007/s10238-024-01302-6). PMID: 38367035. PMCID: PMC10874324.
377. Stoimenov P. K., Klinger R. L., Marchi G. L., Klabunde K. J. Metal oxide nanoparticles as bactericidal agents. *Langmuir*. 2002. Vol. 18, No. 17. P. 6679–6686. DOI: [10.1021/la0202374](https://doi.org/10.1021/la0202374).
378. Strawn L., Babb A., Testerink C., Kooijman E. E. The physical chemistry of the enigmatic phospholipid diacylglycerol pyrophosphate. *Frontiers in Plant Science*. 2012. Vol. 3. Article 40. DOI: [10.3389/fpls.2012.00040](https://doi.org/10.3389/fpls.2012.00040). PMID: 22645584. PMCID: PMC3355802.

379. Sun J. Y., Wang J. F., Zi N. T., Jing M. Y., Weng X. Y. Effects of zinc supplementation and deficiency on bone metabolism and related gene expression in rat. *Biological Trace Element Research*. 2011. Vol. 143. P. 394–402. DOI: [10.1007/s12011-010-8869-9](https://doi.org/10.1007/s12011-010-8869-9). PMID: 20953845.
380. Sun Z., Lei X.-G. Evidence and metabolic implications for a new non-canonical role of Cu-Zn superoxide dismutase. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, No. 4. Article 3230. DOI: [10.3390/ijms24043230](https://doi.org/10.3390/ijms24043230). PMID: 36834640. PMCID: PMC9966940.
381. Suttle N. F. *Mineral Nutrition of Livestock* : 4<sup>th</sup> ed. Cambridge: CABI, 2010. 587 p. eISBN 978-1-84593-473-6. DOI: [10.1079/9781845934729.0000](https://doi.org/10.1079/9781845934729.0000).
382. Suzuki K. T., Ogra Y. Metabolic pathway for selenium in the body: speciation by HPLC-ICP MS with enriched Se. *Food Additives & Contaminants*. 2002. Vol. 19, No. 10. P. 974–983. DOI: [10.1080/02652030210153578](https://doi.org/10.1080/02652030210153578). PMID: 12443560.
383. Swain P. S., Rajendran D., Rao S. B. N., Dominic G. Preparation and effects of nano mineral particle feeding in livestock: A review. *Veterinary World*. 2015. Vol. 8, No. 7. P. 888–891. DOI: [10.14202/vetworld.2015.888-891](https://doi.org/10.14202/vetworld.2015.888-891). PMID: 27047170. PMCID: PMC4774682.
384. Swain P. S., Rao S. B. N., Rajendran D., Dominic G., Selvaraju S. Nano zinc, an alternative to conventional zinc as animal feed supplement: A review. *Animal Nutrition*. 2016. 2 (3): 134–141. DOI: [10.1016/j.aninu.2016.06.003](https://doi.org/10.1016/j.aninu.2016.06.003). PMID: 29767083. PMCID: PMC5941028.
385. Szabó K., Kandra L., Gyémánt G. Studies on the reversible enzyme reaction of rabbit muscle glycogen phosphorylase b using isothermal titration calorimetry. *Carbohydrate Research*. 2019 May 15. Vol. 477. P. 58–65. DOI: [10.1016/j.carres.2019.03.014](https://doi.org/10.1016/j.carres.2019.03.014). PMID: 31005807.
386. Szendrő Z., Papp Z., Kustos K. Effect of ambient temperature and restricted feeding on the production of rabbit does and their kits. *Acta Agraria Kaposvariensis*. 2018. Vol. 22, No. 2. P. 1–17. DOI: [10.31914/aak.2272](https://doi.org/10.31914/aak.2272).
387. Szuba-Trznadel A., Rząsa A., Hikawczuk T., Fuchs B. Effect of Zinc source and level on growth performance and Zinc status of weaned piglets. *Animals*. 2021.

