



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/nvlvet11930
<https://nvlvet.com.ua/index.php/journal>

UDC 619:615.9:615.322

Study of the parameters of acute and subacute toxicity of the “ImunoHepaVerm” preparation

I. V. Tokar¹✉, B. V. Gutyj¹, V. V. Stybel², V. I. Kushnir²

¹Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine

²State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives, Lviv, Ukraine

Article info

Received 15.07.2025

Received in revised form

18.08.2025

Accepted 19.08.2025

Stepan Gzhytskyi National
University of Veterinary
Medicine and Biotechnologies Lviv,
Pekarska Str., 50, Lviv,
79010, Ukraine.
Tel.: +38-093-610-20-03
E-mail: vet.tim.lviv@gmail.com

State Scientific-Research Control
Institute of Veterinary Medicinal
Products and Feed Additives,
Donetska Str., 11, Lviv, 79019,
Ukraine.

Tokar, I. V., Gutyj, B. V., Stybel, V. V., & Kushnir, V. I. (2025). Study of the parameters of acute and subacute toxicity of the “ImunoHepaVerm” preparation. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 27(119), 214–222. doi: 10.32718/nvlvet11930

The article presents the results of an experimental study of the acute and subacute toxicity of a new combined preparation, “ImunoHepaVerm,” which contains fenbendazole, milk thistle (*Silybum marianum*), and purple coneflower (*Echinacea purpurea*). The preparation has been developed as an agent with potential antiparasitic, hepatoprotective, and immunomodulatory properties, thereby necessitating a comprehensive toxicological evaluation prior to further preclinical and clinical investigations. Acute toxicity was assessed in white mice and rats following a single intragastric administration of the preparation at doses ranging from 50 to 5000 mg/kg of body weight. During a 14-day observation period, clinical signs, behavioral responses, coat and mucosal condition, respiration, and reflex activity were recorded. Subacute toxicity was studied in white rats over a 14-day period of daily oral administration at doses of 50, 250, and 500 mg/kg. Body weight dynamics, behavioral responses, thiopental sleep duration, swimming test performance, organ-to-body mass coefficients, hematological parameters, and biochemical indicators of blood serum were evaluated. It was established that a single administration of “ImunoHepaVerm” at doses up to 5000 mg/kg did not cause mortality in laboratory animals and was not accompanied by clinically pronounced signs of intoxication. The LD₅₀ value exceeded 5000 mg/kg, which allows the preparation to be classified as toxicity class IV (low-toxicity substances). In the subacute toxicity study, doses of 50 and 250 mg/kg did not induce significant changes in functional, hematological, or biochemical parameters. The highest dose of the preparation (500 mg/kg) resulted in prolonged thiopental-induced sleep, reduced physical endurance, a moderate increase in the liver mass coefficient, slight anemia-related changes, and elevated activities of AST, ALT, and alkaline phosphatase. These findings indicate a dose-dependent hepatotoxic effect of the preparation at higher concentrations. Overall, the obtained results demonstrate that “ImunoHepaVerm” exhibits low toxicity and is safe when used at therapeutically relevant doses. Higher doses (≥ 500 mg/kg) require monitoring of liver function due to the possibility of developing moderate hepatotoxic changes. The conducted studies provide a basis for further preclinical evaluation of the safety and pharmacological efficacy of “ImunoHepaVerm”.

Key words: pharmacology; ImunoHepaVerm; toxicology; acute toxicity; subacute toxicity; antiparasitic preparation; fenbendazole; milk thistle; *Echinacea purpurea*.

Дослідження параметрів гострої та підгострої токсичності препарату “ІмуноГепаверм”

I. В. Токар¹✉, Б. В. Гутій¹, В. В. Стибель², В. І. Кушнір²

¹Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, м. Львів, Україна

²Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок, м. Львів, Україна

У статті наведено результати експериментального дослідження гострої та підгострої токсичності нового комбінованого препарату “ІмуноГепВерм”, до складу якого входять фенбендазол, розторопшиа плямиста та ехінацея пурпурова. Препарат розроблено як засіб із потенційними протипаразитарними, гепатопротекторними та імунomodуючими властивостями, що зумовлює необхідність комплексної токсикологічної оцінки перед початком доклінічних і клінічних досліджень. Гостру токсичність визначали на білих мишах та щурах за умов одноразового внутрішньошлункового введення препарату у дозах 50–5000 мг/кг маси тіла. У ході 14-добового спостереження реєстрували клінічні показники, поведінкові реакції, стан шерстного покриву, слизових оболонок, дихання та рефлекторної активності. Підгостру токсичність досліджували протягом 14 діб у білих щурів, яким щоденно задавали препарат у дозах 50, 250 та 500 мг/кг. Оцінювали динаміку маси тіла, поведінкові реакції, показники тіопенталової проби та проби з плаванням, коефіцієнти маси внутрішніх органів, морфологічні та біохімічні показники крові. Встановлено, що одноразове введення препарату “ІмуноГепВерм” у дозах до 5000 мг/кг не спричиняло загибелі лабораторних тварин і не супроводжувалося клінічно вираженими ознаками інтоксикації. Показник DL_{50} перевищує 5000 мг/кг, що дозволяє віднести препарат “ІмуноГепВерм” до IV класу токсичності – малотоксичних речовин. За вивчення підгострої токсичності препарату “ІмуноГепВерм” у дозах 50 та 250 мг/кг не встановлено достовірних змін функціональних, гематологічних і біохімічних показників. Найвища доза препарату “ІмуноГепВерм” (500 мг/кг) супроводжувалася збільшенням тривалості тіопенталового сну, зниженням фізичної витривалості, помірним збільшенням коефіцієнта маси печінки, окремими анемічними змінами та підвищенням активності ензимів: АсАТ, АлАТ і лужної фосфатази. Зазначені зміни вказують про дозозалежний гепатотоксичний ефект препарату у високих концентраціях. Отримані результати узагальнено свідчать, що препарат “ІмуноГепВерм” характеризується низькою токсичністю та є безпечним при застосуванні у терапевтично орієнтованих дозах. Високі дози (≥ 500 мг/кг) потребують контролю за функціональним станом печінки через можливість розвитку помірних гепатотоксичних змін. Проведені дослідження формують основу для подальшої доклінічної оцінки безпечності та вивчення фармакологічної ефективності препарату “ІмуноГепВерм”.

