

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ
МЕДИЦИНИ ТА БІОТЕХНОЛОГІЙ ІМЕНІ С. З. ГЖИЦЬКОГО
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ТОКАР ІРИНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 619:616.995.132:615.015

ДИСЕРТАЦІЯ


**ФАРМАКОТОКСИКОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ
КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ РОСЛИННОЇ
СИРОВИНИ ЗА ТОКСОКАРОЗУ СОБАК**

21 – «Ветеринарна медицина»

211 – «Ветеринарна медицина»

Подається на здобуття освітньо-наукового ступеня доктора філософії.

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


_____ І. В. Токар

Науковий керівник: Гутий Богдан Володимирович, доктор ветеринарних наук,
професор

Львів – 2026

АНОТАЦІЯ

Токар І. В. Фармакотоксикологічне обґрунтування застосування комплексного препарату на основі рослинної сировини за токсикарозу собак. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття освітньо-наукового ступеня доктора філософії галузі знань 21 «Ветеринарна медицина» за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина». – Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, Львів, 2026.

Дисертаційна робота присвячена фармакотоксикологічному обґрунтуванню застосування комплексного препарату «ІмуноГепаверм» за токсикарозу собак до 6-місячного віку та вивченню його впливу на морфологічні, біохімічні, антиоксидантні й імунні показники організму тварин.

У роботі наведено результати доклінічних і клінічних досліджень, що характеризують токсикологічний профіль, кумулятивні властивості та терапевтичну ефективність комплексного препарату, до складу якого входять фенбендазол, екстракт розторопші плямистої та ехінацеї пурпурової. Вперше проведено комплексну оцінку безпечності препарату «ІмуноГепаверм» за показниками гострої, підгострої токсичності та кумулятивної дії на лабораторних тваринах.

У ході проведення доклінічних досліджень встановлено, що препарат «ІмуноГепаверм» характеризується низькою токсичністю. За умов гострого внутрішньошлункового введення білим щурам і мишам у дозі 5000 мг/кг маси тіла загибелі тварин та виражених клінічних проявів інтоксикації не спостерігали. Це дозволило віднести препарат до IV класу токсичності – малотоксичні речовини.

За підгострого застосування препарату «ІмуноГепаверм» у дозах 50 і 250 мг/кг не встановлено істотних змін клінічного стану тварин, коефіцієнтів маси внутрішніх органів, морфологічних та більшості біохімічних показників крові.

Введення препарату у дозі 500 мг/кг супроводжувалося помірним функціональним навантаженням на печінку, що проявлялося незначним підвищенням активності трансаміназ та збільшенням коефіцієнта маси печінки, без розвитку необоротних ушкоджень.

Вивчення кумулятивних властивостей показало, що коефіцієнт кумуляції становив 3,25, що вказує про слабо виражену кумулятивну дію препарату. Отримані дані підтверджують фармакотоксикологічну безпечність «ІмуноГепВерму» та можливість його багаторазового застосування у терапевтичних схемах.

Наведено комплексні дані щодо патогенетичного впливу експериментального токсокарозу на організм щурів, які використано як модель для обґрунтування необхідності фармакокорекції. У крові щурів за розвитку експериментального токсокарозу встановлено анемічний синдром, що проявлявся зниженням кількості еритроцитів на 29,8% та рівня гемоглобіну на 25,2%, що вказує на пригнічення кровотворної функції кісткового мозку під впливом метаболітів паразитів та продуктів тканинного катаболізму. Одночасно виявлено лейкоцитоз зі зростанням кількості лейкоцитів до 10,68 Г/л, що відображає запальну та інтоксикаційну відповідь організму. Лейкограма інвазованих тварин характеризувалася зниженням частки лімфоцитів при зростанні нейтрофілів, моноцитів і вираженої еозинофілії, що є типовим для паразитарних інвазій та відображає алергічний компонент запалення.

Результати біохімічних показників крові щурів за експериментального токсокарозу вказують про порушення протеїнового обміну та ознаки цитолітичного синдрому: зниження рівня загального протеїну і альбумінів на тлі підвищення активності амінотрансфераз (АлАТ та АсАТ). Проведені дослідження підтверджують негативний вплив інвазії на протеїнсинтезувальну функцію та функціональний стан печінки. Паралельно встановлено порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги: зростання рівня гідроперекисів ліпідів і ТБК-активних продуктів супроводжувалося зниженням активності супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази та рівня відновленого

глутатіону. Таким чином, токсокароз у щурів сприяє до розвитку оксидативного стресу, що супроводжується виснаженням антиоксидантного потенціалу інвазованих тварин. Імунологічні дослідження вказують на зниження природної резистентності (зниження БАСК і ЛАСК), зростання рівня циркулюючих імунних комплексів та пригнічення фагоцитарної ланки, що відображає імунодефіцитні зміни на тлі паразитарної інвазії.

Порівняльне вивчення впливу фенбендазолу та «ІмуноГепаверму» на організм щурів за експериментального токсокарозу показало, що обидва препарати сприяють позитивній динаміці, однак вираженість коригувальних ефектів є різною. Застосування фенбендазолу супроводжувалося частковим відновленням еритропоезу та зниженням проявів запальної реакції, що пов'язано з дегельмінтизацією та зменшенням антигенного навантаження. Водночас застосування «ІмуноГепаверму» забезпечувало більш виражене відновлення киснево-транспортної функції крові, нормалізацію лейкоцитарної формули, істотніше зниження еозинофілії та моноцитозу, що вказує на ефективнішу корекцію алергічно-запальних реакцій організму. Біохімічні дослідження підтвердили кращий нормалізуючий вплив «ІмуноГепаверму» на показники протеїнового обміну та активність печінкових ензимів, що узгоджується з його гепатопротекторною дією. За оцінки антиоксидантної системи встановлено, що «ІмуноГепаверм» більшою мірою знижує інтенсивність ліпопероксидації та активує ензимну й неензимну ланки антиоксидантного захисту, ніж фенбендазол. Аналогічно, імунологічні показники (БАСК, ЛАСК, ЦІК, фагоцитарна активність і фагоцитарний індекс) нормалізувалися виразніше при застосуванні комплексного препарату, що вказує про його імунокоригувальний ефект.

Експериментальні результати були підтверджені клінічними дослідженнями у собак. У цуценят, спонтанно інвазованих токсокарозом, до лікування відзначалися морфологічні та біохімічні зміни, типові для паразитарної інвазії: помірна анемія, лейкоцитоз, еозинофілія, відносна лімфопенія, ознаки порушення протеїнового обміну та функціонального

навантаження на печінку, що проявлялося диспротеїнемією та підвищенням активності трансаміназ. Встановлено також ознаки вираженого оксидативного стресу (зростання рівнів дієнових кон'югатів і ТБК-активних продуктів) на тлі пригнічення антиоксидантного захисту і зниження резервів глутатионової системи. Імунологічний профіль цуценят до лікування характеризувався зниженням показників клітинної та гуморальної ланок імунітету, зменшенням факторів природної резистентності та підвищенням рівня циркулюючих імунних комплексів, що відображає високе антигенне навантаження та напруження імунної системи при токсокарозі.

Дегельмінтизація цуценят фенбендазолом у цуценят згубно діє на збудника токсокарозу та сприяє нормалізації морфологічних і біохімічних показників крові, зменшенню числа еозинофілів та поступовому відновленню білкового профілю, а також зниженню активності трансаміназ. Препарат «ІмуноГепаверм» забезпечував більш швидке та виражене відновлення показників еритропоезу, вірогідніше зниження лейкоцитозу та еозинофілії, зростання частки лімфоцитів і зменшення запальної реакції, що розцінюється як більш ефективна нормалізація імунної відповіді. Біохімічні зміни за впливу «ІмуноГепаверму» характеризувалися вірогіднішим зростанням рівня загального протеїну й альбумінів, відновленням альбуміново-глобулінового співвідношення та достовірнішим зниженням активності АлАТ і АсАТ, що підтверджує його гепатотропну та метаболічно коригувальну дію.

Позитивний вплив «ІмуноГепаверму» особливо виражено проявлявся у нормалізації прооксидантно-антиоксидантного балансу та відновленні антиоксидантного потенціалу організму цуценят. Уже на 7-му добу після лікування відзначали значне зниження продуктів пероксидного окиснення ліпідів та активацію ключових ензимів антиоксидантного захисту; на 14-ту добу після лікування дані зміни посилювалися й набували більш стабільного характеру. Паралельно встановлено виражений імункоригувальний ефект препарату: підвищення кількості Т- і В-лімфоцитів, зростання бактерицидної та лізоцимної активності сироватки крові, зниження рівня циркулюючих імунних

комплексів, а також посилення фагоцитарної активності й фагоцитарного індексу, що вказує на відновлення клітинної ланки неспецифічної резистентності.

Отримані результати пояснюються синергічною дією складників препарату «ІмуноГепаверм». Фенбендазол забезпечує дегельмінтизацію та зменшення антигенного навантаження, що є базовою умовою для відновлення систем гомеостазу. Екстракт розторопші плямистої, завдяки комплексу біологічно активних сполук, проявляє гепатопротекторні та антиоксидантні властивості, сприяє стабілізації мембран гепатоцитів та посиленню детоксикаційних процесів. Екстракт ехінацеї пурпурової проявляє імуномодулювальну дію, сприяє підвищенню неспецифічної резистентності, активації фагоцитозу та нормалізації імунної відповіді. Поєднання цих компонентів забезпечує не лише елімінацію збудника, але й корекцію ключових патогенетичних ланок токсокарозу – інтоксикації, оксидативного стресу та імунного дисбалансу.

Таким чином, результати дисертаційної роботи вказують про те, що комплексна фармакотерапія токсокарозу із застосуванням препарату «ІмуноГепаверм» є більш ефективною, ніж терапія одним фенбендазолом, оскільки забезпечує не лише дегельмінтизацію, але й корекцію метаболічних, антиоксидантних та імунологічних порушень, сприяючи швидшому відновленню гомеостазу організму тварин. Отримані дані можуть бути використані як наукове підґрунтя для впровадження комплексних схем лікування собак за токсокарозу у ветеринарній практиці, з урахуванням патогенетичних механізмів та необхідності відновлення функціонального стану печінки, антиоксидантної й імунної систем.

Наукова новизна одержаних результатів полягає у вперше проведеному фармакотоксикологічному обґрунтуванні застосування комплексного препарату «ІмуноГепаверм» за токсокарозу собак, встановленні його коригувального впливу на метаболічні, антиоксидантні та імунні порушення, а також у доведенні переваг комплексної фармакотерапії порівняно з монотерапією фенбендазолом.

На основі проведених результатів розроблено технічні умови України 21.2–00492990-001:2025. Препарат «ІмуноГепаверм» затверджені ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок від 09.10.2025.

Результати дисертаційної роботи використовуються в освітньому процесі та науково-дослідній роботі здобувачів вищої освіти спеціальності 211 «Ветеринарна медицина» споріднених закладів вищої освіти України.

Ключові слова: паразитологія, фармакологія, токсокароз, собаки, фармакологія, антиоксидантна система, імунна система, печінка, фенбендазол, «ІмуноГепаверм».

ANNOTATION

Tokar I. V. Pharmacotoxicological substantiation of the use of a complex preparation based on plant raw materials in canine toxocariasis. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 21 «Veterinary Medicine» in the specialty 211 «Veterinary Medicine». – Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, 2026.

The dissertation is devoted to the pharmacotoxicological substantiation of the use of the complex preparation “ImmunoHepaVerm” in canine toxocariasis and to the study of its effects on morphological, biochemical, antioxidant and immunological parameters of the animal organism.

The work presents the results of preclinical and clinical studies characterizing the toxicological profile, cumulative properties and therapeutic efficacy of the complex preparation containing fenbendazole, extracts of *Silybum marianum* (milk thistle) and *Echinacea purpurea*. For the first time, a comprehensive assessment of the safety of

the preparation “ImmunoHepaVerm” was carried out based on indicators of acute and subacute toxicity as well as cumulative action in laboratory animals.

During preclinical studies, it was established that the preparation “ImmunoHepaVerm” is characterized by low toxicity. Under conditions of acute intragastric administration to white rats and mice at a dose of 5000 mg/kg body weight, no animal mortality or pronounced clinical signs of intoxication were observed. This allowed the preparation to be classified as toxicity class IV – low-toxicity substances.

Under subacute administration of the preparation “ImmunoHepaVerm” at doses of 50 and 250 mg/kg, no significant changes in the clinical condition of animals, relative organ weight coefficients, morphological or most biochemical blood parameters were detected. Administration at a dose of 500 mg/kg was accompanied by moderate functional load on the liver, manifested by a slight increase in transaminase activity and liver weight coefficient, without the development of irreversible damage.

The study of cumulative properties showed that the cumulative coefficient was 3.25, indicating weakly expressed cumulative action of the preparation. The obtained data confirm the pharmacotoxicological safety of “ImmunoHepaVerm” and the possibility of its repeated use in therapeutic regimens.

