



Науковий вісник Львівського національного університету
ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького.
Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University
of Veterinary Medicine and Biotechnologies.
Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11607
<https://nvlvet.com.ua/index.php/journal>

UDC 615.375:638.1:615.453

To study the cumulative properties of an immunostimulant based on 1,2,4-triazole

O.-L. I. Labunsk[✉], V. M. Hunchak, B. V. Gutyj, M. P. Soltys

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine

Article info

Received 04.09.2024
Received in revised form
07.10.2024
Accepted 08.10.2024

Stepan Gzhytskyi National
University of Veterinary Medicine
and Biotechnologies Lviv,
Pekarska Str., 50, Lviv,
79010, Ukraine.
Tel.: +38-093-737-27-57
E-mail: labywka@gmail.com

Labunsk, O.-L. I., Hunchak, V. M., Gutyj, B. V., & Soltys, M. P. (2024). To study the cumulative properties of an immunostimulant based on 1,2,4-triazole. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 47–53. doi: 10.32718/nvlvet11607

During the study of the cumulative properties of the new immunostimulant “Immunokor,” it was found that its 28-day intramuscular (in increasing doses) administration to the tissues of laboratory animals (white rats) does not cause death. The cumulation coefficient of the studied agent is 12.9 units, which defines it as a drug that does not have cumulative properties. The observations confirmed that intoxication's occurrence and clinical manifestations were not observed. Against the background of slight depression, inactivity, and lack of appetite in individual animals of the experimental group, which occurred only in the first 10 days of the experiment, full compliance with behavioral and reflex reactions in animals was revealed. There were no disorders of the central nervous system, digestive, and excretory systems. The skin and the skin in the experimental group's animals did not differ in any way from their counterparts in the control. No local or reflex reaction to the drug or an allergic reaction to its repeated administration was detected. Intramuscular administration of the drug “Immunokor” did not affect the body weight of rats in the experimental group. The revealed tendency to change the weight coefficients of the liver, spleen, and kidneys is a short-term and restorative reaction of the organism of experimental animals to prolonged and significant doses of a foreign substance. When studying the cumulative properties of Immunokor, it was found that it can cause specific shifts in the homeostasis of experimental rats. In the absence of significant morphological changes from the hematopoietic system, signs characteristic of a negative assessment of the functional state of the liver were detected (increase in volume, change in color, pinpoint hemorrhages, increase in serum creatinine concentration, and AST activity). It was found that already 14 days after the last intramuscular injection of the drug, the studied indicators (weight coefficients of internal organs, hematological and biochemical blood parameters) characterized the absence of any macrostructural and functional changes in the body of laboratory animals.

Key words: immunokor, cumulation, laboratory rats, morphological and biochemical blood parameters.

До вивчення кумулятивних властивостей імуностимулятивного засобу на основі 1,2,4-тріазолу

O.-Л. І. Лабунська[✉], В. М. Гунчак, Б. В. Гутий, М. П. Солтис

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, м. Львів, Україна

За дослідження кумулятивних властивостей нового імуностимулятивного засобу “Імунокор” встановлено, що його 28-добове внутрішньом'язове (наростаючими дозами) надходження в тканини лабораторних тварин (білі щури) загинути не викликає. Коефіцієнт кумуляції досліджуваного засобу на рівні 12,9 одиниці, що визначає його як препарат, який не володіє кумулятивними властивостями. За проведеними спостереженнями підтверджено, що виникнення та клінічного прояву інтоксикації не спостерігалося. На тлі незначного пригнічення, малорухливості та відсутності апетиту в окремих тварин дослідної групи, що виникали лише

в перші 10 діб досліджу, виявлено повну відповідність поведінкових і рефлекторних реакцій у тварин. Будь-яких розладів з боку центральної нервової системи, системи травлення і виділення не було. Шкірний покрив і сама шкіра у тварин дослідної групи нічим не відрізнялася від аналогів у контролі. Прояву місцевої чи рефлекторної реакції на дію препарату, як і алергічної реакції на повторне його введення, не виявлено. Внутрішньом'язове введення препарату "Імунокор" не впливало на масу тіла щурів дослідної групи. Виявлена тенденція щодо зміни вагових коефіцієнтів печінки, селезінки, нирок є короткочасовою і відновлювальною реакцією організму піддослідних тварин на тривале і в значних дозах поступлення чужорідної речовини. За вивчення кумулятивних властивостей Імунокору встановлено, що він може викликати певні зрушення в гомеостазі піддослідних щурів. За відсутності суттєвих морфологічних змін з боку кровотворної системи виявлено ознаки, характерні для негативної оцінки функціонального стану печінки (збільшення об'єму, зміна кольору, крапкові крововиливи, зростання концентрації в сироватці крові креатиніну та активності АсАТ). При цьому встановлено, що вже через 14 діб після останнього внутрішньом'язового введення засобу досліджувані показники (вагові коефіцієнти внутрішніх органів, гематологічні та біохімічні показники крові) характеризували відсутність будь-яких макроструктурних і функціональних змін в організмі лабораторних тварин.