- Vol. 11, No. 7. Article 2030. DOI: [10.3390/ani11072030](https://doi.org/10.3390/ani11072030). PMID: 34359158. PMCID: PMC8300116.*
388. Talalay P. Chemoprotection against cancer by induction of Phase 2 enzymes. *Biofactors*. 2000. Vol. 12, No. 1–4. P. 5–11. DOI: [10.1002/biof.5520120102](https://doi.org/10.1002/biof.5520120102). PMID: 11216505.
389. Tang Z. X., Shi Y., Wang Z. L. Effects of Ge-132 on lipid metabolism of laying hens. *Heilongjiang Animal Husbandry and Veterinary Journal*. 1995. Vol. 3. P. 1–5.
390. Tang Z. X., Shi Y., Zhao J. Y., Ma J., Sun B. L., Duan W. F. Evaluation of Ge-132 on laying hen performance. *Heilongjiang Animal Husbandry Veterinary Journal*. 1995. Vol. 2. P. 13–15.
391. Tanida I., Tanida-Miyake E., Ueno T., Kominami E. The human homolog of *Saccharomyces cerevisiae* Apg7p is a protein-activating enzyme for multiple substrates including human Apg12p, GATE-16, GABARAP, and MAP-LC3. *The Journal of Biological Chemistry*. 2001. Vol. 276, No. 3. P. 1701–1706. DOI: [10.1074/jbc.C000752200](https://doi.org/10.1074/jbc.C000752200). PMID: 11096062.
392. Tapiero H., Tew K. D. Trace elements in human physiology and pathology: Zinc and metallothioneins. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2003. Vol. 57, No. 9. P. 399–411. DOI: [10.1016/S0753-3322\(03\)00081-7](https://doi.org/10.1016/S0753-3322(03)00081-7). PMID: 14652165.
393. Tawfik M. M. M., Moustafa M. M., Abumourad I. M. K., El-Meliegy E. M., Refai M. K. Evaluation of nano zinc oxide feed additive on tilapia growth and immunity. 15<sup>th</sup> International Conference on Environmental Science and Technology, Rhodes, Greece, 31 August — 2 September 2017. Rhodes, 2017. 9 p. URL: [https://cest2017.gnest.org/sites/default/files/presentation\\_file\\_list/cest2017\\_01342\\_or\\_al\\_paper.pdf](https://cest2017.gnest.org/sites/default/files/presentation_file_list/cest2017_01342_or_al_paper.pdf) (дата звернення: 29.09.2025).
394. Tigner A., Ibrahim S. A., Murray I. V. Histology, White Blood Cell. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. PMID: 33085295. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563148> (дата звернення: 29.09.2025).
395. Tor M., Vilaró F., Ros-Freixedes R., Álvarez-Rodríguez J., Bosch L., Gol S., Pena R. N., Reixach J., Estany J. Circulating non-esterified fatty acids as biomarkers

- for fat content and composition in pigs. *Animals*. 2021. Vol. 11, no. 2. Article 386. DOI: [10.3390/ani11020386](https://doi.org/10.3390/ani11020386). PMID: 33546411. PMCID: PMC7913534.
396. Torres M., Rosselló C. A., Fernández-García P., Lladó V., Kakhlon O., Escribá P. V. The implications for cells of the lipid switches driven by protein-membrane interactions and the development of membrane lipid therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, No. 7. Article 2322. DOI: [10.3390/ijms21072322](https://doi.org/10.3390/ijms21072322). PMID: 32230887. PMCID: PMC7177374.
397. Vallee B. L., Falchuk K. H. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiological Reviews*. 1993. Vol. 73, No. 1. P. 79–118. DOI: [10.1152/physrev.1993.73.1.79](https://doi.org/10.1152/physrev.1993.73.1.79). PMID: 8419966.
398. Van der Torre H. W., Veenstra J., van de Pol H., van Steenbrugge H., Pelupessy S., Schaafsma G., Ockhuizen Th. Effects of Selenium Supplementation on Platelet Function as Assessed by Platelet Aggregation and Glutathione Peroxidase Activity. *Selenium in Biology and Medicine : Proceedings of the 4<sup>th</sup> International Symposium on Selenium in Biology and Medicine*, Tübingen, FRG, July 18–21, 1988 / Wendel A., ed. Berlin, Heidelberg : Springer, 1989. P. 60–62. DOI: [10.1007/978-3-642-74421-1\\_12](https://doi.org/10.1007/978-3-642-74421-1_12).
399. Van der Veen N. J., Kennelly J. P., Wan S., Vance J. E., Vance D. E., Jacobs R. L. The critical role of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine metabolism in health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Biomembranes*. 2017. Vol. 1859, No. 9, Part B. P. 1558–1572. DOI: [10.1016/j.bbamem.2017.04.006](https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2017.04.006). PMID: 28411170.
400. Van Meer G., Voelker D. R., Feigenson G. W. Membrane lipids: where they are and how they behave. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2008. Vol. 9, No. 2. P. 112–124. DOI: [10.1038/nrm2330](https://doi.org/10.1038/nrm2330). PMID: 18216768. PMCID: PMC2642958.
401. Vašák M., Hasler D. W. Metallothioneins: New functional and structural insights. *Current Opinion in Chemical Biology*. 2000. Vol. 4, No. 2. P. 177–183. DOI: [10.1016/S1367-5931\(00\)00082-X](https://doi.org/10.1016/S1367-5931(00)00082-X). PMID: 10742189.