Ключові слова: фармакологія, ІмуноГепВерм, токсикологія, гостра токсичність, підгостра токсичність, протипаразитарний препарат, фенбендазол, розторопшиа плямиста, ехінацея пурпурова.

Вступ

Сучасна ветеринарна медицина потребує ефективних і безпечних засобів для лікування тварин та профілактики паразитарних інвазій в поєднанні з корекцією супутніх метаболічних та імунних порушень (Gutyj et al., 2024; Kuljaba et al., 2025). Паразитози залишаються однією з провідних причин зниження продуктивності, порушення обміну речовин і розвитку патологій гепатобіліарної системи у тварин, що обумовлює необхідність застосування препаратів комплексної дії (Tokar et al., 2024; Zapa et al., 2024). Одним із перспективних напрямів є створення комбінованих засобів, до складу яких входять протипаразитарні речовини разом із гепатопротекторами та імунomodуляторами природного походження (Vlasheva et al., 2024; Vyslotska et al., 2024).

Фенбендазол є відомим бензimidазольним антигельмінтиком широкого спектра дії, який ефективно впливає на нематод і деякі цестоди (Cray & Altman, 2022; Wang et al., 2022; Bhanjadeo et al., 2023; Perl et al., 2023). Водночас застосування хіміотерапевтичних препаратів може супроводжуватися підвищенням навантаженням на детоксикаційні системи організму тварин, що актуалізує потребу у поєднанні їх із засобами, здатними підтримувати функціональну активність печінки. До таких речовин належать флаволідгани розторопши плямистої (*Silybum marianum*), які мають доведені гепатопротекторні властивості та сприяють стабілізації клітинних мембран гепатоцитів (Eita, 2022; Khazaei et al., 2022; Guerrini & Tedesco, 2023; Nawaz et al., 2023). Ехінацея пурпурова (*Echinacea purpurea*) відома як джерело природних імунomodуляторів, здатних посилювати неспецифічну резистентність організму (Ogal et al., 2021; Burlou-Nagy et al., 2022; Gu et al., 2023; Vieira et al., 2023; El-Demerdash et al., 2024).

Поєднання зазначених компонентів у єдиному препараті дозволяє очікувати комплексний терапевтичний ефект (Ostapuyuk et al., 2025; Vus et al., 2025). Однак створення комбінованих фармакологічних

засобів потребує обов'язкової оцінки їхньої безпечності, зокрема дослідження параметрів гострої та підгострої токсичності (Kushnir et al., 2025; Varkholiak et al., 2025). Важливо встановити межі токсичних доз новоствореного препарату, характер можливих порушень функцій життєво важливих органів та визначити безпечні режими його застосування (Sachuk et al., 2025). Незважаючи на широкий спектр досліджень окремих компонентів препарату, дані щодо токсикологічного профілю нової комбінованої формули наразі відсутні.

У зв'язку з цим проведення експериментальної оцінки токсичності препарату “ІмуноГепВерм” є необхідним етапом доклінічних досліджень, що забезпечує наукове обґрунтування його подальшого застосування у ветеринарній практиці.

Мета дослідження

Метою роботи було вивчити гостру та підгостру токсичність препарату “ІмуноГепВерм” на лабораторних тваринах

Матеріал і методи досліджень

Експериментальні дослідження проведені у відповідності до вимог лікарсько-біологічного експерименту з підбору аналогів, постановці контролю, дотриманню однакових умов годівлі та утримання під час проведення досліду та обліку результатів. У досліді використовували препарат “ІмуноГепВерм”, який у своєму складі має такі діючі речовини: фенбендазол, розторопшиа плямиста, ехінацея пурпурова.

В умовах гострого досліду визначали: а) ступінь токсичності (величини токсичних доз); б) орієнтовні дози (концентрації) для проведення підгострого досліду.

Параметри гострої токсичності препарату “ІмуноГепВерм” досліджували на білих мишах 2–3-місячного віку, масою 19–22 г та білих щурах, віком 2–3 місяці, масою 180–200 г. Препарат “ІмуноГеп-

паВерм” вводили внутрішньошлунково, одноразово. Параметри гострої токсичності досліджуваного препарату “ІмуноГепаВерм” визначали у два етапи: на першому етапі препарат “ІмуноГепаВерм” застосовували білим мишам і щурам у дозах: 50, 500, 1000, 3000 та 5000 мг/кг на тварину. На кожну дозу препарату було використано по 3 лабораторні тварини. На другому етапі досліджень препарат “ІмуноГепаВерм” у дозі 5000 мг/кг маси тіла було введено подвійній кількості тварин.

Після введення препарату за тваринами проводили спостереження протягом 14 днів. У ході моніторингу враховували їхній зовнішній вигляд, поведінкові реакції, стан шерстного покриву та видимих слизових оболонок, апетит, частоту й ритм дихання. Додатково реєстрували час появи можливих ознак інтоксикації, їх характер і ступінь вираженості, перебіг змін, а також фіксували випадки загибелі або відновлення клінічного стану тварин.

При вивченні підгострої токсичності препарату “ІмуноГепаВерм” дослідження проводили з урахуванням результатів, отриманих на етапі визначення гострої токсичності даного препарату. Було сформовано чотири групи білих щурів по п’ять тварин у кожній. Перша група слугувала контролем, тоді як тваринам інших груп вводили препарат “ІмуноГепаВерм” у дозах: 50 мг/кг, 250 мг/кг та 500 мг/кг маси тварини.

Препарат “ІмуноГепаВерм” задавали перорально, натще, за допомогою спеціального зонда для лабораторних тварин, щоденно протягом 14 днів у чітко визначений час. На початку та наприкінці експерименту проводили зважування тварин контрольної та дослідних груп. Упродовж усього періоду дослідження здійснювали систематичне спостереження за клінічним станом щурів, оцінюючи їх поведінкові та фізіологічні реакції.