Ключові слова: імунокор, кумуляція, лабораторні щури, морфологічні та біохімічні показники крові.

Вступ

Одним з важливих чинників розвитку грибкової інфекції у тварин є їх імунорезистентність. Досягти відповідного рівня неспецифічного, гуморального і специфічного імунітету зазвичай вдається лише за рахунок його відповідної корекції. Ринок засобів імуномодельовальної їх дії у ветеринарній практиці України немалий. Наявні й засоби закордонного виробництва. Однак у силу різних причин, зокрема специфіки дії у дрібних домашніх тварин, потреба в постійному пошуку і створенні нових препаратів постійно зростає (Gutyj et al., 2018; Vasylyev et al., 2021; Karpenko et al., 2022).

Нами у співпраці з колегами Запорізького державного медичного університету створено новий ін'єкційний імуностимулювальний засіб під назвою "Імунокор", діючою речовиною якого є тіопохідна 1,2,4-тріазолу (Martynushyn et al., 2017; Martynushyn, 2018; Martynushyn et al., 2019).

При створенні нових ветеринарних засобів, зокрема за включення до їх складу новосинтезованих субстанцій, важливою є їх токсикологічна оцінка. Нашими попередніми дослідженнями було підтверджено, що "Імунокор" в умовах гострого і підгострого дослідів проявив себе як малотоксична лікарська речовина. За отриманим показником DL_{50} він належить до IV класу токсичності.

Поряд з визначенням граничних доз (концентрацій в системі токсиметричних даних важливим є встановлення рівня небезпеки хронічної дії препаратів, тобто їх ступеня кумулятивної активності за низької інтенсивності шкідливого агента. Виявлення кумулятивних властивостей хімічних чинників є одним з важливих етапів їх токсичної оцінки (Kotsiumbas et al., 2006; Varkholiak & Gutyj, 2018; Kushnir et al., 2021; 2022). Отримані наукові повідомлення щодо кумулятивних властивостей новостворених препаратів будуть важливими в контексті розуміння їхньої токсикодинаміки, що своєю чергою дозволить прогнозувати потенційну небезпеку від застосування досліджуваного засобу впродовж встановленого періоду лікування. Вважають, що чим сильніше виражені кумулятивні властивості досліджуваного засобу, тим меншими є його граничні допустимі концентрації (Litvinova et al., 2001; Hunchak et al., 2020; Lavryshyn et al., 2023).

Багаторазове введення в організм тварин лікарської речовини сприяє її накопиченню в організмі. Клінічно це зазвичай проявляється ефектами на тлі по-

вторного введення дози речовини, коли наступна доза потрапляє в організм раніше, ніж закінчується ефект від попередньої.

Для отримання вірогідних результатів з оцінки кумулятивних властивостей нового ветеринарного препарату важливим є дотримання умов проведення дослідження. Такими є зокрема застосування в процесі експерименту лікувального засобу в дозах, які є часткою % від DL_{50} ; режим і термін та шлях його введення; вид і стать піддослідних тварин, а також вибір прийому кількісного вираження кумулятивного процесу (Kosenko et al., 1997; Katsaraba et al., 2022; Varkholiak et al., 2022; Sachuk et al., 2023).

Отже, теоретичне вивчення кумуляції нового препарату в організмі тварин є важливим і багатоетапним процесом, а отримані результати щодо узагальненого ефекту кумуляції дадуть можливість більш фахово підійти до оцінки механізмів інтоксикації та розвитку побічних і віддалених ефектів.

Мета дослідження

Метою роботи є вивчення кумулятивних властивостей імуностимулювального засобу на основі 1, 2, 4-тріазолу.