402. Ventura R., Martínez-Ruiz I., Hernández-Alvarez M. I. Phospholipid membrane transport and associated diseases. *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, No. 5. Article 1201. DOI: [10.3390/biomedicines10051201](https://doi.org/10.3390/biomedicines10051201). PMID: 35625937. PMCID: PMC9138374.
403. Via S. The role of trace elements in hematopoiesis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1963. Vol. 35. P. 3–14.
404. Viswanathan K., Dhabhar F. S. Stress-induced enhancement of leukocyte trafficking into sites of surgery or immune activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005. Vol. 102, No. 16. P. 5808–5813. DOI: [10.1073/pnas.0501650102](https://doi.org/10.1073/pnas.0501650102). PMID: 15817686. PMCID: PMC556309.
405. Waelput W., Broekaert D., Vandekerckhove J., Brouckaert P., Tavernier J., Libert C. A mediator role for metallothionein in tumor necrosis factor-induced lethal shock. *Journal of Experimental Medicine*. 2001. Vol. 194, No. 11. P. 1617–1624. DOI: [10.1084/jem.194.11.1617](https://doi.org/10.1084/jem.194.11.1617). PMID: 11733576. PMCID: PMC2193525.
406. Wakabayashi Y. Effect of germanium-132 on low-density lipoprotein oxidation and atherosclerosis in Kurosawa and Kusanagi hypercholesterolemic rabbits. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 2001. Vol. 65, No. 8. P. 1893–1896. DOI: [10.1271/bbb.65.1893](https://doi.org/10.1271/bbb.65.1893). PMID: 11577738.
407. Wang C., Huang L., Wang P., Liu Q., Wang J. The effects of deoxynivalenol on the ultrastructure of the *Sacculus Rotundus* and *Vermiform Appendix*, as well as the intestinal microbiota of weaned rabbits. *Toxins*. 2020. Vol. 12, No. 9. Article 569. DOI: [10.3390/toxins12090569](https://doi.org/10.3390/toxins12090569). PMID: 32899719 PMCID: PMC7551620.
408. Wang C., Liu L. L., Zhang A. T., Xie P., Lu J. J., Zou X. T. Antibacterial effects of zinc oxide nanoparticles on *Escherichia coli* K88. *African Journal of Biotechnology*. 2012. Vol. 11, No. 14. P. 10248–10254. DOI: [10.5897/AJB11.3703](https://doi.org/10.5897/AJB11.3703).
409. Wang H. L., Zhang J. S., Yu H. Q. Elemental selenium at nano size possesses lower toxicity without compromising the fundamental effect on selenoenzymes: comparison with selenomethionine in mice. *Free Radical Biology & Medicine*. 2007. Vol. 42, No. 10. P. 1524–1533. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.013](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.013). PMID: 17448899.

410. Wang K., Lu X., Lu Y., Wang J., Lu Q., Cao X., Yang Y., Yang Z. Nanomaterials in animal husbandry: Research and prospects. *Frontiers in Genetics*. 2022. Vol. 13. Article 915911. DOI: [10.3389/fgene.2022.915911](https://doi.org/10.3389/fgene.2022.915911). PMID: 35846144. PMCID: PMC9280890.
411. Wang L., Wang Y., Hao Y., Rui Y. Effects and advantages of nanomaterials in agricultural production. *Fresenius Environmental Bulletin*. 2018. Vol. 27. P. 7911–7920.
412. Wang Y.-S., Teng G.-Q., Zhou H., Dong C.-L. Germanium reduces inflammatory damage in mammary glands during lipopolysaccharide-induced mastitis in mice. *Biological Trace Element Research*. 2020. Vol. 198, No. 2. P. 617–626. DOI: [10.1007/s12011-020-02106-x](https://doi.org/10.1007/s12011-020-02106-x). PMID: 32144718.
413. Watson B. R., White N. A., Taylor K. A., Howes J.-M., Malcor J.-D., Bihan D, Sage S. O., Farndale R. W., Pugh N. Zinc is a transmembrane agonist that induces platelet activation in a tyrosine phosphorylation-dependent manner. *Metallomics*. 2016 January. Vol. 8, No. 1. P. 91–100. DOI: [10.1039/C5MT00064E](https://doi.org/10.1039/C5MT00064E). PMID: 26434726.
414. Wei C.-C., Luo Z., Hogstrand C., Xu Y.-H., Wu L.-X., Chen G.-H., Pan Y.-X., Song Y.-F. Zinc reduces hepatic lipid deposition and activates lipophagy via  $Zn^{2+}$ /MTF-1/PPAR $\alpha$  and  $Ca^{2+}$ /CaMKK $\beta$ /AMPK pathways. *The FASEB Journal*. 2018. Vol. 32, No. 12. P. 6666–6680. DOI: [10.1096/fj.201800463](https://doi.org/10.1096/fj.201800463). PMID: 29912588.
415. WMO Global Annual to Decadal Climate Update 2025–2029. *World Meteorological Organization*. URL: [https://wmo.int/sites/default/files/2025-05/WMO\\_GADCU\\_2025-2029\\_Final.pdf](https://wmo.int/sites/default/files/2025-05/WMO_GADCU_2025-2029_Final.pdf) (дата звернення: 03.10.2025).
416. Xiang R., Xiao X., Liu J., Guo Z., He H., Wang X., Wen X., Angelo V., Han J. Protective effects of functional Nano-Selenium supplementation on spleen injury through regulation of p38 MAPK and NF- $\kappa$ B protein expression. *International Immunopharmacology*. 2024 March 30. Vol. 130. Article 111574. DOI: [10.1016/j.intimp.2024.111574](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.111574). PMID: 38367461.