На 14-ту добу від початку введення препарату у п’яти білих щурах із кожної групи проводили оцінку дезінтоксикаційної функції печінки за допомогою тіопенталової проби. З цією метою тваринам внутрішньовенно вводили 1 % розчин тіопенталу натрію в дозі 45 мг/кг, після чого фіксували тривалість медикаментозного сну – від моменту переходу щура в бокове положення до його самостійного пробудження.

Паралельно на інших п’яти тваринах здійснювали тест із плаванням за методикою М. Л. Рилової. Для експерименту використовували скляний акваріум із висотою водяного стовпа 50 см та температурою води 12–13 °С. Щурам перед експериментом проводили зважування і прикріплювали до хвоста вантаж (металеві наважки), маса якого становила 10 % від маси тіла. Дослід розпочинали з одночасного занурення у воду контрольних і дослідних тварин приблизно однакової маси, стежачи за тим, щоб вони постійно перебували у стані активного плавання. Критерієм оцінки фізичної працездатності був час, протягом якого тварина здатна утримуватися на поверхні води.

Експеримент завершували тоді, коли щур повністю опускався на дно.

На наступну добу після закінчення введення препарату “ІмуноГепаВерм” лабораторних тварин за легкого ефірного наркозу декапітували, відбирали проби крові, проводили гематологічні і біохімічні дослідження за загально визнаними методиками та розтинали і визначали коефіцієнти маси органів, порівняно з контрольною групою.

Варто зазначити, що маніпуляції над щурами здійснювали відповідно до існуючих нормативних документів (*European convention...*, 1986; *Council Directive 86/609/EEC; Stattia 26 Zakonu Ukrainy № 5456-VI, 2012*), що регламентують організацію робіт із використанням експериментальних тварин і дотриманням принципів “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях” (Страсбург, 1986).

Аналіз результатів досліджень проводили за допомогою пакету програм Statistica 6.0. Вірогідність різниць оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Результати середніх значень вважали статистично вірогідними при * – $P < 0,05$ (ANOVA).

Результати та їх обговорення

Вивчення гострої токсичності є необхідним етапом дослідження нових лікарських засобів, оскільки дає змогу оцінити потенційну небезпеку речовини для організму за умов короткочасної дії, а також визначити її токсичний клас і межі терапевтичної дії. У зв’язку з цим на початковому етапі роботи нами було проведено дослідження гострої токсичності препарату “ІмуноГепаВерм”, під час якого встановлено токсичні та середньо-смертельні дози для лабораторних тварин.

Гостру токсичність препарату “ІмуноГепаВерм” оцінювали на білих щурах і мишах шляхом внутрішньошлункового його введення. У результаті внутрішньошлункового введення препарату “ІмуноГепаВерм” загибелі білих щурів не спостерігали (табл. 1).

За внутрішньошлункового введення препарату “ІмуноГепаВерм” у дозах 50, 500, 1000 і 3000 мг/кг, клінічних проявів інтоксикації у білих щурів не відмічали. Відповідно тварини залишалися охайними, активними, добре реагували на зовнішні подразники, зберігали нормальний апетит, а також не мали порушень сечовиділення чи дефекації. Ознак дихальної дисфункції, судом або підвищення рефлекторної збудливості не спостерігали. Лише у щурів, яким вводили препарат “ІмуноГепаВерм” у дозі 5000 мг/кг, фіксували короткочасне помірне пригнічення, що, ймовірно, пов’язане з надходженням великого об’єму речовини до їх організму. Варто зазначити, що вже з наступної доби клінічний стан тварин нормалізувався. Аналогічні результати отримано й після повторного введення лабораторним щурам препарату “ІмуноГепаВерм” в дозі 5000 мг/кг.

Таблиця 1

Результати гострого дослідження за внутрішньошлункового введення білим щурам препарату “ІмуноГепаверм”

Кількість тварин у групі	Доза препарату, мг/кг	Число загиблих тварин		
		всього	у %	середній час загибелі
3	50	0	0	0
3	500	0	0	0
3	1000	0	0	0
3	3000	0	0	0
3	5000	0	0	0
6	5000	0	0	0
6	5000	0	0	0

Таким чином, можна стверджувати, що показник DL_{50} препарату “ІмуноГепаверм” за умов внутрішньошлункового введення білим щурам перевищує 5000 мг/кг маси тіла.

Результати з визначення гострої токсичності препарату “ІмуноГепаверм” за внутрішньошлункового введення білим мишам наведені у таблиці 2. Загибелі білих мишей за внутрішньошлункового введення препарату “ІмуноГепаверм” у відповідних дозах не спостерігали. Явищ вираженої інтоксикації у тварин у ході експерименту не було встановлено.

Загальний стан дослідних мишей не відрізнявся від інтактних, а саме: координація рухів і тонус ске-

летних м’язів мишей залишалися в межах норми, а реакції на больові, тактильні та звукові стимули були фізіологічними. Лише при введенні препарату “ІмуноГепаверм” в дозі 5000 мг/кг маси тіла відмічали незначне короткочасне пригнічення, що пов’язують із надходженням до організму мишей великого об’єму препарату.

Під час визначення гострої токсичності препарату “ІмуноГепаверм” встановити значення DL_{50} не вдалося, що вказує про низьку токсичність засобу. Таким чином, за внутрішньошлункового введення білим мишам величина DL_{50} препарату “ІмуноГепаверм” перевищує 5000 мг/кг маси тіла.

Таблиця 2

Результати гострого дослідження за внутрішньошлункового введення білим мишам препарату “ІмуноГепаверм”

Кількість тварин у групі	Доза препарату, мг/кг	Число загиблих тварин		
		всього	у %	середній час загибелі
3	50	0	0	0
3	500	0	0	0
3	1000	0	0	0
3	3000	0	0	0
3	5000	0	0	0
6	5000	0	0	0
6	5000	0	0	0

Отже, препарат “ІмуноГепаверм” за токсичністю можна віднести до IV класу – малотоксичні речовини.