Comprehensive data on the pathogenetic effects of experimental toxocariasis on the organism of rats are presented and used as a model to substantiate the need for pharmacological correction. In rats with experimental toxocariasis, an anemic syndrome was observed, manifested by a decrease in erythrocyte count by 29.8% and hemoglobin level by 25.2%, indicating suppression of bone marrow hematopoietic function under the influence of parasite metabolites and tissue catabolism products. At the same time, leukocytosis was detected, with leukocyte counts increasing to 10.68 G/L, reflecting inflammatory and intoxication responses. The leukogram of infected animals was characterized by a decrease in lymphocyte proportion along with an increase in neutrophils, monocytes and pronounced eosinophilia, which is typical of parasitic invasions and reflects the allergic component of inflammation.

Biochemical blood parameters in rats with experimental toxocariasis indicated disturbances in protein metabolism and signs of cytolytic syndrome, namely a decrease

in total protein and albumins against the background of increased aminotransferase activity (ALT and AST). These findings confirm the negative impact of invasion on protein-synthesizing function and functional state of the liver. In parallel, impairment of prooxidant–antioxidant balance was established: increased levels of lipid hydroperoxides and thiobarbituric acid–reactive substances were accompanied by decreased activity of superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and reduced glutathione levels. Thus, toxocariasis in rats promotes the development of oxidative stress associated with depletion of antioxidant potential. Immunological studies revealed reduced natural resistance (decreased serum bactericidal and lysozyme activity), increased circulating immune complexes and suppression of the phagocytic link, reflecting immunodeficient changes caused by parasitic invasion.

Comparative evaluation of the effects of fenbendazole and “ImmunoHepaVerm” in rats with experimental toxocariasis showed that both preparations contributed to positive dynamics, but the severity of corrective effects differed. Fenbendazole administration resulted in partial restoration of erythropoiesis and reduction of inflammatory manifestations due to deworming and decreased antigenic load. In contrast, “ImmunoHepaVerm” ensured more pronounced restoration of oxygen-transport function of blood, normalization of leukocyte profile, greater reduction of eosinophilia and monocytosis, indicating more effective correction of allergic-inflammatory reactions. Biochemical studies confirmed a stronger normalizing effect of “ImmunoHepaVerm” on protein metabolism and hepatic enzyme activity, consistent with its hepatoprotective action. Assessment of antioxidant status demonstrated that “ImmunoHepaVerm” more effectively reduced lipid peroxidation intensity and activated enzymatic and non-enzymatic antioxidant defense compared to fenbendazole. Similarly, immunological indicators (serum bactericidal and lysozyme activity, circulating immune complexes, phagocytic activity and index) normalized more distinctly with the complex preparation, indicating its immunocorrective effect.

Experimental results were confirmed by clinical studies in dogs. In puppies spontaneously infected with toxocariasis, pre-treatment findings included morphological and biochemical changes typical of parasitic invasion: moderate

anemia, leukocytosis, eosinophilia, relative lymphopenia, disturbances in protein metabolism and functional liver load manifested by dysproteinemia and elevated transaminase activity. Signs of pronounced oxidative stress were also detected, characterized by increased levels of diene conjugates and thiobarbituric acid–reactive substances against suppression of antioxidant defense and depletion of glutathione system reserves. The immunological profile before treatment showed decreased cellular and humoral immunity indicators, reduced natural resistance factors and increased circulating immune complexes, reflecting high antigenic load and immune system tension in toxocarasis.

Fenbendazole administration in puppies contributed to normalization of morphological and biochemical blood parameters, reduction of eosinophil counts, gradual restoration of protein profile and decreased transaminase activity. At the same time, “ImmunoHepaVerm” provided faster and more pronounced recovery of erythropoiesis indicators, more significant reduction of leukocytosis and eosinophilia, increased lymphocyte proportion and attenuation of inflammatory response, indicating more effective normalization of immune function. Biochemical changes under the influence of “ImmunoHepaVerm” were characterized by greater increases in total protein and albumins, restoration of albumin–globulin ratio and more pronounced decreases in ALT and AST activity, confirming its hepatotropic and metabolically corrective action.

The positive effect of “ImmunoHepaVerm” was particularly evident in normalization of prooxidant–antioxidant balance and restoration of antioxidant potential in puppies. As early as day 7 after treatment, significant reductions in lipid peroxidation products and activation of key antioxidant enzymes were observed; by day 14, these changes intensified and became more stable. In parallel, a pronounced immunocorrective effect was established: increased numbers of T and B lymphocytes, enhanced serum bactericidal and lysozyme activity, reduced circulating immune complexes, and increased phagocytic activity and index, indicating restoration of cellular nonspecific resistance.

The obtained results are explained by the synergistic action of the components of “ImmunoHepaVerm”. Fenbendazole ensures deworming and reduction of antigenic load, which is a basic condition for restoration of homeostatic systems. Milk thistle extract, due to its complex of biologically active compounds, exhibits hepatoprotective and antioxidant properties, stabilizes hepatocyte membranes and enhances detoxification processes. Echinacea purpurea extract exerts immunomodulatory effects, increasing nonspecific resistance, activating phagocytosis and normalizing immune response. The combination of these components provides not only elimination of the pathogen but also correction of key pathogenetic links of toxocariasis – intoxication, oxidative stress and immune imbalance.

Thus, the results of the dissertation indicate that complex pharmacotherapy of toxocariasis using “ImmunoHepaVerm” is more effective than fenbendazole monotherapy, as it ensures not only deworming but also correction of metabolic, antioxidant and immunological disorders, promoting faster restoration of animal homeostasis. The obtained data may serve as a scientific basis for the implementation of complex treatment regimens for canine toxocariasis in veterinary practice, taking into account pathogenetic mechanisms and the need to restore liver function as well as antioxidant and immune systems.

The scientific novelty of the obtained results lies in the first pharmacotoxicological substantiation of the use of the complex preparation “ImmunoHepaVerm” in canine toxocariasis, the establishment of its corrective effects on metabolic, antioxidant and immune disturbances, and the demonstration of advantages of complex pharmacotherapy compared to fenbendazole monotherapy.

Based on the obtained results, Technical Specifications of Ukraine 21.2–00492990-001:2025 were developed. The preparation “ImmunoHepaVerm” was approved by the State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives on 09 October 2025.

The results of the dissertation are used in the educational process and in research activities of higher education students of specialty 211 *Veterinary Medicine* at related higher education institutions of Ukraine.

Keywords: parasitology, pharmacology, toxocariasis, dogs, antioxidant system, immune system, liver, fenbendazole, ImmunoHepaVerm.

Список публікацій здобувача

Статті у фахових наукових виданнях України:

1. 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 toxocariasis invasion. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 7(2), 60–66. <https://doi.org/10.32718/ujvas7-2.09>
2. 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 toxocariasis. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences*, 26(115), 64–69. <https://doi.org/10.32718/nvlvet11509>
3. 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 LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 27(119), 214-222. <https://doi.org/10.32718/nvlvet11930>
4. Tokar, I. V., Gutyj, B. V., Stybel, V. V., Kutsan, O. T., Kushnir, V. I., & Dvyluk, I. I. (2025). Cumulative properties of the “ImunoHepaVerm” preparation. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 27(120), 129-134. <https://doi.org/10.32718/nvlvet12016>
5. Tokar, I. V., Stybel, V. V., & Gutyj, B. V. (2025). State of the protective systems of rats during the development of experimental toxocariasis. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 8(3), 91-95. <https://doi.org/10.32718/ujvas8-3.12>
6. Tokar, I., Stybel, V., & Gutyj, B. (2025). Morphological and biochemical blood parameters in rats during experimental toxocariasis. *Scientific Progress & Innovations*, 28(4), 122–126. <https://doi.org/10.31210/spi2025.28.04.17>

7. Tokar, I. V. (2026). Comparative evaluation of the effects of Fenbendazole and ImunoHepaVerm on morphological and biochemical blood parameters in rats with experimental toxocariasis. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences*, 28(121), 3–8. <https://doi.org/10.32718/nvlvet12101>

8. Tokar, I. V., Gutyj, B. V., Stybel, V. V., Horalskyi, L. P., Mylostyvyi, R. V., Sokulskyi, I. M., & Martyshuk, T. V. (2026). Antioxidant and immune status of puppies spontaneously infected with toxocariasis. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 9(1), 3–7. <https://doi.org/10.32718/ujvas9-1.01>

Наявність завершеної наукової розробки – технічні умови

1. Токар І. В., Стибель В. В., Гутий Б. В., Курилас Л. В. (2025). Технічні умови України ТУ У 21.2-00492990-001:2025. Препарат «ІмуноГепаверм». Затверджені ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок від 09.10.2025.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

Тези наукових доповідей:

1. Стибель В., Токар І. (2023). Сучасний погляд на проблему токсокарозної інвазії у собак. Матеріали науково-практичної онлайн конференції «Безпечність та якість харчових продуктів у концепції «Єдине здоров'я» (м. Львів, 1–2 червня 2023 р.). Львів, 100-102. <https://doi.org/10.32718/konf.1-2.06.2023>

2. Tokar, I., Stybel, V., & Gutyj, B. (2025). Antioxidant defense mechanisms in dogs during toxocariasis. European congress of scientific discovery. Proceedings of the 9th International scientific and practical conference. Barca Academy Publishing. Madrid, Spain. 2025. Pp. 24-29. URL: <https://sci-conf.com.ua/ix-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-european-congress-of-scientific-discovery-18-20-08-2025-madrid-ispaniya-arhiv>

3. Tokar, I. (2025). Toxocariasis in dogs: etiology, pathogenesis, clinical features, and preventive measures. The XXXIII International scientific and practical

conference «Scientific trends in the development of modern technologies and theories», August 18-20, 2025, Plovdiv, Bulgaria, 88-90. URL: <https://eu-conf.com/en/events/scientific-trends-in-the-development-of-modern-technologies-and-theories/>

4. Tokar, I. V., Gutyj, B. V. (2026). Effect of ImmunoHepaVerm on morphological and biochemical blood parameters in rats with experimental toxocariasis. The 5th International scientific and practical conference “Innovations of modern science and education” (January 29-31, 2026) Perfect Publishing, Vancouver, Canada, 32-39. <https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2026/01/INNOVATIONS-OF-MODERN-SCIENCE-AND-EDUCATION-29-31.01.26.pdf>

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	17
ВСТУП	18
ОСНОВНА ЧАСТИНА	
1. РОЗДІЛ 1	
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	24
1.1 Біологічні та клініко-патогенетичні особливості токсокарозу у тварин	24
1.2 Профілактика та заходи боротьби з токсокарозом у тварин	29
1.3 Застосування лікарських рослин у ветеринарній медицині	35
1.3.1 Фармакологічні властивості та механізми дії розторопші плямистої	36
1.3.2 Фармакологічні властивості та механізми дії ехінацеї пурпурової	43
Висновок до розділу 1	47
2. РОЗДІЛ 2	
ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	50
2.1 Схема проведення досліджень	50
2.2 Методи досліджень	58
3 РОЗДІЛ 3	
РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	60
3.1 Морфологічні та біохімічні показники крові щурів за розвитку експериментального токсокарозу	60
3.2 Стан захисних систем організму щурів за розвитку експериментального токсокарозу	64
3.3 Дослідження параметрів гострої токсичності препарату «ІмуноГепаверм»	67

3.4	Дослідження параметрів підгострої токсичності препарату «ІмуноГепаверм»	69
3.5	Кумулятивні властивості препарату «ІмуноГепаверм»	77
3.6	Порівняльна оцінка впливу фенбендазолу та ІмуноГепаверму на організм щурів за експериментального токсокарозу	82
3.7	Епізоотична ситуація з токсокарозної інвазії собак у місті Львові	90
3.8	Морфологічні та біохімічні показники крові цуценят спонтанно інвазованих токсокарозом	96
3.9	Стан захисних систем організму цуценят спонтанно інвазованих токсокарозом	99
3.10	Вплив фенбендазолу та ІмуноГепаверму на морфологічні і біохімічні показники крові цуценят спонтанно інвазованих токсокарозом	102
3.11	Вплив фенбендазолу та ІмуноГепаверму на антиоксидантний статус організму цуценят спонтанно інвазованих токсокарозом	110
3.12	Вплив фенбендазолу та ІмуноГепаверму на імунний статус організму цуценят спонтанно інвазованих токсокарозом та їх терапевтична ефективність	113
4	РОЗДІЛ 4	
	АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	120
	ВИСНОВКИ	140
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	144
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ	145
	ДОДАТКИ	181

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АЛАТ – аланін-амінотрансфераза (К.Ф. 2.6.1.2.)