417. Xu C., Huang Z., Liu L., Luo C., Lu G., Li Q., Gao X. Zinc regulates lipid metabolism and MMPs expression in lipid disturbance rabbits. *Biological Trace Element Research*. 2015. Vol. 168, No. 2. P. 411–420. DOI: [10.1007/s12011-015-0367-7](https://doi.org/10.1007/s12011-015-0367-7). PMID: 25987270.
418. Yagci A., Zik B., Uguz C., Altunbas K. Histology and morphometry of White New Zealand rabbit skin. *Indian Veterinary Journal*. 2006. Vol. 83, No. 8. P. 876–880. URL: <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/20063216952> (дата звернення: 26.09.2025).
419. Yakubchak O. M., Yermak A. V. The influence of hermanium citrate on the indicators of quality and safety of natural honey. *Scientific Reports of NULES of Ukraine*. 2019. Vol. 2, No. 78. DOI: [10.31548/dopovidi2019.02.019](https://doi.org/10.31548/dopovidi2019.02.019).
420. Yan, J. Y., Zhang, G. W., Zhang, C., Tang, L., & Kuang, S. Y. Effect of dietary organic zinc sources on growth performance, incidence of diarrhea, serum and tissue zinc concentrations, and intestinal morphology in growing rabbits. *World Rabbit Science*. 2017. Vol. 25, No.1. P. 43–49. DOI:10.4995/wrs.2017.5770
421. Yang C.-C., Yao C.-A., Lin Y.-R., Yang J.-C., Chien C.-T. Deep-sea water containing selenium provides intestinal protection against duodenal ulcers through the upregulation of Bcl-2 and thioredoxin reductase 1. *PLoS One*. 2014. Vol. 9, No. 7. e96006. DOI: [10.1371/journal.pone.0096006](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096006). PMID: 24984066. PMCID: PMC4077573.
422. Yang F., Smith M. J., Siow R. C. M., Aarsland D., Maret W., Mann G. E. Interactions between zinc and NRF2 in vascular redox signalling. *Biochemical Society Transactions*. 2024 February 28. Vol. 52, No. 1. P. 269–278. DOI: [10.1042/BST20230490](https://doi.org/10.1042/BST20230490). PMID: 38372426. PMCID: PMC10903478.
423. Yang M. K. Kim Y. G. Protective role of Germanium-132 against paraquat-induced oxidative stress in the livers of senescence-accelerated mice. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 1999. Vol. 58, No. 5. P. 289–297. DOI: [10.1080/009841099157250](https://doi.org/10.1080/009841099157250). PMID: 10598954.

424. Yang S., He J., Yu L., Li L., Xu S. Effect of reduplicative heat stress on oxidation damage in gonad of male rabbit. *Chinese Journal of Veterinary Science*. 2012. Vol. 42, No. 1. P. 241–251. DOI: [10.16656/j.issn.1673-4696.2012.01.010](https://doi.org/10.16656/j.issn.1673-4696.2012.01.010).
425. Yao Z., Vance D. E. The active synthesis of phosphatidylcholine is required for very low density lipoprotein secretion from rat hepatocytes. *The Journal of Biological Chemistry*. 1988. Vol. 263, No. 6. P. 2998–3004. DOI: [10.1016/S0021-9258\(18\)69166-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)69166-5). PMID: 3343237.
426. Yildiz A., Kaya Y., Tanriverdi O. Effect of the interaction between selenium and Zinc on DNA repair in association with cancer prevention. *Journal of Cancer Prevention*. 2019 September. Vol. 24, No. 3. P. 146–154. DOI: [10.15430/JCP.2019.24.3.146](https://doi.org/10.15430/JCP.2019.24.3.146). PMID: 31624720. PMCID: PMC6786808.
427. Yuan S., Zhang Y., Dong P.-Y., Chen Yan Y.-M., Liu J., Zhang B.-Q., Chen M.-M., Zhang S.-E., Zhang X.-F. A comprehensive review on potential role of selenium, selenoproteins and selenium nanoparticles in male fertility. *Heliyon*. 2024 Vol. 10, No. 15. Article e34975. DOI: [10.1016/j.heliyon.2024.e34975](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e34975). PMID: 39144956. PMCID: PMC11320318.
428. Yuan Y. G., Peng Q. L., Gurunathan S. Effects of silver nanoparticles on multiple drug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* from mastitis-infected goats: An alternative approach for antimicrobial therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. Vol. 18, No. 3. Article 569. DOI: [10.3390/ijms18030569](https://doi.org/10.3390/ijms18030569). PMID: 28272303. PMCID: PMC5372585.
429. Yuan Y., Wen P., Guo D. X., Tian H. Effects of organic and inorganic germanium on lipid metabolism of broilers. *Journal of Shenyang Agriculture University*. 2000. Vol. 31. P. 203–206.
430. Yuzviak M. O., Lesyk Ya. V., Salyha Yu. T. Prospects for the use of minerals in rabbit nutrition. *Achievements and research prospects in animal husbandry and veterinary medicine : a scientific monograph*. Riga, Latvia : Baltija Publishing, 2023. P. 190–219. DOI: [10.30525/978-9934-26-316-3-10](https://doi.org/10.30525/978-9934-26-316-3-10).