Матеріал і методи досліджень

Дослідження щодо вивчення кумуляції нового імуностимулювального засобу "Імунокор" нами проведено в умовах віварію ДНДКІ ветпрепаратів і кормових добавок (м. Львів) і лабораторії кафедри фармакології та токсикології ЛНУВМБ імені С. З. Гжицького на лабораторних білих щурах. Досліджуваних тварин підбирали за принципом аналогів методом рандомізації. Утримання, їх догляд та годівля відповідали встановленим вимогам. Температура і вологість в приміщенні, де утримувались піддослідні тварини, були на рівні рекомендованих. Тварини перебували у спеціальних клітках (по 3 особини в кожній), мали постійний доступ до корму і води. В годівлі лабораторних щурів використовувалася стандартний, гранульований, збалансований за всіма поживними і мінеральними речовинами корм (Varkholiak & Gutyj, 2019).

Всі експериментальні дослідження з вивчення кумуляції новоствореного засобу проведені відповідно до правил і вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експе-

риментальних і наукових цілей (Страсбург, 1986) (Yevropeiska konventsiia, 1986).

Визначення кумулятивних властивостей препарату “Імунокор” проводили на білих щурах, 3–4-місячного віку, масою тіла 190–200 г, згідно з тест-методом “субхронічної токсичності” за К. S. Lim зі співавторами, у модифікації К. К. Сидорова (Kotsiumbas et al., 2006). З цією метою було сформовано дослідну (Д) і контрольну (К) групи тварин по 5 особин у кожній. Препарат вводили щоденно, у наростаючих дозах, упродовж 28 діб, внутрішньом’язово. Тваринам дослідної групи введення препарату починали з дози 2,5 мл/кг м.т., що становило 1/10 від максимально введеної дози препарату. Через кожні чотири доби дозу препарату збільшували у 1,5 рази. Тваринам контрольної групи, за подібною схемою вводили воду для ін’єкцій.

Упродовж усього періоду експерименту за тваринами вели спостереження, враховуючи при цьому їх загальний стан, характер і ступінь активності, координацію рухів, наявність тремору, судом, парезів, паралічів, виділень з очей, носа, зміну кольору шкірних покривів, зміну маси тіла, апетиту тощо.

Коефіцієнт кумуляції вираховували за формулою Ю. Г. Кагана і В. В. Станкевич:

$$K_{\text{кум}} = DL_{50n} : DL_{501},$$

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

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

DL_{501} – середні летальні дози при одноразовому введенні.

Середню сумарну введenu дозу препарату на одну дослідну тварину визначали за К. К. Сидоровим (Kosenko et al., 1997; Litvinova et al., 2001; Kotsiumbas et al., 2006).

Для визначення масових коефіцієнтів внутрішніх органів, а також для відбору проб крові для проведення гематологічних та біохімічних досліджень на 29-у добу експерименту і за припинення застосування досліджуваного засобу (на 42-у добу досліді) за легкого хлороформного наркозу проводили декапітацію тварин (Kravtsiv & Romanyshyn, 2001; Zon et al., 2009). Отримані результати обробляли статистично із визначенням середніх величин, достовірного інтервалу при наявному рівні значущості $P > 0,05$ з урахуванням критерію Стьюдента.

Дослідження щодо визначення окремих гематологічних і біохімічних показників проведено за загальнознаними методами, в тому числі з використанням гематологічного аналізатора Mythic-18 та напівавтоматичного біохімічного аналізатора HumaLyzer 3000 на основі стандартів фірми Human (Vlizlo et al., 2012).

Результати та їх обговорення

При визначенні кумулятивних властивостей досліджуваного засобу тест-методом “субхронічної токсичності” упродовж 28-добового застосування препарату не було виявлено загибелі тварин. Загалом

функціональний стан піддослідних тварин (Д) суттєвих змін, порівняно з контролем, не зазнавав. Поведінкова і рефлекторна активність в них були збережені. Розладів з боку центральної нервової системи, зокрема порушень координації рухів, прояву тремору, судом, парезів чи паралічів не виявлено. Шерстяний покрив, шкіра у тварин дослідної групи нічим не відрізнялася від аналогів у контролі. Ознаки місцевої чи постстрезорбтивної дії препарату за його довготривале застосування в наростаючих дозах, були нехарактерними. Кон’юнктивіту як реакції на довготривале поступлення досліджуваного засобу та його алергічного впливу не виявлено. При цьому було встановлено, що окремі лабораторні тварини за застосування препарату на 10-у добу досліді були дещо пригнічені, малорухливі, не завжди реагували на світлові та шумові подразники, не повністю поїдали корм. Однак в подальшому, після припинення поступлення препарату, їхній функціональний стан швидко відновлювався.