У таблиці 3 наведено результати дослідження впливу препарату “ІмуноГепаверм” у різних дозах (50 мг/кг, 250 мг/кг, 500 мг/кг) на функціональний стан лабораторних щурів за даними тіопенталової проби та проби з плаванням. Згідно з отриманими даними, у контрольній групі щурів тривалість тіопенталового сну становила $28,5 \pm 1,54$ хв, а час утримання на воді – $12,71 \pm 1,32$ хв. Введення препарату “ІмуноГепаверм” у дозі 500 мг/кг зумовлювало вірогідне ($P < 0,05$) збільшення тривалості тіопенталового сну відповідно до $33,4 \pm 1,46$ хв, що вказує про посилення

депресивної реакції центральної нервової системи. Одночасно у даній групі встановлено достовірне зменшення часу плавання до $9,11 \pm 1,14$ хв, що вказує на зниження фізичної витривалості тварин.

За введення препарату “ІмуноГепаверм” у дозі 250 мг/кг тривалість сну зростала до $31,1 \pm 1,04$ хв, а час плавання знижувався до $10,92 \pm 1,31$ хв, однак дані зміни не були статистично вірогідними. Найменша доза препарату “ІмуноГепаверм” (50 мг/кг) практично не впливала на перебіг функціональних проб: показники даної групи не відрізнялися від контролю як за тривалістю тіопенталового сну ($29,4 \pm 1,52$ хв), так і за часом плавання ($12,95 \pm 1,24$ хв).

Таблиця 3

Результати проведення функціональних проб ($M \pm m, n = 5$)

Група тварин	Препарат у дозі	Тіопенталова проба		Проба з плаванням	
		середній час сну, хв		середній час плавання, хв	
Контрольна	контрольна	$28,5 \pm 1,34$		$12,71 \pm 1,11$	
1 дослідна	50 мг/кг	$29,4 \pm 1,52$		$12,95 \pm 1,24$	
2 дослідна	250 мг/кг	$31,1 \pm 1,04$		$10,92 \pm 1,31$	
3 дослідна	500 мг/кг	$33,4 \pm 1,46^*$		$9,11 \pm 1,14^*$	

Таким чином, встановлено, що найбільш виражений вплив препарату “ІмуноГепаверм” на функціональний стан щурів спостерігається при введенні препарату “ІмуноГепаверм” у дозі 500 мг/кг. Препарат “ІмуноГепаверм” у дозах 50 мг/кг та 250 мг/кг не впливав на результати функціональних проб. Це пов’язано з нормальним функціонування печінкової тканини і відсутністю негативного впливу на організм щурів першої та другої дослідних груп.

У таблиці 4 наведено дані щодо коефіцієнтів маси внутрішніх органів білих щурів на 15-ту добу експерименту за вивчення підгострої токсичності препарату “ІмуноГепаверм”. Показники коефіцієнтів маси внутрішніх органів є чутливими маркерами токсичного ураження лабораторних тварин, оскільки відображають можливі дистрофічні, запальні або компенсаторно-гіпертрофічні зміни в органах-мішенях за впливу препарату “ІмуноГепаверм”.

У тварин, яким задавали препарат “ІмуноГепаверм” у дозі 500 мг/кг, відзначалося помірне збіль-

шення коефіцієнту маси печінки ($36,47 \pm 0,72$ проти $31,72 \pm 1,34$ у контрольній групі), що може вказувати про підвищене функціональне навантаження або розвиток початкових проявів гепатотоксичної дії препарату у високій дозі. Подібна тенденція, хоча менш виражена, спостерігалась і в групі щурів, яким вводили препарат у дозі 250 мг/кг – $32,41 \pm 1,13$. Коефіцієнти маси легень, серця та нирок вірогідно не змінювалися, що вказує на відсутність вираженого токсичного впливу препарату “ІмуноГепаверм” на дані органи у досліджуваних дозах.

Коефіцієнти маси нирок (правої та лівої), селезінки, серця та легень залишалися стабільними у всіх групах, що вказує на відсутність токсичного впливу на ці органи протягом періоду спостереження. Маса тіла щурів також суттєво не відрізнялася між групами, що додатково підтверджує добру переносимість препарату “ІмуноГепаверм”.

Таблиця 4

Коефіцієнти маси внутрішніх органів білих щурів на 15-ту добу за вивчення підгострої токсичності препарату “ІмуноГепаверм” ($M \pm m, n = 5$)

Внутрішні органи	Групи тварин			
	контрольна	1 група (50 мг/кг)	2 група (250 мг/кг)	3 група (500 мг/кг)
Печінка	$31,72 \pm 1,34$	$30,14 \pm 1,18$	$32,41 \pm 1,13$	$36,47 \pm 0,72^*$
Нирка права	$3,82 \pm 0,15$	$3,57 \pm 0,11$	$3,51 \pm 0,12$	$3,47 \pm 0,13$
Нирка ліва	$3,46 \pm 0,14$	$3,41 \pm 0,11$	$3,39 \pm 0,12$	$3,36 \pm 0,11$
Селезінка	$6,81 \pm 0,94$	$5,36 \pm 0,35$	$6,12 \pm 0,40$	$7,67 \pm 0,76$
Серце	$3,82 \pm 0,10$	$3,80 \pm 0,09$	$3,67 \pm 0,07$	$3,43 \pm 0,006$
Легені	$8,09 \pm 0,47$	$6,89 \pm 0,45$	$7,12 \pm 0,51$	$8,08 \pm 0,53$
Маса	$188,8 \pm 5,32$	$181,8 \pm 2,86$	$189,3 \pm 5,33$	$194,5 \pm 1,82$

Примітка: * - $P < 0,05$

В цілому отримані дані вказують, що за умов вивчення підгострої токсичності препарат “ІмуноГепаверм” не спричиняв вірогідних змін коефіцієнтів внутрішніх органів, за винятком помірного збільшення коефіцієнта маси печінки у щурів, які отримували найбільшу дозу дослідного препарату (500 мг/кг).