431. Yuzviak M. Influence of Zinc, Selenium and Germanium citrates nanoparticles on hematological and biochemical parameters of rabbits under moderate heat stress. *Biologîâ Tvarin*. 2024. Vol. 26, No. 2. P. 47–55. DOI: [10.15407/animbiol26.02.047](https://doi.org/10.15407/animbiol26.02.047).
432. Yuzviak M. O., Lesyk Y. V., Salyha Y. T. The antioxidant system in rabbit under combine action of severe heat stress and nanoparticles of zinc, selenium, and germanium citrate. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2025. Vol. 97, No. 2. P. 59–69. DOI: [10.15407/ubj97.02.059](https://doi.org/10.15407/ubj97.02.059).
433. Yuzviak M., Lesyk Y., Luchka I., Denys H., Salyha Y. The effects of zinc citrate, selenium citrate, and germanium citrate on hematological parameters of rabbits under heat stress. *Studia Biologica*. 2024. Vol. 18, No. 3. P. 69–86. DOI: [10.30970/sbi.1803.790](https://doi.org/10.30970/sbi.1803.790).
434. Zeferino C. P., Moura A. S. A. M. T., Fernandes S., Kanayama J. S., Scapinello C., Sartori J. R. Genetic group×ambient temperature interaction effects on physiological responses and growth performance of rabbits. *Livestock Science*. 2011. Vol. 140, No. 1–3. P. 177–183. DOI: [10.1016/j.livsci.2011.03.027](https://doi.org/10.1016/j.livsci.2011.03.027).
435. Zeng B., Han S., Wang P., Wen B., Jian W., Guo W., Yu Z., Du D., Fu X., Kong F., Yang M., Si X., Zhao J., Li Y. The bacterial communities associated with fecal types and body weight of rex rabbits. *Scientific Reports*. 2015 Mar 20. Vol. 5. Article 9342. DOI: [10.1038/srep09342](https://doi.org/10.1038/srep09342). PMID: 25791609 PMCID: PMC4366860.
436. Zhang F., Li X., Wei Y. Selenium and selenoproteins in health. *Biomolecules*. 2023 May 8. Vol. 13, No. 5. Article 799. DOI: [10.3390/biom13050799](https://doi.org/10.3390/biom13050799). PMID: 37238669. PMCID: PMC10216560.
437. Zhang J., Wang X., Xu T. Elemental selenium at nano size (Nano-Se) as a potential chemopreventive agent with reduced risk of selenium toxicity: Comparison with Se-methylselenocysteine in mice. *Toxicological Sciences*. 2008. Vol. 101, No. 1. P. 22–31. DOI: [10.1093/toxsci/kfm221](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfm221). PMID: 17728283.
438. Zhang Y., Zhu S. Wang X., Wang C., Li F. The effect of dietary selenium levels on growth performance, antioxidant capacity and glutathione peroxidase 1 (GSHPx1) mRNA expression in growing meat rabbits. *Animal Feed Science and Technology*. 2011. Vol. 169, No. 3–4. P. 259–264. DOI: [10.1016/j.anifeedsci.2011.07.006](https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2011.07.006).

439. Zhao H., Whitfield M. L., Xu T., Botstein D., Brooks J. D. Diverse effects of methylseleninic acid on the transcriptional program of human prostate cancer cells. *Molecular Biology of the Cell*. 2004. Vol. 15, No. 2. P. 506–519. DOI: [10.1091/mbc.e03-07-0501](https://doi.org/10.1091/mbc.e03-07-0501). PMID: 14617803. PMCID: PMC329225.
440. Zheng J., Xie X. H., Lei M., Tang L., Zhang X. Y., Yang C. Research progress on the effect of heat stress on the semen quality of male rabbits and its mechanism. *China Rabbit Breeding*. 2018. Vol. 2018, No. 6. P. 24–28. DOI: [10.3969/j.issn.1005-6327.2018.06.008](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-6327.2018.06.008).
441. Zheng K., Setyawati M. I., Leong D. T., Xie J. Antimicrobial gold nanoclusters. *ACS Nano*. 2017. Vol. 11, No. 7. P. 6904–6910. DOI: [10.1021/acsnano.7b02035](https://doi.org/10.1021/acsnano.7b02035). PMID: [28595000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28595000/).
442. Zheng M., Liu Y., Zhang G., Yang Z., Xu W., Chen Q. The applications and mechanisms of superoxide dismutase in medicine, food, and cosmetics. *Antioxidants*. 2023 August 27. Vol. 12, No. 9. Article 1675. DOI: [10.3390/antiox12091675](https://doi.org/10.3390/antiox12091675). PMID: 37759978. PMCID: PMC10525108.
443. Zhou H. J., Huo Y. W., Yang N., Wei T. T. Phosphatidic acid: from biophysical properties to diverse functions. *The FEBS Journal*. 2024. Vol. 291, No. 9. P. 1870–1885. DOI: [10.1111/febs.16809](https://doi.org/10.1111/febs.16809). PMID: 37103336.
444. Zhou J., Huang K., Lei X. G. Selenium and diabetes — evidence from animal studies. *Free Radical Biology and Medicine*. 2013 December. Vol. 65. P. 1548–1556. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.012](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.012). PMID: 23867154. PMCID: PMC3859733.
445. Zoidis E., Seremelis I., Kontopoulos N., Danezis G. P. Selenium-dependent antioxidant enzymes: Actions and properties of selenoproteins. *Antioxidants*. 2018. Vol. 7, No. 5. Article 66. DOI: [10.3390/antiox7050066](https://doi.org/10.3390/antiox7050066). PMID: 29758013. PMCID: PMC5981252.
446. Zwolak I. The role of selenium in arsenic and cadmium toxicity: An updated review of scientific literature. *Biological Trace Element Research*. 2020 January. Vol. 193, No. 1. P. 44–63. DOI: [10.1007/s12011-019-01691-w](https://doi.org/10.1007/s12011-019-01691-w). PMID: 30877523. PMCID: PMC6914719.