Сумарна середня введена доза (DL_{50n}) на одного щура протягом усього експерименту становила:

$$DL_{50n} = (2,5 \times 4) + (3,75 \times 4) + (5,63 \times 4) + (8,44 \times 4) + (12,7 \times 4) + (18,9 \times 4) + (28,5 \times 4) = 10+15+22,5+33,8+50,8+75,6+114 = 321,7 \text{ мл/кг.}$$

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

$$K_{\text{кум}} = 321,7 : 25 = 12,9 \text{ одиниці.}$$

Отже, коефіцієнт кумуляції “Імунокору” становить 12,9 одиниці та характеризує його як такий, що не володіє кумулятивними властивостями.

Результати визначення коефіцієнтів маси внутрішніх органів на тлі дії “Імунокору” після макроскопічної оцінки наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Вагові коефіцієнти маси внутрішніх органів білих щурів ($M \pm m, n = 5$)

Показники	Групи тварин	
	Контроль	Дослід
Печінка	29,6 ± 1,02	30,9 ± 1,16
Селезінка	3,27 ± 0,32	4,28 ± 0,59
Серце	2,95 ± 0,12	3,35 ± 0,15
Легені	7,29 ± 0,87	7,65 ± 0,67
Нирка права	3,83 ± 0,16	3,95 ± 0,11
Нирка ліва	3,94 ± 0,14	4,08 ± 0,16
Нирки	7,77 ± 0,24	8,03 ± 0,19
Тимус	1,18 ± 0,12	1,15 ± 0,26
Маса тіла, г	327,0 ± 2,55	329,0 ± 7,31

Примітка: * – $P < 0,05$

Маса тіла тварин контрольної і дослідних груп була майже рівною. При визначенні вагових коефіцієнтів маси внутрішніх органів було встановлено, що у тварин дослідної групи, порівняно з контролем, коефіцієнт маси печінки зростав на 4,4 %, селезінки – на 30,9 %, маси серця – на 13,6 % та нирок – на 3,3 %. Ваговий коефіцієнт маси тимуса не відрізнявся від величин аналогічного показника у тварин контрольної групи.

За морфологічного дослідження крові були отримані результати, що наведені в таблиці 2.

При вивченні впливу досліджуваного препарату на гематологічні показники у тварин дослідної групи встановлено зниження концентрації гемоглобіну в крові на 4,4 % ($P < 0,05$), кількості еритроцитів – на 7,29 %, величини гематокриту – на 3,23 %. За цих обставин виявлено зростання в крові числа лейкоцитів, тромбоцитів (відповідно на 7,03 та 35,9 %) порівняно з показниками тварин контрольної групи.

За аналізом індексів червоної крові виявлено зниження середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (МСН) на 3,83 %, середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті (МСНС) – на 8,3 % ($P < 0,05$) на тлі зростання середнього об'єму еритроцита (МСV) (на 4,52 %).

Таблиця 2

Морфологічні показники крові білих щурів на 28-у добу досліду за вивчення кумулятивних властивостей препарату “Імунокор” ($M \pm m, n = 5$)

Показники	Групи тварин	
	Контроль	Дослід
Гемоглобін, г/л	164,4 ± 4,04	157,4 ± 4,38*
Еритроцити, 10 ¹² /л	6,99 ± 0,18	6,48 ± 0,32
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	12,8 ± 0,72	13,7 ± 0,51
Гематокрит, %	40,2 ± 0,93	38,9 ± 2,04
МСНС, г/100 мл	40,9 ± 0,32	39,7 ± 0,83*
МСН, пг	23,5 ± 0,12	22,6 ± 0,62
МСV, мкм ³	57,5 ± 0,75	60,1 ± 1,65
Тромбоцити 10 ⁹ /л	372,0 ± 89,9	405,6 ± 103,8
Лімфоцити, %	50,3 ± 3,77	62,9 ± 4,46
Моноцити, %	5,3 ± 0,56	3,98 ± 0,81
Гранулоцити, %	44,4 ± 4,01	33,3 ± 3,89

Примітка: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$

При оцінці лейкограми з'ясовано, що застосування препарату “Імунокор” тваринам дослідної групи сприяло зростанню в їхній крові кількості лімфоцитів на 25,0 %. При цьому характерним було зниження числа моноцитів та гранулоцитів (на 24,9 та 25 %) порівняно з показниками тварин контрольної групи.