У таблиці 5 наведено морфологічні показники крові білих щурів на 15-ту добу досліду за вивчення підгострої токсичності препарату “ІмуноГепаверм” за умов багаторазового його введення у відповідних дозах: 50 мг/кг, 250 мг/кг та 500 мг/кг. Наведені дані дозволяють оцінити можливі зміни у системі кровотворення тварин за введення препарату “ІмуноГепаверм”.

Встановлено, що у щурів першої та другої дослідних груп, яким задавали препарат у дозах 50 мг/кг та 250 мг/кг, морфологічні показники крові залишалися в межах фізіологічних коливань та достовірно не відрізнялися від контрольних значень. Це вказує про відсутність негативного впливу препарату “ІмуноГепаверм” на гемопоез та загальний стан периферичної крові щурів при застосуванні препарату у відповідних дозах.

У щурів третьої групи, яким вводили препарат “ІмуноГепаверм” у дозі 500 мг/кг, виявлено окремі вірогідні зміни ($P < 0,05$). Зокрема, спостерігали зниження рівня гемоглобіну на 13,2 % порівняно з контрольною групою, а також помірне зменшення гемато-

критної величини ($36,5 \pm 1,03$ % проти $40,1 \pm 1,24$ % у контролі). Дані зміни можуть вказувати про розвиток легкого анемічного синдрому або пригнічення еритропоезу при надмірному навантаженні досліджуваним препаратом “ІмуноГепаверм”.

Кількість еритроцитів та еритроцитарні індекси крові (МСН, МСНС і МСV) у всіх трьох дослідних групах щурів суттєво не змінювалися, що вказує на відсутність значущих порушень морфологічної структури еритроцитів та їх функціональної здатності переносити кисень.

Таким чином одержані результати вказують на те, що препарат “ІмуноГепаверм” є безпечним для тварин за введення його в дозах 50 мг/кг і 250 мг/кг, а застосування препарату “ІмуноГепаверм” у дозі 500 мг/кг спричиняє лише помірні зміни еритроцитарних показників без розвитку виражених патологічних порушень.

У таблиці 6 наведено результати дослідження біохімічних показників крові білих щурів на 15-ту добу досліду за вивчення підгострої токсичності препарату “ІмуноГепаверм” у дозах: 50 мг/кг, 250 мг/кг, 500 мг/кг. Досліджувані показники відображають функціональний стан печінки, білкового та азотистого обміну, а також можливий токсичний вплив препарату “ІмуноГепаверм” за умов тривалого надходження.

Таблиця 5

Морфологічні показники крові білих щурів на 15-ту добу досліду за вивчення підгострої токсичності препарату “ІмуноГепаверм” ($M \pm m, n = 5$)

Показники	Групи тварин			
	Контрольна	1 група (50 мг/кг)	2 група (250 мг/кг)	3 група (500 мг/кг)
Гемоглобін, г/л	148,7 ± 4,63	147,9 ± 3,69	141,6 ± 4,23	129,1 ± 4,78*
Еритроцити, Т/л	6,63 ± 0,31	6,59 ± 0,27	6,48 ± 0,24	6,00 ± 0,21
Лейкоцити, г/л	11,51 ± 1,13	10,69 ± 0,63	12,24 ± 0,77	12,84 ± 1,01
Гематокрит, %	40,1 ± 1,24	38,9 ± 0,75	37,8 ± 0,82	36,5 ± 1,03*
МСН, пг	22,42 ± 0,26	22,44 ± 0,43	21,85 ± 0,37	21,52 ± 0,51
МСНС, г/дл	37,08 ± 0,43	38,02 ± 0,27	37,46 ± 0,32	35,37 ± 0,23
МСV, мкм ³	60,48 ± 1,10	59,03 ± 1,85	58,33 ± 2,04	60,83 ± 1,35

Примітка: * - $P < 0,05$

Таблиця 6

Біохімічні показники крові білих щурів на 15-ту добу досліду за вивчення підгострої токсичності препарату “ІмуноГепаверм” ($M \pm m, n = 5$)

Показники	Групи тварин			
	Контрольна	1 група (50 мг/кг)	2 група (250 мг/кг)	3 група (500 мг/кг)
Загальний протеїн, г/л	69,73 ± 1,63	67,65 ± 0,92	65,42 ± 1,03	63,86 ± 1,23*
Альбуміни, г/л	27,42 ± 1,10	26,57 ± 1,02	25,61 ± 0,96	24,15 ± 0,99*
Креатинін, мкмоль/л	62,14 ± 2,36	68,76 ± 1,87	66,63 ± 2,25	65,46 ± 2,68
Сечовина, ммоль/л	5,26 ± 0,12	5,34 ± 0,17	5,11 ± 0,15	4,76 ± 0,14*
АсАТ, Од/л	220,9 ± 4,76	211,6 ± 6,42	243,8 ± 7,51*	263,9 ± 4,93***
АлАТ, Од/л	71,16 ± 2,72	74,25 ± 3,79	82,36 ± 2,65*	92,01 ± 1,67***
ЛФ, Од/л	331,8 ± 13,2	368,6 ± 28,4	401,3 ± 19,8*	497,4 ± 16,8***

Примітка: * - $P < 0,05$ *** - $P < 0,001$

У щурів першої та другої дослідної групи рівень загального протеїну та альбумінів залишався в межах фізіологічних величин і не мав достовірної різниці порівняно з показниками контрольної групи. Однак у щурів третьої дослідної групи, яким задавали препарат “ІмуноГепаверм” у дозі 500 мг/кг, спостерігали достовірне ($P < 0,05$) зниження рівня загального протеїну на 8,4 % та рівня альбумінів на 11,9 % порівняно з контрольною групою. Це може вказувати про помірне пригнічення протеїнсинтезувальної функції печінки або підвищене білкове навантаження внаслідок дії препарату у високій дозі.