АОС – антиоксидантна система

АсАТ – аспартат-амінотрансфераза (К.Ф. 2.6.1.1)

АФК – активні форми кисню

БАСК – бактерицидна активність сироватки крові

ВРО – вільнорадикальне окиснення

ГП – глутатіонпероксидаза (К.Ф.1.11.1.9)

ГР – глутатіонредуктази (К.Ф.1.6.4.2)

ДК – дієнові кон'югати

КТ – каталаза (К.Ф. 1.11.1.6)

ЛАСК – лізоцимна активність сироватки крові

ЛФ – лужна фосфатаза К.Ф. 3.1.3.1

ЛНУВМБ – Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького

ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів

САЗ – система антиоксидантного захисту

ТУ У – технічні умови України

ФА – фагоцитарна активність нейтрофілів

ФІ – фагоцитарний індекс

GSH – глутатіон

GSHG – глутатіон окиснений

NADPH – нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат відновлений

NAD – нікотинамідаденіндинуклеотид

ВСТУП

Вступ. Токсокароз собак є однією з найбільш поширених гельмінтозних інвазій, що має важливе ветеринарне, санітарно-епідеміологічне та соціальне значення. Збудник захворювання – *Toxocara canis* – характеризується високою інвазійністю, стійкістю яєць у довкіллі та складним циклом розвитку, що зумовлює тривале збереження інвазії в популяції собак, особливо серед цуценят. Захворювання супроводжується ураженням травної, гепатобіліарної, імунної та кровотворної систем, що негативно впливає на ріст, розвиток і загальний фізіологічний стан тварин.

Особливу небезпеку токсокароз становить як зооантропоноз, оскільки яйця токсокар, накопичуючись у ґрунті, пісочницях і місцях вигулу собак, створюють постійну загрозу інфікування людини з розвитком синдрому *larva migrans*. У зв'язку з цим проблема токсокарозу виходить за межі суто ветеринарної патології та набуває міждисциплінарного значення.

Незважаючи на широкий спектр антигельмінтних препаратів, що застосовуються у ветеринарній практиці, терапія токсокарозу не завжди забезпечує повноцінне відновлення функціонального стану організму тварин. Фармакотерапія токсокарозу, що ґрунтується виключно на застосуванні антигельмінтних засобів, зокрема препаратів фенбендазолу, хоча й є ефективною щодо дегельмінтизації тварин, не забезпечує усунення метаболічних, імунологічних та оксидативних порушень, зумовлених токсичним впливом продуктів життєдіяльності паразитів і міграцією їх личинок у тканинах організму.

Встановлено, що токсокарозна інвазія супроводжується розвитком анемічного синдрому, диспротеїнемії, цитолітичного ураження печінки, активацією процесів пероксидного окиснення ліпідів та пригніченням як клітинної, так і гуморальної ланок імунної системи. Це зумовлює необхідність пошуку комплексних терапевтичних підходів, спрямованих не лише на

дегельмінтизацію, але й на корекцію порушень гомеостазу, підвищення антиоксидантного потенціалу та імунної резистентності організму.

Перспективним напрямом сучасної ветеринарної фармакології є створення комбінованих препаратів, які поєднують антигельмінтну дію з гепатопротекторними, антиоксидантними та імуномодулювальними властивостями. Особливу увагу привертає використання біологічно активних речовин рослинного походження, зокрема екстрактів розторопші плямистої (*Silybum marianum*) та ехінацеї пурпурової (*Echinacea purpurea*), які відомі своїми мембраностабілізуючими, антиоксидантними та імунокоригувальними ефектами.

Разом із тим створення нових комплексних фармакологічних засобів потребує ґрунтовного фармакотоксикологічного обґрунтування, зокрема визначення параметрів гострої, підгострої токсичності та кумулятивних властивостей, а також оцінки їх впливу на морфологічні, біохімічні та захисні системи організму тварин.

У зв'язку з цим актуальним є проведення комплексних експериментальних і клінічних досліджень, спрямованих на оцінку безпечності та терапевтичної ефективності нового комплексного препарату на основі фенбендазолу, розторопші плямистої та ехінацеї пурпурової за токсикарозу собак, з урахуванням його впливу на кровотворення, функціональний стан печінки, антиоксидантний та імунний статус організму.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є розділом комплексної наукової тематики кафедри паразитології та іхтіопатології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького «Еколого-фауністичний моніторинг, прогнозування та заходи боротьби з основними інвазійними хворобами тварин, птиці і риб у Західному регіоні України» (ДР 0121U109867, 2021–2025 рр.).

Мета і завдання досліджень. Метою роботи є фармакотоксикологічне та експериментально-клінічне обґрунтування ефективності й безпечності

застосування комплексного препарату на основі фенбендазолу та рослинних біологічно активних речовин (екстрактів розторопші плямистої й ехінацеї пурпурової) у лікуванні собак за токсокарозу, з урахуванням його впливу на морфологічні й біохімічні показники крові, стан антиоксидантної та імунної систем, а також токсикологічні характеристики.

Для досягнення мети було поставлено такі завдання:

- розробити склад комплексного препарату на основі фенбендазолу та рослинних екстрактів і провести експериментальне дослідження його гострої, підгострої токсичності та кумулятивної дії на лабораторних тваринах;
- вивчити вплив експериментального токсокарозу у щурів на морфологічні та біохімічні показники крові, а також на стан антиоксидантної й імунної систем організму;
- провести порівняльну оцінку фармакологічної ефективності фенбендазолу та комплексного препарату «ІмуноГепаверм» щодо їх впливу на морфологічні, біохімічні, антиоксидантні та імунологічні показники у щурів за експериментальної токсокарозної інвазії;
- дослідити особливості поширення, вікової та сезонної динаміки токсокарозної інвазії собак в умовах міста Львова;
- дослідити морфологічні та біохімічні показники крові, а також показники антиоксидантного захисту й імунної системи у собак за спонтанного токсокарозу;
- дослідити вплив фенбендазолу та препарату «ІмуноГепаверм» на морфологічні й біохімічні показники крові, антиоксидантний та імунний статус цуценят за спонтанного токсокарозу.
- обґрунтувати доцільність комплексної фармакотерапії токсокарозу собак, що поєднує дегельмінтизацію з гепатопротекторною, антиоксидантною та імуномодулювальною дією;
- розробити та затвердити технічні умови на препарат «ІмуноГепаверм».

Об'єкт досліджень – токсокароз у тварин, препарати «Фенбендазол» і «ІмуноГепаверм» їх безпечність та ефективність застосування у практиці ветеринарної медицини.

Предмет досліджень – морфологічні, біохімічні показники крові та клінічні показники за токсокарозу у щурів та собак.

Методи дослідження: фармакотоксикологічні (гостра та хронічна токсичність, кумуляція); гематологічні (морфологічні, біохімічні, імунологічні), паразитологічні (копроскопічні, культивування яєць, визначення екстенс- та інтенсефективності протипаразитарних препаратів); епізоотологічні (визначення екстенсивності та інтенсивності інвазії, аналіз вікової і сезонної динамік); клінічні (збір анамнезу, клінічний огляд), статистичні (обробка результатів досліджень).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше розроблено та експериментально обґрунтовано склад комплексного препарату «ІмуноГепаверм», до якого входять фенбендазол, екстракт розторопші плямистої (*Silybum marianum*) та ехінацеї пурпурової (*Echinacea purpurea*), як засобу для лікування тварин за токсокарозу. Встановлено показники гострої, підгострої токсичності та кумулятивні властивості препарату «ІмуноГепаверм» на лабораторних тваринах, що дозволило віднести його до групи малотоксичних речовин із слабо вираженими кумулятивними властивостями. Експериментально доведено патогенетичну роль розвитку оксидативного стресу, порушень антиоксидантного захисту та імунного гомеостазу у формуванні системних змін організму щурів за експериментального токсокарозу. Вперше проведено порівняльну оцінку впливу фенбендазолу та препарату «ІмуноГепаверм» на морфологічні та біохімічні показники крові, стан антиоксидантної й імунної систем у щурів за експериментального токсокарозу та у цуценят за спонтанної токсокарозної інвазії. Доведено доцільність поєднання антигельмінтної, гепатопротекторної та імунокоригувальної дії в єдиному фармакологічному засобі для підвищення ефективності лікування тварин за токсокарозу та зниження ризику розвитку постінвазійних ускладнень у собак.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено новий комплексний препарат «ІмуноГепаверм» та затверджено Технічні умови України. Обґрунтовано доцільність застосування комплексного препарату «ІмуноГепаверм» у схемах лікування собак за токсокарозу як засобу, що поєднує антигельмінтну, гепатопротекторну, імуномодулювальну та антиоксидантну дію. Визначено безпечні дози та режими застосування препарату «ІмуноГепаверм», що підтверджено результатами досліджень гострої, підгострої токсичності та оцінки його кумулятивних властивостей, що дозволяє рекомендувати препарат для практичного використання у ветеринарній медицині. Доведено, що комплексна фармакотерапія токсокарозу має істотні переваги над монотерапією фенбендазолом, оскільки, поряд із дегельмінтизацією, забезпечує корекцію порушень обміну речовин, оксидативного стресу та імунного дисбалансу.

Результати досліджень можуть бути впроваджені у практику ветеринарних клінік, розплідників, притулків для тварин та служб ветеринарної медицини з метою підвищення ефективності лікування та зменшення частоти ускладнень токсокарозу у собак, особливо у цуценят. Матеріали дисертаційної роботи використовуються в освітньому процесі та науково-дослідницькій роботі здобувачів вищої освіти спеціальності 211 «Ветеринарна медицина» та слухачів післядипломної освіти Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького.

Особистий внесок здобувача. Дисертантка самостійно провела пошук та аналіз літературних джерел за темою дисертаційної роботи, брала участь у формуванні схеми проведення дослідів, здійснювала підбір методів та методик, експериментальних досліджень. Інтерпретація й узагальнення одержаних результатів, оформлення висновків дисертації та формулювання практичних рекомендацій проведені спільно з науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались, обговорювались та отримали позитивну оцінку на щорічних звітах Львівського національного університету ветеринарної медицини та

біотехнологій імені С. З. Гжицького у 2022–2026 рр.; на III Науковій конференції «Сучасні методи діагностики, лікування та профілактика у ветеринарній медицині (до 240-річчя започаткування викладання ветеринарної медицини у Львові)» (17-18 жовтня 2024, Львів); XXXIII International Scientific and Practical Conference: Scientific trends in the development of modern technologies and theories. Plovdiv, Bulgaria (August 18-20, 2025); 9th International scientific and practical conference “European congress of scientific discovery”. Barca Academy Publishing, Madrid, Spain (August 18-20, 2025); 5th International scientific and practical conference “Innovations of modern science and education”. Perfect Publishing, Vancouver, Canada (January 29-31, 2026).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових праць, у тому числі 8 статей у наукових фахових виданнях України, 1 технічні умови та 4 тези наукових доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, результатів експериментальних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, пропозицій виробництву, списку використаних джерел (256 найменувань, у тому числі 180 латиницею). Робота викладена на 188 сторінках комп’ютерного тексту, містить 30 таблиць, 3 рисунки.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Біологічні та клініко-патогенетичні особливості токсокарозу у тварин

Токсокароз є однією з найбільш поширених нематодозних інвазій м'ясоїдних тварин, передусім собак, що має важливе ветеринарне та зоонозне значення [43]. Захворювання характеризується складними біологічними та клініко-патогенетичними особливостями, зумовленими специфікою життєвого циклу збудника, різноманітністю шляхів зараження та здатністю личинок до тривалої міграції в організмі хазяїна [144]. Біологія *Toxocara canis* визначає системний характер патологічного процесу та варіабельність клінічного перебігу токсокарозу у тварин різних вікових груп.

Збудником токсокарозу у собак є круглі гельмінти роду *Toxocara*, переважно *Toxocara canis*, які належать до родини *Ascarididae* [49, 188]. Дорослі форми паразитують у тонкому кишечнику тварин, тоді як личинкові стадії здатні мігрувати в органах і тканинах [186]. Самки токсокар характеризуються високою плодючістю та виділяють значну кількість яєць, які з фекаліями потрапляють у навколишнє середовище. За сприятливих умов яйця дозрівають у ґрунті та набувають інвазійних властивостей, що зумовлює постійну контамінацію довкілля і підтримання епізоотичного процесу [193-195].

Зараження тварин відбувається переважно аліментарним шляхом при заковтуванні інвазійних яєць, які містяться у ґрунті, на предметах довкілля або кормі [100, 142, 198]. Важливе епізоотологічне значення мають також трансплацентарний і трансмамарний шляхи передачі інвазії, унаслідок чого більшість цуценят інвазуються ще в період внутрішньоутробного розвитку або в перші дні життя. Додатковим джерелом зараження є резервуарні хазяї, у тканинах яких зберігаються інкапсульовані личинки токсокар [51, 145].

Токсокароз у собак може мати безсимптомний перебіг або проявлятися у гострій чи хронічній формах. За хронічного перебігу захворювання переважають

запальні зміни з боку органів дихальної системи та шлунково-кишкового тракту. Гостра форма токсокарозу, навпаки, характеризується розвитком алергічних реакцій, бронхолегневих уражень, порушень з боку нервової системи та функціональних розладів органів травлення [45, 52].

Патогенез токсокарозу формується внаслідок комплексної дії механічних, токсичних, імунологічних та метаболічних чинників [4, 6, 138]. Після потрапляння інвазійних яєць у травний канал відбувається вихід личинок, які проникають через кишкову стінку в кровоносне русло та здійснюють гепатопульмональну міграцію [23, 148]. У процесі міграції личинки спричиняють механічне пошкодження тканин, порушення мікроциркуляції та розвиток локальних запальних реакцій. Ці зміни супроводжуються вивільненням медіаторів запалення та формуванням клітинної інфільтрації, що є одним із пускових механізмів системних патологічних процесів [39, 53].