При визначенні біохімічних показників сироватки крові отримано дані, які наведено у таблиці 3.

Таблиця 3

Біохімічні показники крові білих щурів на 28-у добу “субхронічного досліду” ($M \pm m, n = 5$)

Показники	Групи тварин	
	Контроль	Дослід
Загальний протеїн, г/л	67,6 ± 1,08	68,7 ± 1,17
Сечовина, ммоль/л	7,34 ± 0,19	7,34 ± 0,34
Креатинін, мкмоль/л	37,4 ± 3,83	42,5 ± 1,71
АсАТ, Од/л	142,2 ± 8,57	168,8 ± 4,41*
АлАТ, Од/л	76,7 ± 2,63	91,0 ± 6,02

Примітка: * – $P < 0,05$

У сироватці крові щурів, яким вводили препарат у наростаючих дозах, упродовж усього періоду експерименту (28 діб) нами не виявлено суттєвих

відхилень у вмісті в сироватці крові загального протеїну та рівня сечовини. Водночас встановлено, що застосування препарату “Імунокор” викликало незначне зростання рівня креатиніну (на 13,6 %), активності АлАТ (на 18,6 %) і АсАТ (на 18,7 %, ($P < 0,05$) порівняно з величинами тварин контрольної групи.

За проведенного патологоанатомічного розтину та макроскопічного аналізу виявлено, що селезінка у щурів дослідної групи була дещо збільшеною, печінка мала крапкові та вогнищеві крововиливи, а нирки – сіро-зелений колір та були дещо збільшені в об'ємі.

Отже, аналізуючи отримані результати зазначаємо, що динаміка досліджуваних біохімічних і морфологічних показників крові у тварин є подібною до аналогів у групі контролю. Виявлені окремі зміни, а власне незначне зменшення кількості еритроцитів, на тлі зменшення вмісту в крові гемоглобіну закономірно сприяло і зниженню таких показників, як середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (МСНС) і середній вміст гемоглобіну в еритроциті (МСН). Очевидно, що і виявлені зміни в окремих біохімічних показниках крові (зростання трансферазної активності та рівня креатиніну) слід розглядати як адаптивно-приспосувальну реакцію організму на тривале поступлення в їх організм чужорідної речовини. Підтвердженням цьому може, очевидно, служити і зміна вагових коефіцієнтів досліджуваних внутрішніх органів (печінки, селезінки, нирок, серця).

У процесі дослідження можливого небажаного впливу нового ветеринарного препарату важливим є період відновлюваності порушених функцій за припинення його надходження в організм тварин.



Контроль Дослід
Рис. 1. Внутрішні органи тварин дослідної і контрольної груп на 28-у добу досліду

За оцінкою маси досліджуваних внутрішніх органів, зокрема коефіцієнтом його співвідношення з масою тіла, вже через 14 діб після припинення внутрішньом'язового введення препарату “Імунокор” було встановлено, що на 42-у добу досліду ваговий коефіцієнт печінки був на 22,9 % ($P < 0,001$), селезінки – на 7,3 %, нирок – на 3,6 %, тимуса – на 22 % меншим порівняно з контролем. На даному етапі

лише коефіцієнт маси серця був ще вищим вірогідно (на 20,3 %, $P < 0,01$) за аналогічний в контролі (табл. 4).

Таблиця 4

Коефіцієнти маси внутрішніх органів білих щурів у період відновлення ($M \pm m, n = 5$)

Показники	Групи тварин	
	Контроль	Дослід
Печінка	29,6 ± 1,02	22,8 ± 0,78***
Селезінка	3,27 ± 0,32	3,04 ± 0,27
Серце	2,95 ± 0,12	3,55 ± 0,12**
Легені	7,29 ± 0,87	8,28 ± 0,80
Нирка права	3,83 ± 0,16	3,68 ± 0,04
Нирка ліва	3,94 ± 0,14	3,82 ± 0,09
Нирки	7,77 ± 0,24	7,49 ± 0,11
Тимус	1,18 ± 0,12	0,92 ± 0,17
Маса тіла, г	327,0 ± 2,55	308,0 ± 2,55**

Примітка: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$

За з'ясування морфологічного складу крові у лабораторних тварин в період відновлення (після припинення надходження в їх організм досліджуваного засобу) встановлено, що динаміка більшості досліджуваних показників у тварин контрольної і дослідних груп була подібною (табл. 5).