Концентрація креатиніну у щурів всіх дослідних груп перебували в межах фізіологічних величин, що вказує на відсутність негативного впливу препарату “ІмуноГепаверм” на функціональний стан нирок. Концентрація сечовини у крові щурів також не змінювалася в дослідних групах тварин, яким задавали препарат “ІмуноГепаверм” у дозах 50 і 250 мг/кг, тоді як у щурів третьої дослідної групи її концентрація дещо знизилася ($4,76 \pm 0,14$ ммоль/л; $P < 0,05$), що може відображати зміни метаболізму білків або адаптивні реакції на надмірне навантаження препаратом.

Ензими АсАТ, АлАТ і лужна фосфатаза є ключовими індикаторами функціонального стану печінки, відображають ступінь ушкодження гепатоцитів і дозволяють оцінити характер токсичного впливу препарату на організм тварин (Slivinska et al., 2025). У ході підгострого досліду встановлено чітку дозозалежну тенденцію змін цих ензимів, що вказує про особливості патогенезу токсичної дії “ІмуноГепаверм” у високим дозах.

Активність аспартатамінотрансферази у щурів першої дослідної групи, яким задавали препарат “ІмуноГепаверм” у дозі 50 мг/кг, не відрізнялася від контрольних значень, що вказує про відсутність ушкодження клітинних мембран і мітохондрій гепатоцитів у даних тварин. У щурів другої дослідної групи, яким задавали препарат у дозі 250 мг/кг, відмічали достовірне підвищення активності ензиму на 10,4 % ($P < 0,05$), тоді як у щурів третьої дослідної групи (доза препарату – 500 мг/кг) її активність підвищувалася на 19,5 % ($P < 0,001$) порівняно з контрольною групою. Оскільки АсАТ локалізується не лише в цитозолі, а також і у мітохондріях, підвищення її активності у крові вказує про розвиток глибших структурних ушкоджень гепатоцитів, порушення проникності мітохондріальних мембран та активацію процесів пероксидного окиснення ліпідів. Такі зміни характерні для токсичного або медикаментозного ушкодження печінки при надмірному фармакологічному навантаженні.

Аланінамінотрансфераза, будучи більш специфічним маркером цитозольного ушкодження гепатоцитів, також демонструвала дозозалежну динаміку. Препарат “ІмуноГепаверм” у дозі 50 мг/кг не викликав істотних змін активності ензиму, однак при застосуванні препарату у дозі 250 мг/кг спостерігали достовірне її підвищення на 15,7% ($P < 0,05$), а при введенні препарату у дозі 500 мг/кг активність АлАТ підвищилася на 29 % ($P < 0,001$) порівняно з контролем. Такі зміни активності ензиму вказують про розвиток цитолітичного синдрому, зумовленого порушенням цілісності плазматичних мембран гепатоцитів. Підвищен-

ня активності АлАТ є типовою відповіддю печінки на токсичний вплив, що перевищує компенсаторні можливості організму тварин.

Активність лужної фосфатази так само зростала у щурів дослідних груп пропорційно дозі препарату. У другій та особливо третій дослідних групах тварин підвищення активності ензиму було достовірним ($P < 0,05-0,001$), що вказує про формування елементів холестатичного синдрому. Це може бути наслідком порушення відтоку жовчі, структурних змін жовчних каналців або ушкодження мембранозв'язаних ферментних систем гепатобілярної зони. Підвищення активності лужної фосфатази у поєднанні з АсАТ і АлАТ підтверджує наявність поєданого цитолітичного та холестатичного впливу препарату у дозі 500 мг/кг маси тварини.

Узагальнюючи отримані дані, можна стверджувати, що препарат “ІмуноГепаверм” у дозі 50 мг/кг не порушує ферментативну активність печінки та не чинить гепатотоксичного впливу. Однак застосування препарату у високих дозах (250 мг/кг та 500 мг/кг) спричиняє розвиток дозозалежних гепатотоксичних ефектів, які проявляються активацією цитолітичних ензимів, порушенням стану мітохондріальних структур гепатоцитів і ознаками холестатичної дисфункції.

Висновки

Препарат “ІмуноГепаверм” за умов одноразового внутрішньошлункового введення білим щурам і мишам у дозах до 5000 мг/кг не спричиняв загибелі тварин та виражених клінічних ознак інтоксикації, що дає підстави віднести його до IV класу токсичності (малотоксичні речовини), при $DL_{50} > 5000$ мг/кг.

За 14-добового введення препарату “ІмуноГепаверм” у дозах 50 та 250 мг/кг клінічний стан тварин, коефіцієнти маси внутрішніх органів, морфологічні показники крові та більшість біохімічних показників залишалися в межах фізіологічних коливань.

Застосування препарату у дозі 500 мг/кг супроводжувалося помірним збільшенням коефіцієнта маси печінки, незначними змінами еритроцитарних показників та підвищенням активності АсАТ, АлАТ і лужної фосфатази, що вказує про дозозалежний гепатотоксичний ефект.

Подяка

Дослідження виконано за фінансової підтримки Міністерства освіти і науки України в рамках науково-прикладного проекту “Наукове обґрунтування превентивних та профілактичних заходів у продуктивних тварин за умов техногенного навантаження в контексті забезпечення продовольчої безпеки держави” (номер державної реєстрації 0124U001085).