Інвазійні яйця токсокар потрапляють в організм представників родини собачих із контамінованого ґрунту через ротову порожнину, після чого проходять через шлунок і надходять у тонкий кишечник [59]. У просвіті тонкої кишки з яєць вивільняються личинки, які активно проникають у слизову оболонку кишечника та з током крові й лімфи пасивно і активно мігрують до різних внутрішніх органів і тканин [54, 199].

В організмі собак реалізуються різні варіанти міграції личинок токсокар, що значною мірою залежать від віку та фізіологічного стану тварин [44]. У значної частини інвазованих собак личинки після потрапляння в легені проникають у бронхіоли, бронхи, трахею та глотку, звідки повторно заковтуються разом із мокротою, надходять у шлунок і знову в кишечник, де досягають статевої зрілості. Починаючи з 25–28-ї доби після зараження запліднені самки токсокар розпочинають відкладання яєць, що зумовлює контамінацію довкілля та підтримання епізоотичного процесу [47].

У цуценят віком до п'яти тижнів переважає трахеальний тип міграції, за якого майже всі личинки здійснюють повний міграційний цикл через легені та досягають статевозрілого стану в шлунково-кишковому тракті. Саме цим

пояснюється висока інтенсивність інвазії та виражені клініко-патологічні зміни у молодих тварин [48, 199, 243].

У травному тракті м'ясоїдних личинки звільняються від оболонки, проникають у стінку кишечника, потрапляють у кишкові вени і з током крові надходять у серце, звідки через легеневу артерію заносяться в легені. У легенях личинки активно проникають у бронхіоли, бронхи та трахею, а з трахеї – у ротову порожнину, звідки вдруге заковтуються і знову потрапляють у кишечник, де відбувається їх розвиток до статевозрілих форм [60, 236].

Разом із тим частина личинок може потрапляти у велике коло кровообігу і з током крові розноситися до різних органів і тканин, де вони інцистуються та зберігають життєздатність протягом тривалого часу. Інцистовані личинки залишаються джерелом хронічного антигенного навантаження, що відіграє важливу роль у розвитку системних імунологічних та метаболічних порушень за токсокарозу [9, 200].

Личинки нематод, мігруючи з током крові, проникають у внутрішні органи, де здатні тривалий час зберігати свою життєздатність у стані інцистування. Така персистенція личинкових стадій зумовлює тривале антигенне навантаження на організм хазяїна та підтримує хронічний перебіг патологічного процесу [56, 235, 255].

Продукти життєдіяльності гельмінтів личинкових стадій, зокрема *Toxocara canis*, чинять виражену токсико-алергічну дію на макроорганізм, що супроводжується значним пригніченням імунної системи [17, 18]. У таких умовах порушується регуляція імунної відповіді, знижується функціональна активність імунокомпетентних клітин та формується стан імунодепресії [19, 22, 182].

За паразитування гельмінтів також відзначається негативний вплив на ендокринні й обмінні процеси, зокрема послаблення секреції інсуліну та зниження синтезу колагену. Це призводить до зниження або втрати апетиту, порушення процесів всмоктування поживних речовин у кишечнику, а відтак —

до затримки росту й розвитку цуценят, особливо за інтенсивної та тривалої інвазії [55, 56].

Важливою клініко-патогенетичною особливістю токсокарозу є сенсibilізація організму антигенами паразита [84-86]. Тривала персистенція личинок і постійне антигенне навантаження зумовлюють напруження імунної системи та поступове виснаження її компенсаторних можливостей. На ранніх стадіях інвазії можливе формування гіперергічних реакцій, що проявляються алергічними та запальними процесами, тоді як за хронічного перебігу захворювання переважають явища імунодепресії [200].

За токсокарозу відзначаються виражені порушення клітинної та гуморальної ланок імунітету [3, 200]. Знижується фагоцитарна активність нейтрофілів і макрофагів, змінюється функціональна активність Т- і В-лімфоцитів, порушується регуляторна роль Т-супресорів. Характерною є початкова активація імунної відповіді з подальшим її пригніченням, що призводить до зниження неспецифічної резистентності організму та підвищення схильності тварин до вторинних інфекцій [178, 203].

Суттєве місце в патогенезі токсокарозу займають метаболічні порушення та розвиток оксидативного стресу. Продукти життєдіяльності паразитів і токсини, що утворюються внаслідок запальних реакцій, спричиняють активацію процесів пероксидного окиснення ліпідів і пригнічення антиоксидантної системи захисту [54]. Це призводить до пошкодження клітинних мембран, порушення ферментативної активності та змін основних видів обміну речовин – білкового, ліпідного й вуглеводного, що негативно відображається на загальному гомеостазі організму тварин [64].

За даними експериментальних досліджень встановлено, що інвазія *Toxocara canis* та її екскреторно-секреторні метаболіти здатні чинити мутагенний вплив на хромосомний апарат соматичних клітин. Зокрема, у модельних тварин відзначають достовірне підвищення частоти еритроцитів із мікроядрами, що свідчить про генотоксичну дію паразитарних факторів. Найбільш виражене зростання кількості еритроцитів з мікроядрами пов'язують

із безпосереднім надходженням екскреторно-секреторних продуктів життєдіяльності личинкових і статевозрілих форм паразита в тканини організму, а також із високою біологічною активністю токсокар. Такі зміни відображають порушення стабільності генетичного матеріалу клітин крові в умовах хронічної паразитарної інтоксикації [60, 256].

Центральною ланкою клініко-патогенетичних змін за токсокарозу є ураження печінки, яка виконує провідну роль у процесах детоксикації та метаболічної регуляції. Через печінку проходить значна частина мігруючих личинок, а також продукти їх метаболізму, що зумовлює розвиток гепатотоксичних ефектів [64]. За токсокарозної інвазії відзначаються порушення детоксикаційної, білоксинтезувальної та жовчоутворювальної функцій печінки, дистрофічні зміни гепатоцитів і зниження ферментативної активності, що сприяє розвитку ендогенної інтоксикації [69, 128].

За даними досліджень Свіржевської Є.Л. встановлено, що за ларвального токсокарозу у цуценят розвиваються виражені порушення гемопоезу та функціонального стану печінки і підшлункової залози. Такі зміни проявляються зменшенням кількості еритроцитів, зниженням концентрації гемоглобіну та гематокритної величини, що свідчить про розвиток анемічного синдрому на тлі паразитарної інвазії. Біохімічні показники крові за токсокарозу характеризуються суттєвими метаболічними зрушеннями, зокрема розвитком гіперпротеїнемії, зниженням вмісту сечовини, а також зменшенням активності α -амілази та ліпази, що відображає порушення білкового обміну і функціонального стану підшлункової залози. Водночас відзначається підвищення активності аспартатамінотрансферази (АсАТ) і аланінамінотрансферази (АлАТ), а також зростання концентрації глюкози й холестеролу в сироватці крові, що свідчить про ураження печінки, порушення вуглеводного та ліпідного обмінів і розвиток ендогенної інтоксикації [55].

Зазначені гематологічні та біохімічні зміни є характерними для ларвального токсокарозу і відображають системний характер патологічного

процесу, особливо у молодих тварин, організм яких є більш чутливим до токсичної дії продуктів життєдіяльності паразитів.

Клінічні прояви токсокарозу залежать від віку тварин, інтенсивності інвазії та стадії захворювання [82]. У цуценят токсокароз часто супроводжується затримкою росту і розвитку, анемією, гіпопротеїнемією, порушеннями травлення та формуванням імунодефіцитних станів. У дорослих собак інвазія нерідко перебігає без виражених клінічних ознак, однак такі тварини залишаються джерелом поширення інвазійних яєць у довкіллі. За масивної інвазії можливий розвиток гострої кишкової форми захворювання з явищами інтоксикації та функціональними порушеннями з боку внутрішніх органів [233].

Патологічні зміни за токсокарозу мають системний характер і не обмежуються ураженням окремих органів [97, 166]. Міграція личинок, хронічна інтоксикація та імунні порушення зумовлюють залучення до патологічного процесу серцево-судинної, дихальної та нервової систем, що ускладнює перебіг захворювання та негативно впливає на загальний стан тварин, особливо молодняку [162, 177].

Таким чином, токсокароз слід розглядати як системне паразитарне захворювання, що характеризується складними біологічними та клініко-патогенетичними особливостями і супроводжується комплексом імунологічних, метаболічних та морфофункціональних порушень. Усвідомлення багатоланкового характеру патогенетичних процесів за токсокарозу є теоретичним підґрунтям для розробки та застосування комплексних підходів до лікування і профілактики інвазії, що розглянуто в наступному розділі.

1.2. Профілактика та заходи боротьби з токсокарозом у тварин

Токсокароз є поширеним нематодозним захворюванням м'ясоїдних тварин, передусім собак, яке має важливе епізоотологічне та зоонозне значення [114, 121, 171]. Актуальність проблеми токсокарозу зумовлена не лише високою поширеністю інвазії серед собак різних вікових груп, але й значною роллю цих

тварин у контамінації доквілля інвазійними яйцями *Toxocara canis*, що створює постійну загрозу зараження інших тварин і людини [68, 88]. Складність боротьби з токсокарозом обумовлена високою стійкістю яєць збудника у зовнішньому середовищі, багатоваріантністю шляхів зараження, включаючи пероральний, трансплацентарний і трансмамарний, а також здатністю личинок до тривалої соматичної міграції в організмі хазяїна [252, 253].

У зв'язку з цим профілактика токсокарозу повинна ґрунтуватися на комплексному поєднанні лікувально-профілактичних, санітарно-гігієнічних та організаційних заходів, серед яких провідне місце займає антигельмінтна терапія [75]. Основним напрямом боротьби з токсокарозом є систематична дегельмінтизація собак, спрямована на елімінацію статевозрілих форм паразита, зниження інтенсивності інвазії та запобігання виділенню яєць у зовнішнє середовище [246, 251]. Для етіотропного лікування та профілактики застосовують антигельмінтні препарати, ефективні проти кишкових нематод, які належать до різних фармакологічних груп і відрізняються механізмом дії, спектром активності та особливостями застосування [200].

Особливу увагу в системі протитоксокарозних заходів приділяють цуценятам і сукам репродуктивного віку, оскільки саме ці групи відіграють ключову роль у підтриманні циркуляції збудника в популяції [175]. Відомо, що у щенят інвазія часто формується ще в період внутрішньоутробного розвитку або під час лактації, що зумовлює високу інтенсивність ураження вже в ранньому віці. У таких умовах одноразове застосування антигельмінтних препаратів не забезпечує повної елімінації паразита, що обґрунтовує необхідність багаторазових курсів дегельмінтизації з урахуванням біологічного циклу *T. Canis* [202].

Антигельмінтна терапія за токсокарозу у собак має важливе значення не лише для безпосереднього усунення паразита, але й для нормалізації функціонального стану організму тварин [150, 172]. Численні дослідження свідчать, що токсокарозна інвазія супроводжується вираженими порушеннями імунного статусу, активацією процесів пероксидного окиснення ліпідів,

пригніченням антиоксидантного захисту та порушенням функціонального стану печінки. У зв'язку з цим ефективність антигельмінтиків слід оцінювати не лише за ступенем зниження екстенсивності та інтенсивності інвазії, але й за їх впливом на загальний гомеостаз організму собак [176].

У ветеринарній практиці для лікування токсокарозу собак найчастіше застосовують антигельмінтні препарати групи бензimidазолів, тетрагідропіримідинів і макроциклічних лактонів [104, 124]. Препарати групи бензimidазолів, зокрема фенбендазол, широко використовують завдяки їх високій ефективності щодо статевозрілих форм токсокар і відносній безпечності для тварин. Механізм дії бензimidазолів полягає у порушенні полімеризації тубуліну в клітинах паразитів, що призводить до пригнічення енергетичного обміну та загибелі нематод. Водночас необхідність курсового застосування препаратів цієї групи пов'язана з особливостями розвитку збудника та наявністю мігруючих личинкових стадій [176].

Препарати групи тетрагідропіримідинів, зокрема пірантел та його солі, широко застосовують у схемах дегельмінтизації собак, особливо у молодих тварин. Їх дія зумовлена викликанням нервово-м'язового паралічу нематод, що сприяє їх швидкому виведенню з кишечника. Разом із тим пірантел активний переважно проти кишкових стадій *T. canis* і не впливає на мігруючі личинки, що обумовлює необхідність повторного застосування та поєднання з іншими профілактичними заходами [209].

Окреме місце в системі профілактики токсокарозу займають препарати групи макроциклічних лактонів, до яких належать івермектин, мільбеміцин оксим та моксидектин. Їх антигельмінтна дія реалізується шляхом порушення передачі нервових імпульсів у паразитів, що призводить до їх паралічу та загибелі. Препарати цієї групи часто застосовують у профілактичних схемах дегельмінтизації, проте їх використання потребує суворого дотримання дозування та врахування породних і вікових особливостей собак [210].