Таблиця 5

Морфологічні показники крові білих щурів на 42-у добу досліду (на 14-у добу після припинення поступлення препарату “Імунокор”) ($M \pm m, n = 5$)

Показники	Групи тварин	
	Контроль	Дослід
Гемоглобін, г/л	164,4 ± 4,04	176,6 ± 1,91*
Еритроцити, $10^{12}/л$	6,99 ± 0,18	7,71 ± 0,19*
Лейкоцити, $10^9/л$	12,8 ± 0,72	15,8 ± 2,06
Гематокрит, %	40,2 ± 0,93	43,3 ± 0,28*
МСНС, г/дл	40,9 ± 0,32	40,7 ± 0,20
МСН, пг	23,5 ± 0,12	22,9 ± 0,44
МСV, мкм ³	57,5 ± 0,75	56,3 ± 1,37
Тромбоцити $10^9/л$	372,0 ± 89,9	358,0 ± 80,9
Лімфоцити, %	50,3 ± 3,77	49,5 ± 3,62
Моноцити, %	5,3 ± 0,56	6,44 ± 0,46
Гранулоцити, %	44,4 ± 4,01	44,04 ± 3,79

Примітка: * – $P < 0,05$

Але при цьому виявлено зростання концентрації гемоглобіну на 7,42 % ($P < 0,05$), кількості еритроцитів – на 10,3 % ($P < 0,05$), лейкоцитів – на 23,4 %, величини гематокриту – на 7,71 % ($P < 0,05$) порівняно з аналогічними показниками тварин контрольної групи.

За визначеними індексами червоної крові виявлено незначне зниження середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (МСН) – на 2,55 %, середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті (МСНС) – на 0,49 % та середнього об'єму еритроцита (МСV) – на 2,09 % стосовно контролю.

За оцінки лейкограми у тварин дослідної групи характерним було зростання кількості моноцитів (на 21,5 %) на тлі незначного зниження відсотка лімфоцитів та гранулоцитів.

Результати дослідження окремих біохімічних показників сироватки крові у щурів у період відновлення (післядії) наведено у таблиці 6.

Таблиця 6

Біохімічні показники крові білих щурів на 42-у добу досліду ($M \pm m, n = 5$)

Показники	Групи тварин	
	Контроль	Дослід
Загальний протеїн, г/л	67,6 ± 1,08	71,4 ± 1,32
Сечовина, ммоль/л	7,34 ± 0,19	9,78 ± 0,77
Креатинін, мкмоль/л	37,4 ± 3,83	40,9 ± 1,53
АсАТ, Од/л	142,2 ± 8,57	153,1 ± 5,54
АлАТ, Од/л	76,7 ± 2,63	80,2 ± 4,86

Примітка: * – $P < 0,05$

Встановлено, що через 2 тижні після припинення внутрішньом'язового введення щурам дослідної групи наростаючих доз препарату “Імунокор” біохімічний профіль їх сироватки крові суттєво не змінювався і був подібним до аналогічного в контролі.

Отже, підсумовуючи, констатуємо, що загалом, будучи препаратом з низьким коефіцієнтом кумуляції, “Імунокор” за тривалого внутрішньом'язового поступлення суттєво не впливав на масу тіла лабораторних щурів. При цьому виявлена тенденція щодо зміни вагових коефіцієнтів окремих внутрішніх органів (печінка, нирки, селезінка) стала, очевидно, результатом адаптивно-приспосувальних реакцій організму піддослідних тварин на тривале і значне надходження ксенобіотичного агента в їх організм (Viktorov, 1995; Avdosieva et al., 2006).

Кров є особливо чутливою системою в оцінці токсичності того чи іншого досліджуваного засобу. Проведені нами дослідження щодо з'ясування кумулятивних властивостей нового імунотропного засобу показали, що довготривале і в наростаючих дозах надходження в тканини лабораторних щурів нової хімічної субстанції може викликати певні зрушення в гомеостазі піддослідних щурів. За відсутності суттєвих морфологічних змін з боку кровотворної системи нами виявлено ознаки, характерні для негативної оцінки функціонального стану печінки. Збільшення в об'ємі цього органу, точкові та множинні крововиливи на ньому, зростання концентрації в сироватці крові креатиніну та активності АсАТ є, очевидно, підставою стверджувати, що за довготривалого поступлення чужорідної речовини, в нашому випадку тіпохідної 1,2,4-тріазолу, печінка тварин зазнає деяких морфологічних і функціональних змін, включаючись в дегенеративні процеси.