## ДОДАТКИ

## Додаток А



МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ДРОГОБИЦЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ПЕДАГОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені ІВАНА ФРАНКА

вул. Івана Франка, 24, м. Дрогобич, Львівська обл., 82100; тел./факс: (03244) 1-04-74, тел.: (03244) 3-38-77  
e-mail: dspu@dspu.edu.ua, вебсайт: http://dspu.edu.ua, код згідно з ЄДРПОУ 02125438

Від 20.11. 2025 р. № 366

На № \_\_\_\_\_ від \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

## ДОВІДКА

про впровадження результатів дисертаційного дослідження  
«Вплив наночитратів Zn, Ge і Se на біохімічний профіль крові кролів за норми і  
теплогового стресу» на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 09 Біологія зі  
спеціальності 091 Біологія  
ЮЗЬВЯКА МАР'ЯНА ОСИПОВИЧА

Результати дисертаційної роботи Юзьвяка Мар'яна Осиповича на тему «Вплив наночитратів Zn, Ge і Se на біохімічний профіль крові кролів за норми і теплогового стресу» використовуються у Дрогобицькому державному педагогічному університеті імені Івана Франка при викладанні дисциплін: «Зоологія», «Регуляція обміну речовин» та «Фізіологія адаптацій». До основних положень, які використано при проведенні лекційних та лабораторних занять належать:

- Обґрунтована дія цинку цитрат – 12 мг/кг маси тіла, селену цитрат – 60 мкг/кг маси тіла, германію цитрат – 12,5 мкг/кг маси тіла для зниження негативного впливу теплогового стресу в організмі молодняку кролів (Зоологія).
- Результати досліджень біохімічного, гематологічного, ліпідного, мінерального та антиоксидантного захисту організму кролів за вполювання цинку, селену та германію цитратів, для теоретичного обґрунтування оптимальних кількостей наномікроелементів в умовах впливу високих температур довкілля (Регуляція обміну речовин та Фізіологія адаптацій).

Практична реалізація ключових положень дисертаційного дослідження Юзьвяка М. О. у навчальному процесі Дрогобицького державного педагогічного університету імені Івана Франка дала змогу підвищити ефективність підготовки фахівців першого (бакалаврського) та другого (магістерського) рівня вищої освіти за спеціальностями 091 Біологія.

Впровадження результатів дослідження Юзьвяка Мар'яна Осиповича на тему «Вплив наночитратів Zn, Ge і Se на біохімічний профіль крові кролів за норми і теплогового стресу» було обговорено і затверджено на засіданні кафедри біології та хімії (протокол №15 від 6 листопада 2025 року).

Завідувач кафедри біології та хімії

Проректор з наукової роботи,  
доктор педагогічних наук, професор



Ірина БРИНДЗЯ

Микола ПАНТЮК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор  
Львівського національного університету  
ветеринарної медицини та біотехнологій  
імені С.З.Гжицького  
к. пед. н., доцент.

*Гор ДВІЛЮК*  
Гор ДВІЛЮК



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ В ОСВІТНІЙ ПРОЦЕС**

- Найменування пропозиції для впровадження:**  
Вплив наночитратів Zn, Ge і Se на біохімічний профіль крові кролів за норми і теплового стресу
- Ким запропоновано, адреса, виконавці:**  
м. Львів, вул. Василя Стуса, 38, Інститут біології тварин НААН  
аспірант Юзв'як М. О.
- Джерело інформації:**  
Юзв'як М. О., Лесик Я. В., Салига Ю. Т. Вплив наночастинок цитрату цинку, селену та германію на антиоксидантну активність кролів в умовах теплового стресу. *Фізіологічний журнал*. 2025. Том 71, № 2. С. 67–76. DOI: 10.15407/fz71.02.067.  
Yuzviak M. O., Lesyk Y. V., Salyha Y. T. The antioxidant system in rabbit under combine action of severe heat stress and nanoparticles of zinc, selenium, and germanium citrate. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2025. Vol. 97, No. 2. P. 59–69. DOI: 10.15407/ubj97.02.059.
- Рекомендовано впровадити:** до використання у навчально-дослідницькій процес кафедри нормальної та патологічної фізіології імені Степана Стояновського «Фізіологія тварин» та «Ветеринарна патофізіологія».
- Термін впровадження:** з 01.09.2025 р.
- Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
<p>Досліджено антиоксидантні властивості наночастинок цинку, селену та германію цитратів на біохімічний профіль крові кролів за норми і теплового стресу.</p> <p>Встановлено, що додаткове вживання цинку цитрату та селену цитрату характеризувалося позитивними змінами функціонування системи антиоксидантного захисту організму кролів.</p> <p>Основні положення викладені в дослідженнях антиоксидантних властивостей наночастинок цинку, селену та германію цитратів на біохімічний профіль крові кролів за норми і теплового стресу застосовується у навчально-дослідній роботі студентів та науковій роботі кафедри.</p>		

- Зауваження, пропозиції:** розширити дослідження впливу наночитратів Zn, Ge і Se на біохімічний профіль крові кролів за норми і теплового стресу.