У ветеринарній практиці токсокарозу собак також широко застосовують комбіновані антигельмінтні препарати, які містять декілька діючих речовин із

різним механізмом дії. Застосування таких засобів дозволяє розширити спектр протипаразитарної активності, підвищити комплаєнтність лікування та одночасно контролювати декілька груп гельмінтів. При цьому слід враховувати, що не всі компоненти комбінованих препаратів проявляють активність щодо токсокар, а частина з них спрямована на елімінацію інших видів паразитів [212].

Важливою складовою системи боротьби з токсокарозом є зниження рівня контамінації зовнішнього середовища інвазійними яйцями *T. canis*. Яйця токсокар характеризуються високою резистентністю до дії фізичних і хімічних чинників, що зумовлює їх тривале збереження у ґрунті та піску. Тому ефективна антигельмінтна терапія повинна поєднуватися з регулярним прибиранням фекалій, санітарною обробкою місць утримання і виходу собак та застосуванням дезінвазійних засобів [212].

Важливу роль у системі профілактики та боротьби з токсокарозом у собак відіграють організаційно-профілактичні заходи, спрямовані на розрив епізоотичного ланцюга передачі збудника та зниження ризику повторної інвазії [2, 77]. До таких заходів належать планова дегельмінтизація собак відповідно до вікових та епізоотичних особливостей, ветеринарний контроль за станом здоров'я тварин, а також дотримання регламентів утримання і виходу.

Суттєве значення має систематичний моніторинг інвазованості собак, особливо у розплідниках, притулках та інших місцях групового утримання тварин, де створюються умови для інтенсивної циркуляції збудника. Проведення регулярних копрологічних досліджень дозволяє своєчасно виявляти інвазованих тварин, оцінювати ефективність дегельмінтизації та коригувати профілактичні заходи [215].

Важливим організаційним аспектом є контроль чисельності безпритульних собак, які становлять значне епізоотичне джерело токсокарозної інвазії та відіграють провідну роль у контамінації довкілля інвазійними яйцями *Toxocara canis*. У зв'язку з цим заходи боротьби з токсокарозом повинні передбачати взаємодію ветеринарної служби з органами місцевого

самоврядування щодо регулювання чисельності безпритульних тварин і покращення санітарного стану населених пунктів [47].

Не менш важливими є просвітницькі заходи серед власників тварин, спрямовані на формування відповідального ставлення до утримання собак, необхідності регулярної дегельмінтизації, своєчасного прибирання фекалій та дотримання правил особистої гігієни. З огляду на зоонозний характер токсокарозу, реалізація організаційно-профілактичних заходів має не лише ветеринарне, але й важливе соціально-гігієнічне значення [107].

Таким чином, застосування антигельмінтних препаратів за токсокарозу у собак повинно базуватися на науково обґрунтованому виборі лікарських засобів, раціональних схемах їх застосування та комплексному підході до лікування і профілактики інвазії з урахуванням біологічних особливостей збудника і функціонального стану організму тварин.

Окрему увагу в контексті удосконалення антигельмінтної терапії за токсокарозу собак заслуговує застосування комплексних препаратів, до складу яких, окрім антигельмінтної діючої речовини, входять компоненти з гепатопротекторними та антиоксидантними властивостями. Зокрема, перспективним напрямом є використання препарату «Фенбенсил», у складі якого фенбендазол поєднано з рослинним компонентом – розторопшею плямистою (*Silybum marianum*). Саме у цьому препараті вперше в практиці лікування собак за токсокарозу було обґрунтовано доцільність використання розторопші як біологічно активного компонента з вираженими гепатопротекторними та антиоксидантними властивостями [61-63].

Розторопша плямиста містить комплекс флаволігнанів, зокрема силімарин, який здатний стабілізувати мембрани гепатоцитів, активувати процеси регенерації печінкової тканини та знижувати інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів. Враховуючи той факт, що токсокарозна інвазія супроводжується порушенням протеїнсинтезувальної функції печінки та накопиченням токсичних метаболітів, поєднання фенбендазолу з розторопшею є

патогенетично обґрунтованим і сприяє зменшенню негативного впливу як самої інвазії, так і продуктів розпаду гельмінтів на організм собак.

Важливим патогенетичним аспектом токсокарозу є також пригнічення імунної системи, що проявляється зниженням клітинної та гуморальної ланок імунітету, порушенням фагоцитарної активності та розвитком імунодефіцитного стану. У зв'язку з цим ефективність антигельмінтної терапії значною мірою залежить від здатності організму тварин адекватно реагувати на елімінацію паразита та відновлювати імунобіологічну рівновагу.

З огляду на зазначене, у комплексному лікуванні токсокарозу доцільним є застосування імуномодуючих засобів, зокрема препаратів на основі ехінацеї (*Echinacea purpurea*). Ехінацея характеризується здатністю стимулювати неспецифічну резистентність організму, активувати фагоцитоз, підвищувати функціональну активність Т- і В-лімфоцитів, а також посилювати продукцію ендогенних інтерферонів. Її застосування у поєднанні з антигельмінтними препаратами сприяє зменшенню імунодепресивної дії токсокарозої інвазії та скороченню періоду відновлення після дегельмінтизації.

Таким чином, сучасний підхід до лікування токсокарозу у собак передбачає не лише застосування антигельмінтних препаратів з високою етіотропною активністю, але й використання засобів патогенетичної корекції, спрямованих на відновлення функціонального стану печінки та імунної системи. Поєднання фенбендазолу з біологічно активними рослинними компонентами, такими як розторопша плямиста та ехінацея, є науково обґрунтованим і перспективним напрямом удосконалення комплексної терапії токсокарозу собак.

Наведені літературні дані стали підґрунтям для вибору напряму власних експериментальних досліджень, спрямованих на оцінку ефективності комплексної антигельмінтної терапії з використанням фенбендазолу у поєднанні з імунометаболічними коректорами

1.3. Застосування лікарських рослин у ветеринарній медицині.

У сучасних умовах розвитку ветеринарної медицини зростає інтерес до використання лікарських рослин як джерела біологічно активних речовин із багатовекторною фармакологічною дією. Це зумовлено необхідністю підвищення ефективності профілактичних і лікувальних заходів, зменшення медикаментозного навантаження на організм тварин, а також обмеження застосування синтетичних препаратів, які можуть спричиняти побічні токсичні ефекти і накопичення залишків у продукції тваринництва.

Фітопрепарати та рослинні кормові добавки дедалі ширше застосовуються у ветеринарній практиці як засоби для корекції функціонального стану органів і систем, зокрема імунної, гепатобіліарної, антиоксидантної та ендокринної. Лікарські рослини містять широкий спектр біологічно активних сполук – полісахариди, флавоноїди, фенольні кислоти, алкіламіди, терпеноїди, вітаміни та мінеральні елементи, які забезпечують комплексний вплив на організм тварин і реалізують свої ефекти через регуляцію метаболічних, імунних та адаптаційних процесів.

Особливе значення фітотерапія має у тваринництві за умов інтенсивних технологій утримання й годівлі, коли організм тварин постійно зазнає впливу стресових чинників, кормових мікотоксинів, ксенобіотиків, продуктів метаболізму паразитів і мікроорганізмів. У таких умовах лікарські рослини розглядаються як перспективні засоби підтримання гомеостазу, підвищення природної резистентності та профілактики порушень обміну речовин.

На відміну від більшості синтетичних препаратів, фітопрепарати характеризуються м'якою дією, низькою токсичністю та можливістю тривалого застосування без ризику розвитку імуносупресії або кумулятивного ефекту. Їх фармакологічна активність, як правило, зумовлена синергічною взаємодією комплексу біологічно активних речовин, що забезпечує не лише лікувальний, а й адаптогенний та загальнозміцнювальний вплив.

У ветеринарній медицині лікарські рослини застосовують для профілактики й лікування захворювань різної етіології, а також у періоди

підвищеного фізіологічного навантаження – вакцинації, антигельмінтних і антибактеріальних обробок, інтенсивного росту та продуктивної експлуатації тварин. Особливо перспективним є використання рослин із вираженими імуномодулювальними, гепатопротекторними, антиоксидантними та протизапальними властивостями.

Серед лікарських рослин, що найбільш широко застосовуються у ветеринарній практиці, важливе місце посідають розторопша плямиста (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.) та ехінацея пурпурова (*Echinacea purpurea* (L.) Moench). Перша використовується переважно як гепатопротектор і детоксикаційний засіб, тоді як ехінацея відома своїми імуномодулювальними та адаптогенними властивостями. Комплексне вивчення фармакологічних властивостей і механізмів дії цих рослин є важливим для наукового обґрунтування їх застосування у ветеринарній медицині та розробки ефективних фітокомпозицій і кормових добавок.

1.3.1. Фармакологічні властивості та механізми дії розторопші плямистої

Серед лікарських рослин, що застосовуються з метою фармакологічної корекції функціонального стану печінки, одне з провідних місць займає розторопша плямиста (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.), яка протягом тривалого часу залишається фармакопейною рослиною. Вона офіційно внесена до Європейської, Британської та Американської трав'яної фармакопей, а також до Державної фармакопеї України, що переконливо свідчить про міжнародне визнання її лікувальної цінності [5, 98, 112].

Розторопша плямиста – трав'яниста рослина родини *Asteraceae*, відома також під назвами будяк молочний, мар'їн татарник, колючник. Морфологічно вона характеризується потужним стеблом заввишки до 150 см, великим лопатевим листям із характерними сріблясто-перламутровими плямами та колючими краями. Суцвіття представлені великими кошиками пурпурового або

бузкового кольору; період цвітіння, як правило, припадає на липень–серпень [10, 168, 173, 248, 249].

Розторопшу плямисту культивують у садах, на присадибних ділянках та на полях сільськогосподарських підприємств як лікарську і медоносну рослину. У південних регіонах України вона трапляється у дикорослому стані, тоді як у західних областях країни, зокрема в Ратнівському районі Волинської області, розторопшу вирощують переважно з лікувальною метою [66, 70, 73].

Розторопша використовується в медицині понад дві тисячі років, насамперед для лікування захворювань печінки та жовчовивідних шляхів. У сучасній фармакології її розглядають як важливе джерело біологічно активних сполук, що входять до складу численних лікарських засобів і фітопрепаратів. Дані експериментальних досліджень підтверджують здатність препаратів розторопші ефективно захищати гепатоцити від дії широкого спектра гепатотоксичних чинників [81, 95, 147, 169, 204].

Біологічна активність і терапевтичний потенціал розторопші плямистої зумовлені властивостями біологічно активних компонентів, що входять до її складу [8, 99, 196, 229]. При цьому, за даними численних досліджень, лікувальна ефективність рослини визначається не лише дією окремих сполук, але й їх сукупним, синергічним впливом на організм [94, 109, 117, 143].

Основною лікарською сировиною рослини є плоди, у яких міститься комплекс флаволігнанів, відомий під загальною назвою силімарин [24, 110, 232]. До його складу входять силібінін, силідіанін і силікрин у характерному співвідношенні 3:1:1 [111, 159, 165]. Окрім цього, плоди містять 30–32 % жирної олії, незначну кількість ефірної олії, біогенні аміни (гістамін, тирамін) та інші фізіологічно активні сполуки. Саме на основі плодів розторопші отримують фармакологічні препарати (силімарин, силібінін, силібор, карсил, легалон), а також настойки та відвари, які застосовують при гострих і хронічних гепатитах, цирозі печінки й токсико-метаболічних ураженнях [71, 90, 92, 120, 141].

У плодах розторопші плямистої найбільша концентрація флаволігнанів у перерахунку на суху речовину (до 7 %) зосереджена в оболонці насіння, тоді як

у внутрішніх тканинах насіння їх вміст є значно нижчим (до 0,12 %), а в коренях рослини флаволігнани трапляються у незначній кількості. За своєю хімічною природою флаволігнани, ідентифіковані у плодах розторопші, належать до групи флавоноїдів, які, у свою чергу, відносяться до класу поліфенольних сполук [27, 72, 123, 174].

Силібінін є домінуючим компонентом силімарину й становить близько 50–70 % загальної кількості флаволігнанів. Гепатопротекторна дія препаратів розторопші реалізується через декілька взаємопов'язаних механізмів. Зокрема, силібінін активує РНК-полімеразу I у гепатоцитах, стимулює синтез рибосомальної РНК, сприяє розширенню рибосомального апарату клітини та посиленню біосинтезу структурних і функціональних білків і фосфоліпідів. У сукупності це забезпечує активацію регенераторних процесів у печінковій тканині та відновлення її функціональної активності [103, 156, 167].

У дослідженнях *in vitro* показано, що силібінін, силідіанін і силікрістин здатні інгібувати цАМФ-залежну фосфодіестеразу – ензим, який каталізує гідроліз циклічного аденозинмонофосфату. З огляду на те, що цАМФ відіграє ключову роль у стабілізації лізосомних мембран, підвищення внутрішньоклітинної концентрації цього нуклеотиду розглядається як один із механізмів мембранопротекторної та протизапальної дії силімарину [29, 87, 125, 180, 244].