Однак в оцінці токсичності того чи іншого чужорідного агента важливим є встановлення відновлювальності структури і функції органу за повного припинення його надходження в організм. Нами з'ясовано, що вже через 14 діб після останнього внутрішньом'язового введення найвищої досліджуваної дози “Імунокору” досліджувані нами показники (вагові коефіцієнти печінки, нирок, селезінки; гематологічні і біохімічні показники сироватки крові) характеризують

ли відсутність будь-яких макроструктурних і функціональних змін в організмі лабораторних тварин.

Висновки

1. Препарат “Імунокор” не володіє кумулятивними властивостями. Коефіцієнт кумуляції становить 12,9 одиниці.

2. Виявлені окремі зрушення в системі гомеостазу лабораторних шурів на тлі довготривалого поступлення чужорідної для їх організму хімічної субстанції, мають адаптивно-приспосувальний характер, спрямований на зростання детоксикаційної функції печінки.

3. Через 14 діб після припинення введення досліджуваного засобу морфологічний і біохімічний профіль крові, як і макроскопічний стан окремих внутрішніх органів дослідної групи тварин, суттєво не змінювався і був подібним до аналогічного в контролі.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

- Avdosieva, I., Ivaniv, M., & Kosenko, M. (2006). Preparaty veterynarni. Metody vyznachennia neshkidlyvosti. SOU 85.20.37-391:2006. Kyiv, Minahropolytyky Ukrainy (in Ukrainian).
- Gutyj, B., Grymak, Y., Hunchak, V., Mysak, A., Nazaruk, N., Brezbyn, O., Hariv, I., Shcherbatyy, A., Semeniv, B., Bushueva, I., Parchenko, V., & Kaplaushenko, A. (2018). Preclinical searches of the preparation Threomagnile. *Ukrainian Journal of Ecology*, 8(1), 688–695. DOI: 10.15421/2018_267.
- Hunchak, Y., Gutyj, B., Sachuk, R., & Stravsky, Y. (2020). Study of the parameters of acute toxicity of the drug “Devimectin 1 %” with a single subcutaneous injection in white rats. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 22(100), 28–31. DOI: 10.32718/nvlvet10005.
- Karpenko, Y., Hunchak, Y., Gutyj, B., Hunchak, A., Parchenko, M., & Parchenko, V. (2022). Advanced research for physico-chemical properties and parameters of toxicity piperazinium 2-((5-(furan-2-YL)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-YL)THIO)acetate. *Science Rise: Pharmaceutical Science*, 2(36), 18–25. DOI: 10.15587/2519-4852.2022.255848.
- Katsaraba, O. A., Sachuk, R. M., Gutyj, B. V., Velesyk, T. A., Radzykhovskiy, M. L., Sharandak, P. V., & Pepko, V. O. (2022). Pharmacological studies of the veterinary medicinal product “Dibutalastin Ointment”. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 5(2), 43–48. DOI: 10.32718/ujvas5-2.07.
- Kosenko, M. V., Malyk O. H., Kotsiumbas I. Ya., Patereha I. P., & Chura D. O. (1997). Toksykologichnyi kontrol novykh zasobiv zakhystu tvaryn: Metodichni rekomendatsii. Kyiv: (in Ukrainian).
- Kotsiumbas, I. Ya., Malyk, O. E., & Patereha, I. P. (2006). Doklinichni doslidzhennia veterynarnykh likarskykh zasobiv; Za red. I.Ia. Kotsiumbasa. Lviv: Triada plus (in Ukrainian).
- Kravtsiv, R. Y., & Romanyshyn, V. P. (2001). *Veterynarna hematolohiia. Navchalnyi posibnyk*. Lviv. “TeRus” (in Ukrainian).
- Kushnir, V. I., Kushnir, I. M., Patereha, I. P., Kutsan, O. T., Zhovnir, O. M., & Gutyj, B. V. (2022). Comparative assessment of various methods of studying the skin toxicity of a wound-healing drug. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 5(2), 3–7. DOI: 10.32718/ujvas5-2.01.
- Kushnir, V., Patereha, I., Kushnir, I., Gutyj, B., Martynyk, S., ChudyakM., YurynetsT., Smuk, V., & Kishko, A. (2021). Determination of acute and subacute toxicity of the drug “Tilovet 20 %”. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 23(101), 15–20. DOI: 10.32718/nvlvet10103.
- Lavryshyn, Y., Gutyj, B., Verveha, B., Kutsan, O., Hunchak, V., Khariv, I., Kushnir, V., Vasiv, R., Leskiv, K., & Guta, Z. (2023). Definition of Acute Toxicity and Cumulative Properties of the Drug “Lipointersil”. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 25(112), 83–89. DOI: 10.32718/nvlvet11214.
- Litvinova, N. V., Filonenko-Patrusheva, M. A., Frantsuzova, S.B., & Khrapak, V. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: Metodichni rekomendatsii*. Kyiv: Avitsenna (in Ukrainian).
- Martynyshyn, V. (2018). Investigation of the parameters of acute and acute toxicity of the “VetMicoDerm” liniment under the skin application. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 20(92), 59–63. DOI: 10.32718/nvlvet9212.
- Martynyshyn, V. P., Hunchak, V. M., Yaroshenko, A. I., Parchenko, V. V., Panasenko, O. I., Shcherbyna, R. O., Hunchak, A. V. (2019). Chromagraphic research of liniment, which active substance belongs to new derivatives of 1,2,4-triazole. *Res. J. Pharm., Biol. Chem. Sci.*, 10(1), 806–811. DOI: 10.13140/RG.2.2.35871.61609.
- Martynyshyn, V., Gunchak, V., Gutyj, B., & Hlukh, O. (2017). To the method of preparation of the liniment on the basis of thiopropyl triazole and his assessment of physical properties and performance on individual microorganisms and fungi. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 19(82), 36–40. DOI: 10.15421/nvlvet8208.
- Sachuk, R., Gutyj, B., Stravskyy, Y., Katsaraba, O., Dyshkant, O., & Kalynovska, L. (2023). Research on the specific toxicity of the drug “BTF plus” – a means for nor-malizing metabolic processes in animals and poultry. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 25(111), 33–42. DOI: 10.32718/nvlvet11106.
- Varkholiak, I., & Gutyj, B. (2018). Determination of acute toxicity of “Bendamin” drug in laboratory animals. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 20(92), 209–212. DOI: 10.32718/nvlvet9243.