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

- Bhanjadeo, R., Patra, R. C., Panda, D., Sahoo, R., Das, D. P., & Mohanty, B. N. (2023). Comparative efficacy of ivermectin and fenbendazole against ancylostomiasis in dogs. *Journal of parasitic diseases : official organ of the Indian Society for Parasitology*, 47(1), 37–45. DOI: 10.1007/s12639-022-01536-9.
- Burlou-Nagy, C., Bănică, F., Jurca, T., Vicaș, L. G., Marian, E., Muresan, M. E., Bácskay, I., Kiss, R., Fehér, P., & Pallag, A. (2022). *Echinacea purpurea* (L.) Moench: Biological and Pharmacological Properties. A Review. *Plants* (Basel, Switzerland), 11(9), 1244. DOI: 10.3390/plants11091244.
- Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. *Official Journal of the European Communities* L 358, 1986, 1–29.
- Cray, C., & Altman, N. H. (2022). An Update on the Biologic Effects of Fenbendazole. *Comparative medicine*, 72(4), 215–219. DOI: 10.30802/AALAS-CM-22-000006.
- Eita, A. A. B. (2022). Milk thistle (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.): An overview about its pharmacology and medicinal uses with an emphasis on oral diseases. *Journal of oral biosciences*, 64(1), 71–76. DOI: 10.1016/j.job.2021.12.005.
- El-Demerdash, F. M., Karhib, M. M., Ghanem, N. F., Abdel-Daim, M. M., & El-Sayed, R. A. (2024). *Echinacea purpurea* root extract mitigates hepatotoxicity, genotoxicity, and ultrastructural changes induced by hexavalent chromium via oxidative stress suppression. *Environmental science and pollution research international*, 31(18), 26760–26772. DOI: 10.1007/s11356-024-32763-7.
- European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe. Strasbourg, 1986, 53.
- Gu, D., Wang, H., Yan, M., Li, Y., Yang, S., Shi, D., Guo, S., Wu, L., & Liu, C. (2023). *Echinacea purpurea* (L.) Moench extract suppresses inflammation by inhibition of C3a/C3aR signaling pathway in TNBS-induced ulcerative colitis rats. *Journal of ethnopharmacology*, 307, 116221. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116221.
- Guerrini, A., & Tedesco, D. E. A. (2023). Restoring Activity of Milk Thistle (*Silybum marianum* L.) on Serum Biochemical Parameters, Oxidative Status, Immunity, and Performance in Poultry and Other Animal Species, Poisoned by Mycotoxins: A Review. *Animals : an open access journal from MDPI*, 13(3), 330. DOI: 10.3390/ani13030330.
- Gutyj, B., Goralskyi, L., Mylostyvyi, R., Sokulskyi, I., Stadnytska, O., Vus, U., Khariv, I., Martyshuk, T., Leskiv, K., Vozna, O., Adamiv, S., & Petrychka, V. (2024). The influence of “Butaselmavit” on the antioxidant status of the cows’ organisms during the development of endotoxemia. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 26(114), 210–216. DOI: 10.32718/nvlvet11431.

- Gutyj, B., Kulyaba, O., Prijma, O., Sobolta, A., Padovskiy, A., Svarchevskiy, O., Tafiichuk, R., Martyshuk, T., Leskiv, K., Romanovych, M., & Guta, Z. (2024). Impact of lipointersil and closaverm A on the antioxidant status of cows with fasciolosis. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 26(114), 190–197. DOI: 10.32718/nvlvet11428.
- Khazaei, R., Seidavi, A., & Bouyeh, M. (2022). A review on the mechanisms of the effect of silymarin in milk thistle (*Silybum marianum*) on some laboratory animals. *Veterinary medicine and science*, 8(1), 289–301. DOI: 10.1002/vms3.641.
- Kuljaba, O., Stybel, V., Gufrij, D., Gutyj, B., Pykaliuk, V., Vus, U., Leskiv, K., & Martyshuk, T. (2025). The effect of fasciolosis invasion on the protein-synthesizing function of the liver in cows sensitized by atypical mycobacteria and the influence of corrective factors. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 27(117), 87–91. DOI: 10.32718/nvlvet11712.
- Kushnir, V. I., Stybel, V. V., Kushnir, M., Fizer, L. V., Lubenets, V. I., Mazur, Y., Gutyj, B. V., Semen, S., & Berbeka, U. Z. (2025). Study of the antimicrobial activity of ethyl S-ester of 4-acetylaminobenzenethiosulfonic acid. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 16(3), e25102. DOI: 10.15421/0225102.
- Nawaz, A., Zaib, S., Khan, I., Ahmed, A., Shahzadi, K., & Riaz, H. (2023). *Silybum marianum*: An Overview of its Phytochemistry and Pharmacological Activities with Emphasis on Potential Anticancer Properties. *Anticancer agents in medicinal chemistry*, 23(13), 1519–1534. DOI: 10.2174/1871520623666230412111152.
- Ogal, M., Johnston, S. L., Klein, P., & Schoop, R. (2021). Echinacea reduces antibiotic usage in children through respiratory tract infection prevention: a randomized, blinded, controlled clinical trial. *European journal of medical research*, 26(1), 33. DOI: 10.1186/s40001-021-00499-6.
- Ostapyuk, A., Gutyj, B., Horalskyi, L., Sachuk, R., Todoriuk, V., Mylostyvyi, R., Sokulskyi, I., Vus, U., Kushnir, V., Kushnir, G., Martyshuk, T., Khariv, I., & Vozna, O. (2025). Effect of milk thistle (*Silybum marianum*) on the antioxidant status of laying hens under cadmium load. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 27(118), 216–225. DOI: 10.32718/nvlvet11830.
- Perl, S., Bunnemann, L., Schmäsckke, R., Daugschies, A., & Richter, A. (2023). Fenbendazole treatment against *Dentostomella translucida* in Syrian golden hamsters. *Experimental parasitology*, 245, 108458. DOI: 10.1016/j.exppara.2022.108458.
- Sachuk, R. M., Gutyj, B. V., Velesyk, T. A., Katsaraba, O. A., Buchko, O. M., Hunchak, R. V., Barilo, B. S., & Pepko, V. O. (2025). Determination of subacute toxicity of an injectable meloxicam-containing preparation in the white rat model as a basis for safe use in wild ungulates. *Scientific and Technical Bulletin of State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medical Products and Fodder Additives and Institute of Animal Biology*, 26(2), 253–262. DOI: 10.36359/scivp.2025-26-2.27.
- Sachuk, R. M., Velesyk, T. A., Gutyj, B. V., Kolinko, I. Y., Vyhovskyi, I. V., Kalabska, O., & Katsaraba, O. A. (2025). Toxicological evaluation of an iron-containing veterinary drug and environmental aspects of its residue disposal. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 8(2), 32–37. DOI: 10.32718/ujvas8-2.06.
- Slivinska, L., Shcherbatyi, A., Gutyj, B., Pundiak, T., Simonov, M., Leskiv, K., & Petryshak, S. (2025). Metabolic profile of the blood of cows with microelement deficiency. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 27(118), 10–16. DOI: 10.32718/nvlvet11802.
- Stattia 26 Zakonu Ukrainy № 5456-VI vid 16.10.2012 r. (2012). «Pro zakhyst tvaryn vid zhorstokoho povodzhennia» (in Ukrainian).
- Tokar, I. V., Stybel, V. V., & Gutyj, B. V. (2024). Intensity of lipid peroxidation processes in the blood of dogs infected with the causative agent of toxocarasis. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences*, 26(115), 64–69. DOI: 10.32718/nvlvet11509.
- Tokar, I. V., Stybel, V. V., Gutyj, B. V., & Honcharov, O. L. (2024). The state of the system of antioxidant protection of the body of dogs during toxocarasis invasion. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 7(2), 60–66. DOI: 10.32718/ujvas7-2.09.
- Varkholiak, I., Gutyj, B., Gufrij, D. F., Horalskyi, L., Mylostyvyi, R., Martyshuk, T., Leskiv, K., Vus, U., Dashkovskiy, O., Izhboldina, O., Prysiazhniuk, V., & Adamiv, S. (2025). Preclinical studies of the effects of a drug based on ethylmethylhydroxypyridine succinate and a phosphodiesterase-3 inhibitor on laboratory animals. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 27(118), 197–207. DOI: 10.32718/nvlvet11828.
- Vieira, S. F., Gonçalves, S. M., Gonçalves, V. M. F., Llaguno, C. P., Macias, F., Tiritan, M. E., Cunha, C., Carvalho, A., Reis, R. L., Ferreira, H., & Neves, N. M. (2023). Echinacea purpurea Fractions Represent Promising Plant-Based Anti-Inflammatory Formulations. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 12(2), 425. DOI: 10.3390/antiox12020425.
- Vlasheva, M., Katsarova, M., Kandilarov, I., Zlatanova-Tenisheva, H., Gardjeva, P., Denev, P., Sadakova, N., Filipov, V., Kostadinov, I., & Dimitrova, S. (2024). Echinacea purpurea and *Onopordum acanthium* Combined Extracts Cause Immunomodulatory Effects in Lipopolysaccharide-Challenged Rats. *Plants (Basel, Switzerland)*, 13(23), 3397. DOI: 10.3390/plants13233397.
- Vlizlo, V. V., Fedoruk, R. S., & Ratych, I. B. et. al. (2012). *Laboratorni metody doslidzhen' u biolohiyi, tvarynnytstvi ta veterynarniy medytsyni [Laboratory methods of research in biology, livestock and veterinary medicine] L'viv: SPOLOM (in Ukrainian)*.
- Vus, U. M., Gutyj, B. V., Sachuk, R. M., Kushnir, V. I., Chaykovska, O. I., Kurilas, L. V., Kozenko, O. V., Dvylyuk, I. V., Magrelo, N. V., Klym, H. V., Vysotskyi, A. O., Martyshuk, T. V., & Krempa, N. Y. (2025). The effect of “Devivit Carnitine” on the humoral immunity of rats under carbon tetrachloride intoxication. *Scientific*