Після перорального введення силімарин у шлунково-кишковому тракті всмоктується помірно, з біодоступністю в межах 23–47% [11, 232]. Максимальна концентрація в плазмі крові, за даними окремих досліджень, досягається через 30–40 хв після введення з подальшим утриманням на цьому рівні протягом 30–60 хв. Водночас інші автори повідомляють про досягнення пікових концентрацій через 4–6 годин після перорального застосування препарату. Відмінності у фармакокінетичних показниках зумовлені дозозалежною біодоступністю силібініну. При повторному застосуванні стабільна концентрація силібініну в крові встановлюється на другу добу та перевищує рівень після одноразового введення приблизно у два рази [237, 242]. При цьому флаволігнани, зокрема

силімарин, характеризуються низькою токсичністю та залишаються безпечними навіть у дозах, що в десять разів перевищують терапевтичні [130, 179, 205].

Після резорбції флаволігнани переважно акумулюються у печінці та нирках. При цьому концентрація силімарину в жовчі у приблизно 100 разів перевищує його рівень у крові [12, 28]. У цитоплазмі гепатоцитів вміст силімарину є у 100–200 разів вищим порівняно з його концентрацією в ядрі клітини. В інших органах і тканинах, зокрема в легенях, підшлунковій залозі та стінці кишечника, силімарин виявляється у відносно невеликих кількостях. Біотрансформація силімарину відбувається переважно в печінці з утворенням кон'югованих сполук із глюкуроною кислотою та сульфатами. У процесі глюкуронізації силібіну – одного з основних флаволігнанів силімарину – під дією глюкуронілтрансфераз формуються 3-глюкуроніди із заміщенням фенольних О-груп у положеннях С-12, С-7 і С-5, унаслідок чого силібінін трансформується у 20- β -глюкуронат. Після метаболічних перетворень близько 80 % силімарину екскретується з жовчю до кишечника у вигляді глюкуронідів і сульфатів. У результаті гідролізу цих кон'югатів кишковою мікрофлорою до 40 % вивільненого силімарину повторно всмоктується та надходить у печінку, формуючи кишково-печінкову циркуляцію. Решта препарату підлягає подальшому розщепленню мікрофлорою кишечника [25, 96, 183, 197].

Важливою складовою дії флаволігнанів є мембранопротекторний ефект, що полягає у стабілізації клітинних і субклітинних мембран гепатоцитів, зниженні їх проникності для токсичних сполук і збереженні активності мембранозв'язаних ферментів. У результаті підтримується іонний гомеостаз клітини, зменшується неконтрольований вхід кальцію та попереджається активація апоптотичних механізмів, індукованих оксидативним стресом [21, 113, 139].

Протизапальна дія силімарину зумовлена його здатністю інгібувати ключові ланки арахідонатного каскаду. Зокрема, силібінін гальмує вивільнення гістаміну з базофілів, знижує синтез лейкотрієну В₄ у клітинах Купфера та пригнічує активність ліпоксигенази і простагландинсинтази. Флаволігнани

розторопші чинять протизапальний вплив на всіх стадіях запального процесу – від ініціації до проліферації, зменшуючи активність гіалуронідази, регулюючи міграцію нейтрофілів і пригнічуючи вивільнення арахідонової кислоти [146, 155, 224, 232].

Антифібротичний ефект силімарину пов'язаний з інгібуванням активації NF-κB, протеїнкіназ і зірчастих клітин печінки, що супроводжується зменшенням синтезу колагену та сповільненням розвитку фіброзних змін [34, 65, 115].

Антиоксидантна дія розторопші зумовлена здатністю силімарину зв'язувати вільні радикали, пригнічувати процеси перекисного окиснення ліпідів і стабілізувати внутрішньоклітинні запаси відновленого глутатіону. Зазначені ефекти тісно поєднані з нормалізацією ліпідного обміну, зниженням інтенсивності окислення ліпопротеїнів низької щільності та підтриманням метаболічного гомеостазу, що має особливе практичне значення для продуктивних тварин у періоди високого фізіологічного навантаження [101, 151, 160].

Антиоксидантний ефект силімарину реалізується на всіх етапах регуляції окисного гомеостазу [83, 140, 192]. Встановлено, що силімарин приблизно на 50% знижує інтенсивність перекисного окиснення ліпідів у мікросомальній фракції гепатоцитів, пригнічує утворення малонового діальдегіду та майже на 85% зменшує вміст мікросомальних ліпопероксидів у печінковій тканині [58, 153].

Питання механізмів антиоксидантної дії флаволігнанів і надалі залишається дискусійним, оскільки серед дослідників відсутня єдина точка зору. Більшість авторів [127, 161, 183] вважає, що антиоксидантний ефект силімарину зумовлений наявністю в його молекулярній структурі активного атома водню, який забезпечує взаємодію з вільними радикалами, зокрема активними формами кисню, що унеможливорює їх окиснювальний вплив на біологічні субстрати. У процесі такої взаємодії утворюються відновлений кисневий та семіхіноновий радикали, останній з яких характеризується низьким енергетичним потенціалом

і, відповідно, не здатний ініціювати окиснення фосфоліпідів клітинних мембран, що призводить до гальмування процесів пероксидації [131, 184].

Водночас інші дослідники вказують, що антиоксидантні властивості силімарину визначаються не лише присутністю активного водню, а й кількістю гідроксильних груп у молекулі та їх просторовим розташуванням, що впливає на ефективність нейтралізації вільних радикалів [134].

Слід відзначити, що дія розторопші не обмежується лише гепатопротекцією [118]. Силімарин і його флаволігнани проявляють імуномодулювальні властивості, зокрема стимулюють функціональну активність клітин ретикулоендотеліальної системи, підвищують фагоцитарну здатність макрофагів і сприяють нормалізації цитокінового профілю без розвитку імуносупресії [30, 156].

Насіння розторопші містить понад 200 біологічно активних компонентів, серед яких вітаміни групи В, жиророзчинні вітаміни А, Е, F і К, амінокислоти, бетаїн, а також макро- і мікроелементи. Особливу роль серед них відіграють мідь і селен у біодоступній формі, які у поєднанні з вітаміном Е посилюють антиоксидантний захист, беруть участь у процесах репарації тканин, еритропоезу та формуванні повноцінної імунної відповіді [33, 57, 158].

Олія та шрот із насіння розторопші є цінними джерелами ω -3 і ω -6 поліненасичених жирних кислот, зокрема лінолевої та олеїнової, що беруть участь у регуляції структурно-функціонального стану клітинних мембран, ліпідного обміну та синтезу ейкозаноїдів. Вони сприяють зниженню інтенсивності запальної реакції, підвищенню неспецифічної резистентності організму й позитивно впливають на детоксикаційні процеси. Харчові волокна насіння, своєю чергою, нормалізують фізико-хімічні властивості жовчі, покращують її відтік і знижують ризик холестазу [34].

Олія, отримана з плодів розторопші, характеризується наявністю комплексу органічних жирних кислот, серед яких домінує лінолева кислота (56,57 %). Крім того, у її складі виявлено олеїнову (20,73 %), пальмітинову (8,01

%), стеаринову (4,79 %), арахідонову (2,7 %), бегенову (2,09 %), нонадецилову (1,11 %), миристинову (0,9 %) та лігноцерінову кислоти (0,69 %) [37].

Важливим аспектом фармакологічної дії препаратів розторопші є їх здатність активувати системи біотрансформації ксенобіотиків у печінці. Силімарин і супутні фенольні сполуки стимулюють ферментні комплекси I та II фаз детоксикації, зокрема цитохром-P450-залежні монооксигенази, глутатіон-S-трансферазу та UDP-глюкуронілтрансферазу, що забезпечує прискорення кон'югації та виведення токсичних метаболітів [38, 42].

Зазначені механізми мають особливе значення у ветеринарній медицині за умов тривалого впливу кормових мікотоксинів, важких металів, залишків ветеринарних препаратів і продуктів метаболізму паразитів, коли печінка зазнає підвищеного детоксикаційного навантаження. З огляду на комплексну фармакологічну дію препарати розторопші плямистої доцільно застосовувати як з профілактичною, так і з лікувальною метою у сільськогосподарських і домашніх тварин, зокрема при токсичних ураженнях кормового походження, медикаментозних інтоксикаціях, паразитарних та інфекційних захворюваннях, а також за умов інтенсивних технологій утримання та годівлі. У практиці ветеринарної медицини їх рекомендують застосовувати не лише при патологіях печінки, але й у періоди підвищеного фізіологічного та технологічного стресу (вакцинація, антигельмінтні й антибактеріальні обробки), коли силімарин сприяє збереженню функціонального резерву печінки, зменшенню проявів ендогенної інтоксикації та підтримці продуктивності й загальної резистентності організму тварин.

1.3.2. Фармакологічні властивості та механізми дії ехінацеї пурпурової

За даними численних досліджень, упродовж останніх років у медицині та ветеринарній практиці значного поширення набуло застосування фітоімуномодуляторів, зокрема препаратів ехінацеї, прополісу, женьшеню, елеутерококу та продуктів бджільництва [46, 240]. Ці засоби відіграють важливу роль у регуляції імунобіологічної реактивності організму, підтриманні гомеостазу й формуванні адаптаційних механізмів за дії несприятливих чинників. Серед зазначених фітопрепаратів особливу увагу привертає ехінацея пурпурова, що пов'язано з її здатністю підвищувати природну резистентність організму тварин за різних патологічних і стрес-індукованих станів [190].

Фармакологічна активність препаратів ехінацеї пурпурової характеризується багатовекторністю та охоплює імуномодулювальні, антибактеріальні, противірусні й протизапальні ефекти, реалізуючись через вплив як на клітинні, так і на гуморальні ланки імунної відповіді. Це зумовлює доцільність використання ехінацеї у профілактичних програмах і комплексній терапії інфекційних, запальних та метаболічних порушень у тварин [189, 239, 247].

Ехінацея пурпурова (*Echinacea purpurea* (L.) Moench) — багаторічна трав'яниста рослина родини *Asteraceae*, що зазвичай досягає 50–100 см, а за сприятливих умов — до 150 см. Вона характеризується коротким кореневищем із численними тонкими коренями, прямостоячим стеблом, добре розвиненим листовим апаратом і великими поодинокими суцвіттями-кошиками з яскраво-пурпуровими крайовими квітками. Цвіте з червня по серпень, насіння дозріває у вересні–жовтні [15, 241].

В Україні ехінацею пурпурову культивують як лікарську та декоративну рослину з середини ХХ століття. Нині вона вирощується в низці регіонів (Полтавська, Київська, Житомирська, Харківська, Чернівецька, Донецька області та південні райони), демонструючи достатню адаптацію до місцевих ґрунтово-кліматичних умов [1].

Біологічна активність ехінацеї зумовлена різноманітним хімічним складом [14]. Рослина містить фенольні сполуки та флавоноїди, полісахариди (інулін, гетероксилани, арабіногалактанові комплекси), сапоніни, поліаміди, ефірну та жирну олії, органічні кислоти, смоли, а також комплекс макро- і мікроелементів. Виявлено понад 30 елементів, серед яких калій, кальцій, магній, залізо, цинк, марганець, кобальт, молібден і селен. Здатність ехінацеї акумулювати селен і цинк заслуговує окремої уваги, оскільки ці елементи є ключовими для функціонування імунної та антиоксидантної систем [122, 239].

Полісахаридний комплекс представлений інуліном (до 5,9 %), крохмалем, пектином, целюлозою, а також кислими й нейтральними геміцелюлозами. Вміст інуліну та інших фруктанів у коренях приблизно в десять разів перевищує їх концентрацію в надземній частині рослини, що частково пояснює високу імуноактивність препаратів із підземних органів. Полісахариди характеризуються значною молекулярною масою та розгалуженою структурою, що визначає їх взаємодію з клітинами вродженого імунітету [50, 152].

Серед фенольних сполук ідентифіковано глікозиди апігеніну, лютеоліну, кемпферолу, кверцетину та ізорамнетину. Похідні кавової кислоти представлені депсидами, з яких провідне значення має цикорієва кислота; її вміст в ехінацеї пурпуровій сягає 0,2–1,29 %, що істотно перевищує аналогічні показники інших видів ехінацеї [74, 239].

Більшість дослідників пов'язує фармакологічну активність ехінацеї з наявністю двох функціонально значущих фракцій – водорозчинної та ліпофільної. Водорозчинна фракція включає полісахариди, олігосахариди, прості цукри, фенольні сполуки та аскорбінову кислоту; ліпофільна представлена переважно алкіламідами ненасичених жирних кислот, фітостеролами та смолами. Ймовірно, терапевтичний ефект цілісних фітопрепаратів (зокрема спиртових настоянок із різних морфологічних частин рослини) є наслідком синергічної дії зазначених груп сполук, оскільки ізольовані фракції не завжди відтворюють повний спектр імуномодулювальних ефектів. Алкіламіди розглядають як одну з ключових фракцій, що забезпечує швидку

імуномодулювальну відповідь через вплив на клітини вродженого імунітету та цитокінову регуляцію [76, 119, 201].