- Varkholiak, I., & Gutyj, B. (2019). The degree of cumulation of the “Bendamin” drug in the body of white rats. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 21(94), 82–85. DOI: 10.32718/nvlvet9415.
- Varkholiak, I., Gutyj, B., Zolototska, O., Goralskyi, L., Sokulskyi, I., Khalak, V., Parchenko, V., Shcherbatyy, A., Martyshuk, T., & Guta, Z. (2022). Experimental assessment of the toxicity of a cardiac drug based on a phosphodiesterase-3 inhibitor and ethylmethylhydroxypyridine succinate. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 24(105), 109–119. DOI: 10.32718/nvlvet10516.
- Vasylyev, D., Priimenko, B., Aleksandrova, K., Mykhalchenko, Y., Gutyj, B., Mazur, I., Magrelo, N., Sus, H., Dashkovskyy, O., Vus, U., & Kamratska, O. (2021). Investigation of the acute toxicity of new xan-thine xenobiotics with noticeable antioxidant activity. *Ukrainian Journal of Ecology*, 11(1), 315–318. DOI: 10.15421/2021_47.
- Viktorov, O. P. (1995). Suchasni pidkhody do vyvchennia ta kontroliu pobichnoi dii likiv. *Form. zhurn.*, 6, 6–12 (in Ukrainian).
- Vlizlo, V. V., Fedoruk, R. S., Ratych, I. B., Vishchur, O. I. ta in (2012). *Laboratorni metody doslidzhen u biolohii, tvarynnytstvi ta veterynarii medytsyni*. Dovidnyk. Lviv: SPOLOM (in Ukrainian).
- Yevropeiska konventsiiia pro zakhyst khrebetnykh tvaryn, shcho vykorystovuiutsia dlia doslidnykh ta inshykh naukovykh tsilei, Strasburh, 18 bereznia 1986 r. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137#Text (in Ukrainian).
- Zon, H. A., Skrypka, M. V., & Ivanivska, L. B. (2009). *Pataloho-anatomichni rozlyn tvaryn*. Donetsk (in Ukrainian).