- and Technical Bulletin of State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medical Products and Fodder Additives and Institute of Animal Biology, 26(2), 66–76. DOI: 10.36359/scivp.2025-26-2.08.
- Vus, U. M., Sachuk, R. M., Gutyj, B. V., Velesyk, T. A., Kozenko, O. V., Dvyliuk, I. V., Magrelo, N. V., Klym, H. V., Vysotskyi, A. O., Krempa, N. Y., & Martyshuk, T. V. (2025). Evaluation of the effectiveness of Devivit Carnitine in the treatment of lactating cows with myocardosis. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 8(2), 76–80. DOI: 10.32718/ujvas8-2.13.
- Vus, U., Gutyj, B., & Sachuk, R. (2025). The effect of a complex of vitamins, amino acids and trace elements on the course of hepatodystrophy in cattle. Abstracts of XXXII International Scientific and Practical Conference: Current scientific problems in improving education. (August 11-13, 2025). Prague, Czech Republic, 67–71.
- Vus, U., Gutyj, B., Sachuk, R., & Kushnir, V. (2025). Study of the toxicity of the drug “Devivit Carnitine” during prolonged intragastric administration. *Scientific Progress & Innovations*, 28(3), 205–209. DOI: 10.31210/spi2025.28.03.31.
- Vyslotska, L., Gutyj, B., Goralskyi, L., Sachuk, R., Kolesnik, N., Ihlitska, S., Martyshuk, T., Khariv, I., Leskiv, K., Pavliv, O., & Vavrysevych, J. (2024). The influence of “Butaintersyl” on the antioxidant status of rats under conditions of toxic damage caused by tetrachloromethane. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 26(114), 227–236. DOI: 10.32718/nvlvet11433.
- Wang, L., Xu, K., Wang, N., Ding, L., Zhao, W., Wan, R., Zhao, W., Guo, X., Pan, X., Yang, J., Rosas, I., & Yu, G. (2022). Fenbendazole Attenuates Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis in Mice via Suppression of Fibroblast-to-Myofibroblast Differentiation. *International journal of molecular sciences*, 23(22), 14088. DOI: 10.3390/ijms232214088.
- Zapa, D. M. B., Heller, L. M., de Aquino, L. M., Couto, L. F. M., Gomes, L. V. C., Ferreira, L. L., Vettorato, L. F., Barufi, F., de Oliveira Arriero Amaral, H., Chiummo, R. M., Sonada, R. B., de Castro Rodrigues, D., Sakamoto, C. A. M., Soares, V. E., da Costa, A. J., & Lopes, W. D. Z. (2024). Toltrazuril + fenbendazole for cattle: Pharmacokinetics and efficacy against *Eimeria* spp. and gastrointestinal nematodes. *Veterinary parasitology, regional studies and reports*, 47, 100968. DOI: 10.1016/j.vprsr.2023.100968.