Імуномодулювальна дія ехінацеї реалізується через підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів і макрофагів, стимуляцію синтезу інтерлейкіну-1 та інтерферону, посилення трансформації В-лімфоцитів у плазматичні клітини й нормалізацію функціональної активності Т-хелперів [26, 230]. В експериментальних моделях описано збільшення кількості фагоцитів у селезінці та кістковому мозку, а також посилення міграції гранулоцитів у периферичну кров. Полісахариди ехінацеї підвищують резистентність імунодефіцитних тварин до інфекцій *Candida albicans* і *Listeria monocytogenes*, стимулюють цитотоксичну активність макрофагів щодо пухлинних і мікробних клітин і сприяють зростанню продукції антигенспецифічних імуноглобулінів класу G після перорального застосування екстрактів [16, 78-80, 191].

Окрім імуномодулювальної дії, ехінацеї притаманні антибактеріальні, противірусні та протимікотичні властивості: екстракти рослини пригнічують ріст стрептококів, стафілококів і кишкової палички, а також знижують активність низки вірусів (зокрема збудників респіраторних інфекцій і герпесвірусних уражень) та патогенів, пов'язаних із запальними процесами слизових оболонок [181, 234]. Поряд із цим описано адаптогенну, радіопротекторну та загальнонормалізуючу дію ехінацеї, що має значення за умов технологічного та екологічного стресу в тваринництві [20, 108, 116, 157, 163].

Протизапальні ефекти препаратів ехінацеї тісно пов'язані з антиоксидантною активністю. Біофлавоноїди та похідні кавової, цикорієвої й хлорогенової кислот виконують роль скавенджерів вільних радикалів, пригнічують процеси перекисного окиснення ліпідів і стабілізують структурно-функціональну організацію клітинних мембран [211, 245]. В умовах експериментального токсичного гепатиту описано зниження вмісту малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів у печінці на тлі підвищення активності супероксиддисмутази, каталази та компонентів глутатіонової системи. Також

відзначено, що алкіламіди підвищують активність альвеолярних макрофагів, тоді як полісахариди можуть позитивно впливати на функціональний стан печінки, проявляючи гепатопротекторні ефекти [41, 154, 164, 185, 238].

Узагальнюючи дані фітохімічного аналізу, фармакологічну активність препаратів ехінацеї пов'язують із наявністю комплексу сполук різної хімічної природи, зокрема [105, 106, 149]:

- полісахаридів і олігосахаридів (інулін і фруктани, вміст яких у коренях може досягати 5,9 %), а також структурно складних вуглеводів — фукогалактоксилоглюкану та геміцелюлоз (гетероксилян, арабінорамногалактан);
- фенолкарбонових кислот і їх похідних (ехінакозид, цикорієва, кавова, кафтарова, хлорогенова кислоти);
- флавоноїдів та їх глікозидів (лютеолін і лютеолін-7-глюкозид, кемпферол та його 3-глюкозид і 3-рутинозид, кверцетин та його глікозиди, рутин тощо);
- летких компонентів ефірної олії (у т.ч. ехінолон, 1-пентадецен, 1,8-Z-пентадекадієн);
- алкіламідів ненасичених жирних кислот (ехінацеїн та споріднені сполуки).

Зазначений комплекс біологічно активних речовин забезпечує широкий спектр дії препаратів ехінацеї, включаючи протимікробну, противірусну, фунгіцидну, протизапальну, протиалергічну та радіопротекторну активність [27–29]. Крім того, всі морфологічні частини ехінацеї містять макро- і мікроелементи, що беруть участь у регуляції обмінних процесів (залізо, цинк, селен, калій, кальцій, молібден, срібло, кобальт, нікель, барій, берилій, ванадій, марганець), посилюючи біологічний та адаптогенний потенціал фітопрепаратів [170].

У ветеринарній практиці ехінацея є доцільною для використання з метою підвищення природної резистентності організму тварин, особливо за умов інфекційного навантаження, паразитарних інвазій, токсичних впливів і

технологічного стресу [89, 129]. Препарати ехінацеї стимулюють фагоцитарну активність клітин вродженого імунітету, підтримують продукцію імуноглобулінів та сприяють нормалізації імунної реактивності без формування явищ імуносупресії [91, 187, 223, 227]. Важливою перевагою є також антиоксидантний і мембранопротекторний потенціал, що сприяє зниженню проявів ендогенної інтоксикації та стабілізації метаболічних процесів [93, 102, 226, 228].

З урахуванням доброї переносимості та низької токсичності препарати ехінацеї можуть бути рекомендовані для профілактичного й курсового застосування у сільськогосподарських і домашніх тварин, зокрема у періоди вакцинації, антигельмінтних і антибактеріальних обробок, а також за умов підвищеного фізіологічного навантаження [137, 250]. Таким чином, ехінацея пурпурова є перспективним компонентом фітокомпозицій, кормових добавок і ветеринарних засобів, спрямованих на підтримання імунного гомеостазу, підвищення адаптаційних можливостей організму та збереження здоров'я тварин в умовах інтенсивного тваринництва.

Висновок до розділу 1

Отже, токсокароз у тварин, передусім у собак, є поширеною нематодозною інвазією з вираженим ветеринарним і зоонозним значенням, що підтримується високою плодючістю самок *Toxocara canis*, тривалою життєздатністю інвазійних яєць у довкіллі та багатоваріантністю шляхів передачі збудника. Біологічні особливості токсокар, зокрема активна міграція личинок і їх тривала персистенція в тканинах хазяїна, зумовлюють системний характер патологічного процесу та значну варіабельність клінічного перебігу інвазії.

Патогенез токсокарозу формується внаслідок поєднаної дії механічного ушкодження тканин мігруючими личинками, токсико-алергічного впливу екскреторно-секреторних продуктів паразита, хронічної інтоксикації та

тривалого антигенного навантаження. Провідними клініко-патогенетичними ланками є імунні розлади, що мають фазний характер – від початкової активації імунної відповіді до її виснаження з формуванням імунодепресії, а також метаболічні порушення й розвиток оксидативного стресу.

Центральне місце у розвитку системних змін за токсокарозу займає ураження печінки як основного органа детоксикації, що проявляється порушенням її метаболічної, білоксинтезувальної та ферментативної функцій. У молодих тварин додатково встановлюються порушення гемопоезу, функціонального стану підшлункової залози та затримка росту й розвитку, що свідчить про високу чутливість незрілого організму до токсичної дії продуктів життєдіяльності паразитів.

З урахуванням наведених патогенетичних механізмів, застосування фенбендазолу як одного з базових антигельмінтних засобів за токсокарозу є етіотропно обґрунтованим, оскільки він ефективно елімінує статевозрілі кишкові форми паразита. Водночас літературні дані свідчать, що дегельмінтизація супроводжується додатковим токсичним навантаженням на організм, зумовленим як продуктами метаболізму гельмінтів, так і процесами їх розпаду, що особливо актуально за масивної інвазії та у молодих тварин.

У цьому контексті патогенетично доцільним є поєднання антигельмінтної терапії з засобами метаболічної та імунної корекції. Застосування розторопші плямистої як джерела комплексу флаволігнанів (силімарину) сприяє стабілізації мембран гепатоцитів, зниженню інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів, активації регенераторних процесів у печінці та посиленню детоксикаційної функції організму. Це дозволяє зменшити негативні наслідки паразитарної інтоксикації та підвищити толерантність організму до антигельмінтного навантаження.

Важливим доповненням до комплексної терапії токсокарозу є застосування ехінацеї пурпурової, яка проявляє імуномодулювальні, антиоксидантні та адаптогенні властивості. Враховуючи імунодепресивний характер токсокарозої інвазії, використання ехінацеї сприяє відновленню

клітинної та гуморальної ланок імунітету, посиленню фагоцитарної активності та нормалізації імунобіологічної реактивності організму без розвитку імуносупресії.

Таким чином, узагальнення літературних даних свідчить, що токсокароз є системним паразитарним захворюванням з багатоланковими патогенетичними механізмами, а ефективний контроль інвазії потребує не лише етіотропної дегельмінтизації фенбендазолом, але й застосування засобів патогенетичної корекції. Поєднання антигельмінтної терапії з гепатопротекторними та імуномодуючими компонентами, зокрема розторопшею плямистою та ехінацеєю пурпуровою, є науково обґрунтованим і перспективним напрямом удосконалення комплексного лікування токсокарозу у собак, що й визначило актуальність і спрямованість подальших власних досліджень.

РОЗДІЛ 2

ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Схеми проведення досліджень

Дисертаційну роботу виконано упродовж 2022–2026 років на базі лабораторій кафедри паразитології та іхтіопатології, а також кафедри гігієни, санітарії та загальної ветеринарної профілактики імені Михайла Демчука Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Окремі етапи експериментальних досліджень проводилися у лабораторії токсикології та фармакології Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок, у ветеринарній клініці «Тім», м. Львова.

Методологічну основу вибору напряму дисертаційного дослідження становив аналіз матеріалів вітчизняних і зарубіжних наукових джерел, присвячених вивченню негативного впливу токсакарозної інвазії на організм тварин. У зв'язку з цим експериментальні дослідження були спрямовані на вивчення морфологічних і біохімічних показників крові, особливостей функціонування імунної системи, а також стану антиоксидантної системи організму щурів і собак за умов токсакарозу та дії коригувальних чинників.

Усі експериментальні дослідження проведено з дотриманням «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), відповідно до вимог Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», а також положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985).

Для реалізації поставленої мети дослідження були організовані у чотири етапи (рис. 2.1).

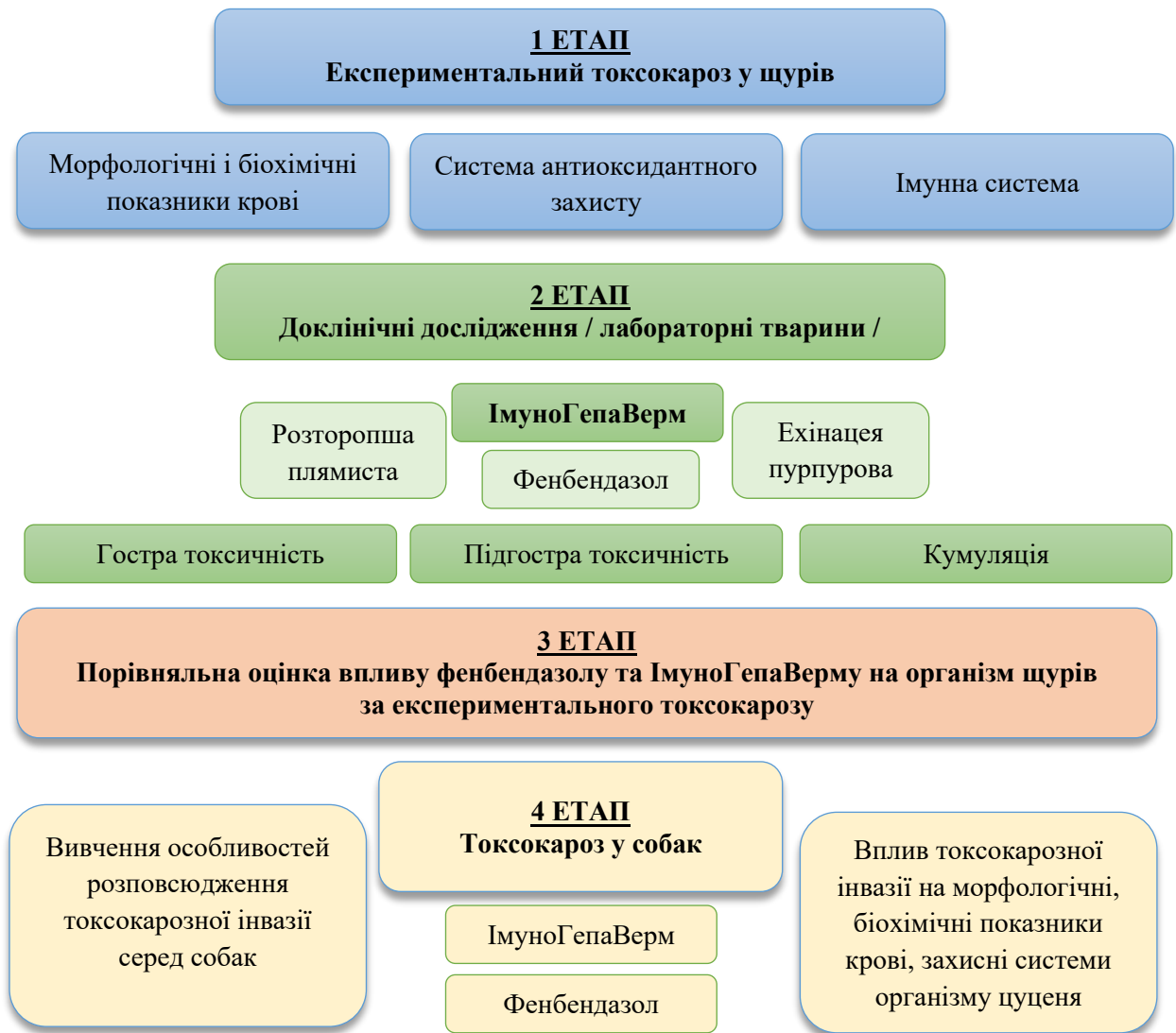


Рис. 2.1. Схема досліджень

Метою *першого етапу* досліджень було з'ясування впливу токсокарозної інвазії на антиоксидантний та імунний статус, а також на окремі біохімічні показники крові щурів за умов експериментального токсокарозу.