Завідувач кафедри нормальної та патологічної  
фізіології імені Степана Стояновського  
Львівського національного університету  
ветеринарної медицини та біотехнологій  
імені С.З. Гжицького,  
д.вет.н., професор

*Гриша КОВАЛЬЧУК*

Гриша КОВАЛЬЧУК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заст. директора з наукової роботи

Інституту біології тварин НААН,

доктор біол. наук, проф.

Ігор ВУДМАСКА

6 червня 2023 р.



**про постановку кролів на дослід лабораторією інтелектуальної власності та аналітичних досліджень Інституту біології тварин НААН від 5 червня 2023 року**

Ми, що нижче підписані, завідувач лабораторії інтелектуальної власності та аналітичних досліджень к. с.-г. н. Лучка І. В., п. н. с., д. в. н. Лесик Я. В., с. н. с., к. с.-г. н. Денис Г. Г., к. б. н., п. н. с. Хомин М. М., аспірант Юзьвяк М. О. працівники Інституту біології тварин НААН, склали даний акт про те, що 5 червня 2023 року у віварії Інституту розпочато експеримент «Дослідити вплив наноцитратів Zn, Ge і Se на біохімічний профіль крові кролів за норми та умов помірного теплового стресу».

Тварин утримували в приміщенні віварію у сітчастих клітках розміром 50×120×30 см. Впродовж експерименту 4 години на добу підвищували температуру в приміщенні за допомогою регульованих електричних нагрівачів повітря, що створювало умови теплового стресу. Кролів для дослідження формували за принципом аналогів у групи по 6 тварин (контрольна і три дослідні), середньою масою тіла 980±50 г за умов помірного теплового стресу. Кролі контрольної групи (інв. № 1; № 2; № 3; № 4; № 5; № 6) отримували основний раціон зі стандартним збалансованим гранульованим комбікормом і водою без обмежень. Кролі I дослідної групи (інв. № 7; № 8; № 9; № 10; № 11; № 12), II дослідної групи (інв. № 13; № 14; № 15; № 16; № 17; № 18), і III дослідної групи (інв. № 19; № 20; № 21; № 22; № 23; № 24), споживали, такі ж комбікорми, як у контролі, проте впродовж 24 годин з водою отримували: I група – цинку цитрат – 60 мг/л або 12 мг/кг маси тіла; II група – селену цитрат – 300 мкг/л або 60 мкг/кг маси тіла; III група – германію цитрат – 62,5 мкг/л або 12,5 мкг/кг маси тіла. Використання окремих поїлок для кожної тварини та розміщення тварин індивідуально у клітці дозволило контролювати кількість спожитої води та заданої сполуки, кожним кролем.

Впродовж дослідження контролювали масу тіла тварин, визначали температуру вуха, частоту дихання, ректальну температуру, частоту серцевих скорочень.

Підписи:

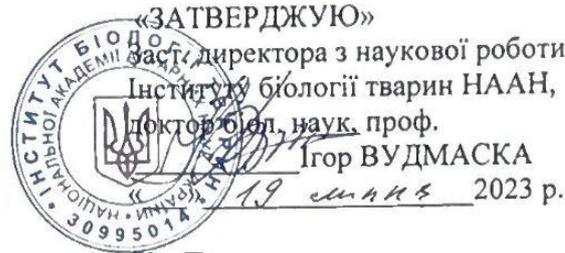
Іван ЛУЧКА

Ярослав ЛЕСИК

Галина ДЕНИС

Михайло ХОМИН

Мар'ян ЮЗЬВЯК



**А К Т**

**про завершення дослідів лабораторією інтелектуальної власності та  
аналітичних досліджень Інституту біології тварин НААН  
від 18 липня 2023 року**

Ми, що нижче підписані, завідувач лабораторії інтелектуальної власності та аналітичних досліджень к. с.-г. н. Лучка І. В., п. н. с., д. в. н. Лесик Я. В., с. н. с., к. с.-г. н. Денис Г. Г., к. б. н., п. н. с. Хомин М. М., аспірант Юзьвяк М. О., працівники Інституту склали даний акт про те, що 18 липня 2023 року у віварії Інституту біології тварин НААН закінчено дослід «Дослідити вплив наночитратів Zn, Ge і Se на біохімічний профіль крові кролів за норми та умов помірного теплового стресу».

Кролі контрольної групи (інв. № 1; № 2; № 3; № 4; № 5; № 6), I групи (інв. № 7; № 8; № 9; № 10; № 11; № 12), II групи (інв. № 13; № 14; № 15; № 16; № 17; № 18), і III дослідної групи (інв. № 19; № 20; № 21; № 22; № 23; № 24), впродовж дослідження були клінічно здоровими, загибелі тварин не було встановлено. Усі маніпуляції над тваринами проводилися відповідно до норм біоетики з дотриманням положень «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», затверджених на Першому національному конгресі з біоетики (Київ, 2001 р.), керівних принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин» (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи №2010/63/ЄС, закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», прийняття від 10.10.2024, підстава 4017IX.

Підписи:

	Іван ЛУЧКА
	Ярослав ЛЕСИК
	Галина ДЕНИС
	Михайло ХОМИН
	Мар'ян ЮЗЬВ'ЯК

## Додаток Д

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Заст. директора з наукової роботи  
 Інституту біології тварин НААН,  
 доктор біол. наук, проф.  
 Гор ВУДМАСКА  
 4 серпня 2023 р.



## А К Т

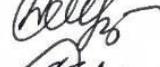
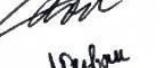
**про постановку кролів на дослід лабораторією інтелектуальної власності та  
 аналітичних досліджень Інституту біології тварин НААН  
 від 4 серпня 2023 року**

Ми, що нижче підписані, завідувач лабораторії інтелектуальної власності та аналітичних досліджень к. с.-г. н. Лучка І. В., п. н. с., д. в. н. Лесик Я. В., с. н. с., к. с.-г. н. Денис Г. Г, к. б. н., п. н. с. Хомин М. М., аспірант Юзьвяк М. О. працівники Інституту біології тварин НААН, склали даний акт про те, що 4 серпня 2023 року у віварії Інституту розпочато експеримент «Дослідити вплив наночитратів Zn, Ge і Se на біохімічний профіль крові кролів за норми та умов сильного теплового стресу».

Тварин утримували в приміщенні віварію у сітчастих клітках розміром 50×120×30 см. Впродовж експерименту 4 години на добу підвищували температуру в приміщенні за допомогою регульованих електричних нагрівачів повітря, що створювало умови теплового стресу. Кролів для дослідження формували за принципом аналогів у групи по 6 тварин (контрольна і три дослідні), середньою масою тіла 1200±50 г за умов сильного теплового стресу. Кролі контрольної групи (інв. № 1; № 2; № 3; № 4; № 5; № 6) отримували основний раціон зі стандартним збалансованим гранульованим комбікормом і водою без обмежень. Кролі I дослідної групи (інв. № 7; № 8; № 9; № 10; № 11; № 12), II дослідної групи (інв. № 13; № 14; № 15; № 16; № 17; № 18), і III дослідної групи (інв. № 19; № 20; № 21; № 22; № 23; № 24), споживали, такі ж комбікорми, як у контролі, проте впродовж 24 годин з водою отримували: I група – цинку цитрат – 60 мг/л або 12 мг/кг маси тіла; II група – селену цитрат – 300 мкг/л або 60 мкг/кг маси тіла; III група – германію цитрат – 62,5 мкг/л або 12,5 мкг/кг маси тіла. Використання окремих поїлок для кожної тварини та розміщення тварин індивідуально у клітці дозволило контролювати кількість спожитої води та заданої сполуки, кожним кролем.

Впродовж дослідження контролювали масу тіла тварин, визначали температуру вуха, частоту дихання, ректальну температуру, частоту серцевих скорочень.

Підписи:

	Іван ЛУЧКА
	Ярослав ЛЕСИК
	Галина ДЕНИС
	Михайло ХОМИН
	Мар'ян ЮЗЬВЯК

## Додаток Е

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Заст. директора з наукової роботи  
Інституту біології тварин НААН,  
доктор біол. наук, проф.  
Ігор ВУДМАСКА

18 жовтня 2023 р.

**про завершення дослідження лабораторією інтелектуальної власності та  
аналітичних досліджень Інституту біології тварин НААН  
від 17 жовтня 2023 року**

Ми, що нижче підписані, завідувач лабораторії інтелектуальної власності та аналітичних досліджень к. с.-г. н. Лучка І. В., п. н. с., д. в. н. Лесик Я. В., с. н. с., к. с.-г. н. Денис Г. Г., к. б. н., п. н. с. Хомин М. М., аспірант Юзьвяк М. О., працівники Інституту склали даний акт про те, що 17 жовтня 2023 року у віварії Інституту біології тварин НААН закінчено дослід «Дослідити вплив наночитратів Zn, Ge і Se на біохімічний профіль крові кролів за норми та умов сильного теплового стресу».

Кролі контрольної групи (інв. № 1; № 2; № 3; № 4; № 5; № 6), I групи (інв. № 7; № 8; № 9; № 10; № 11; № 12), II групи (інв. № 13; № 14; № 15; № 16; № 17; № 18), і III дослідної групи (інв. № 19; № 20; № 21; № 22; № 23; № 24), впродовж дослідження були клінічно здоровими, загибелі тварин не було встановлено. Усі маніпуляції над тваринами проводилися відповідно до норм біоетики з дотриманням положень «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», затверджених на Першому національному конгресі з біоетики (Київ, 2001 р.), керівних принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин» (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи №2010/63/ЄС, закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», прийняття від 10.10.2024, підстава 40171X.

Підписи:

Іван ЛУЧКА

Ярослав ЛЕСИК

Галина ДЕНИС

Михайло ХОМИН

Мар'ян ЮЗЬВЯК