Для отримання інвазійного матеріалу від токсокар виділяли яйця з калу, які в подальшому культивували у чашках Петрі в 2 %-му розчині хлористоводневої кислоти на ізотонічному розчині натрію хлориду при температурі 30 °С.

Зараження тварин інвазійними яйцями проводили індивідуально, перорально за допомогою металевого зонда.

Для дослідження було відібрано 20 білих нелінійних щурів-самців живою масою 150–170 г. Тварин було розділено на 2 групи по 10 особин у кожній: контрольну і досліду. Щурів дослідної групи заражали в дозі 30 інвазійних яєць *T. canis* на 1 г маси тіла тварини. Суміш яєць в 2 % крохмальному гелі із відповідною концентрацією в об'ємі 0,2 мл вводили тваринам за допомогою металевого зонда.

Морфологічні та біохімічні показники крові щурів досліджували через 14 діб від зараження.

Другий етап досліджень був спрямований на створення комбінованого препарату та оцінку його безпечності шляхом визначення гострої, підгострої токсичності й кумулятивної дії.

Препарат «ІмуноГепаверм» було розроблено на кафедрі паразитології та іхтіопатології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З.Гжицького. До складу препарату входять фенбендазол, екстракт розторопші плямистої та ехінацеї пурпурової.

В умовах гострого досліду визначали: а) ступінь токсичності (величини токсичних доз); б) орієнтовні дози (концентрації) для проведення підгострого досліду [31, 32].

Параметри гострої токсичності препарату «ІмуноГепаверм» досліджували на білих мишах 2–3-місячного віку, масою 19–22 г та білих щурах, віком 2–3 місяці, масою 180–200 г. Препарат «ІмуноГепаверм» 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 кожен 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 діб. 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 [32, 36]. 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 діб 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 щурів 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 [32].

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.

Визначення кумулятивних властивостей проводили на білих щурах масою тіла 205–220 г, згідно з тест-методом «субхронічної токсичності» за К. S. Lim із співавторами, у модифікації К. К. Сидорова [32]. З цією метою було сформовано контрольну та дослідну групи по 5 тварин у кожній. Препарат вводили щоденно у наростаючих дозах упродовж 16 діб, натще внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда для лабораторних тварин. Тваринам дослідної групи введення препарату починали з дози 500 мг/кг, 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 загальний стан, характер і ступінь активності, координацію рухів, наявність тремору, судом, парезів, паралічів, виділень з очей, носа, зміну кольору шкірних покривів, зміну маси тіла та апетиту.

Коефіцієнт кумуляції вираховували за формулою Ю. Г. Кагана і В. В. Станкевич [32]:

$$K_{\text{кум}} = DL_{50\ n} : DL_{50\ 1}$$

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

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

$DL_{50\ 1}$ – середні летальні дози при одноразовому введенні

Середню сумарну введenu дозу препарату на одну дослідну тварину визначали за К. К. Сидоровим.

Для визначення масових коефіцієнтів внутрішніх органів і проведення гематологічних та біохімічних досліджень на 15-у добу експерименту за легкого ефірного наркозу, проводили декапітацію.

Метою *третьої серії* досліджень було з'ясувати вплив фенбендазолу та ІмуноГепаверму на антиоксидантний та імунний статус, а також на окремі біохімічні показники крові щурів за умов експериментального токсокарозу. Було сформовано три групи: контрольну і дві дослідні по 5 тварин у кожній. Щурів усіх груп заражали в дозі 30 інвазійних яєць *T. canis* на 1 г маси тіла тварини. Щурам першої дослідної групи застосовували фенбендазол у дозі 10 мг/кг маси тіла тварини. Щурам другої дослідної групи застосовували ІмуноГепаверм у дозі 50 мг/кг маси тіла тварини. Препарати застосовували перорально один раз на добу протягом 5 діб, що відповідає рекомендованим схемам антигельмінтної терапії та забезпечує формування стабільного терапевтичного ефекту без розвитку токсичних проявів.

Вибір доз фенбендазолу (10 мг/кг маси тіла) та препарату «ІмуноГепаверм» (50 мг/кг маси тіла) ґрунтувався на даних літератури, результатах попередніх експериментальних досліджень і був зумовлений необхідністю забезпечення ефективної антигельмінтної дії за відсутності токсичного впливу на організм тварин.

Четвертий етап дисертаційної роботи був присвячений вивченню епізоотичної ситуації щодо токсокарозої інвазії собак у м. Львові впродовж 2022–2025 рр., з'ясуванню її сезонної та вікової динаміки у собак різних порід і вікових груп, що перебували на обліку приватної ветеринарної клініки «Тім» м. Львова.

Копроовоскопію проб проводили за методом Трача (1992) [222]. Основним показником ураження собак токсокарозом була екстенсивність інвазії (EI, %).

Вивчення рівня обсіменіння пісочниць яйцями токсокар проводили шляхом дослідження проб піску з пісочниць різних районів міста Львова. Відбір зразків піску здійснювали в центральній частині пісочниць. Підготовку проб

здійснювали за загальноприйнятою методикою [13], а дослідження на забрудненість яйцями токсокар проводили за способом В. В. Мельничука та І. Д. Юськіва (2019) [40]. Основними показниками обсіменіння були відсоток пісочниць в яких виявлені яйця токсокар та їх кількість в 1 кг піску.

На даному етапі також досліджували вплив спонтанного токсокарозу на морфологічні та біохімічні показники крові, стан імунної й антиоксидантної систем організму собак, а також здійснювали пошук і оцінку ефективності лікарських засобів для корекції виявлених порушень за токсокарозу.

За дії дослідних препаратів у собак, спонтанно інвазованих токсокарозом, у крові визначали морфологічні та біохімічні показники, що характеризують функціональний стан організму, зокрема функціональний і протеїнсинтезувальний стан печінки, показники системи антиоксидантного захисту та параметри імунної системи.

Для проведення морфологічних і біохімічних досліджень кров відбирали з підшкірної вени передпліччя собак у стерильні пробірки в об'ємі 2–3 мл. З метою запобігання зсіданню крові внутрішні стінки пробірок зволожували розчином гепарину. Забір крові здійснювали до початку лікування, а також на 7-му та 14-ту добу після його завершення.

Для вивчення патогенезу токсокарозої інвазії у собак було сформовано дві групи цуценят віком 4–6 місяців по 10 тварин у кожній. Цуценята контрольної групи були клінічно здоровими та не інвазованими гельмінтами. Цуценята дослідної групи були спонтанно інвазовані токсокарами.

На наступному етапі досліджень, з метою оцінки лікувальної ефективності застосовуваних препаратів, дослідну групу цуценят зі спонтанною токсокарозою інвазією було поділено на дві підгрупи по 5 тварин у кожній. Цуценятам першої підгрупи застосовували фенбендазол у дозі 50 мг/кг маси тіла перорально один раз на добу протягом трьох діб. Тваринам другої підгрупи призначали препарат «ІмуноГепаверм» у дозі 250 мг/кг маси тіла перорально один раз на добу протягом трьох діб.

Ефективність терапії визначали на 7-му та 14-ту добу після початку застосування препаратів за результатами проведення копроовоскопічних досліджень собак дослідних груп.

Копроовоскопію проб проводили за методом Трача (1992), вираховували кількість яєць у 1 г фекалій (ЯГФ) [222].

Терапевтичну ефективність лікувальних схем визначали за показниками екстенс- та інтенсефективності (ЕЕ та ІЕ, %), які розраховували згідно формули 2.1 та 2.2:

$$EE = (1 - EI_{D2} : EI_{D1}) \times 100, \% (2.1)$$

де, EI_{D1} – ЕІ собак дослідної групи до лікування;

EI_{D2} – ЕІ собак дослідної групи після лікування.

$$IE = (1 - II_{D2} : II_{D1}) \times 100, \% (2.2)$$

де, II_{D1} – ІІ собак дослідної групи до лікування;

II_{D2} – ІІ собак дослідної групи після лікування.

Вибір доз препаратів обґрунтований загальноприйнятими ветеринарними рекомендаціями, згідно з якими терапевтична доза фенбендазолу для собак при токсокарозі становить 50 мг/кг маси тіла, тоді як доза препарату «ІмуноГепаверм» була розрахована з урахуванням вмісту фенбендазолу в його складі та забезпечувала надходження діючої речовини у еквівалентній антигельмінтній дозі з одночасною гепатопротекторною та імуномодулювальною підтримкою організму.

2.2. Методи досліджень.

У процесі досліджень біологічного матеріалу від тварин контрольної та дослідних груп використовували класичні та сучасні методи гематологічних, біохімічних, імунологічних і антиоксидантних досліджень [7, 35].

Для гематологічних досліджень використовували кров, стабілізовану ЕДТА або гепарином, залежно від виду аналізу.

Гематологічні показники (кількість еритроцитів і лейкоцитів, концентрацію гемоглобіну, гематокритну величину) визначали з використанням гематологічного аналізатора Mythic-18. Додатково шляхом математичних розрахунків обчислювали еритроцитарні індекси – середній об'єм еритроцитів (MCV), середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH) та середню концентрацію гемоглобіну в еритроциті (MCHC). Лейкограму визначали методом диференційованого підрахунку формених елементів білої крові за їх морфологічними ознаками.

Протеїнсинтезувальну функцію печінки оцінювали за рівнем загального протеїну та співвідношенням його фракцій, які визначали методом електрофорезу в поліакриламідному гелі [7].

Активність аланін-амінотрансферази (АлАТ, К.Ф. 2.6.1.2) та аспартат-амінотрансферази (АсАТ, К.Ф. 2.6.1.1) визначали за методом Райтмана і Френкеля в модифікації К. Г. Капетанакі (1962). Крім того, у сироватці крові визначали активність лужної фосфатази (ЛФ, К.Ф. 3.1.3.1), а також вміст креатиніну та сечовини з використанням напівавтоматичного біохімічного аналізатора HumaLyzer 3000 і стандартних наборів фірми *Human* [7].

Стан системи антиоксидантного захисту оцінювали за активністю ферментів антиоксидантної системи та показниками глутатіонової ланки. Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали за методом Є. Є. Дубініної та співавт. (1983), каталази – за методом М. А. Королук (1988), глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази – за методом В. В. Лемешко та співавт. (1985), а вміст відновленого глутатіону – за методом Е. Батлера (1963). Інтенсивність процесів ліпопероксидації оцінювали за рівнем дієнових

кон'югатів та ТБК-активних продуктів [7, 35].

Імунологічні показники включали визначення фагоцитарної активності нейтрофілів і фагоцитарного індексу за методикою В. С. Гостева (1950), вмісту циркулюючих імунних комплексів методом преципітації поліетиленгліколем, а також загальної кількості Т- і В-лімфоцитів методом спонтанного розеткоутворення. Бактерицидну та лізоцимну активність сироватки крові визначали за методиками, адаптованими в лабораторії імунології ДНДКІ ветеринарних препаратів та кормових добавок [7, 35].

Статистичну обробку результатів проводили з визначенням середнього арифметичного значення (M), середньої квадратичної похибки (m) та ступеня вірогідності різниці (P) між показниками з використанням програмного пакета Statistica 7.0 for Windows. Різницю вважали статистично вірогідною при $P < 0,05$ (*), $P < 0,01$ (**), $P < 0,001$ (***)).

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Морфологічні та біохімічні показники крові щурів за розвитку експериментального токсокарозу.

За умов експериментального токсокарозу у крові щурів дослідної групи встановлено зниження кількості еритроцитів на 29,8% ($P < 0,001$), рівня гемоглобіну – на 25,2% ($P < 0,05$) порівняно з контрольною групою. Зменшення кількості еритроцитів і зниження рівня гемоглобіну вказує про пригнічення кровотворної функції кісткового мозку у дослідних щурів, що зумовлено впливом метаболітів личинок токсокар, а також продуктами руйнування тканин, які утворюються внаслідок їх міграції в організмі.

Щодо визначення індексів червоної крові встановлено, що середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті вірогідно зріс на 6,8%, тоді як концентрація гемоглобіну в еритроциті у крові щурів дослідної групи знизилася відповідно на 21,6% ($P < 0,001$) порівняно з контрольною групою. У дослідної групи щурів встановлено збільшення гематокритної величини до $32,1 \pm 1,08\%$, тоді як у контрольної групи даний показник становив $33,6 \pm 1,34\%$.

При дослідженні кількості лейкоцитів встановлено, що у крові тварин дослідної групи досліджуваний показник зріс до $10,68 \pm 0,55$ Г/л ($P < 0,01$), тоді як у контрольної групи тварин даний показник становив $7,82 \pm 0,36$ Г/л. Лейкоцитоз у інвазованих щурів пов'язаний із дією продуктів тканинного катаболізму, що надходять у кров при механічному пошкодженні личинками, а також із впливом токсинів паразитів, які стимулюють лейкопоез.

Проведений нами аналіз лейкограми крові білих щурів показав, що експериментальне інвазування збудником токсокарозу тварин привело до вірогідного зниження числа лімфоцитів до $50,1 \pm 1,7\%$ ($P < 0,001$). Необхідно також відзначити що у щурів дослідної групи за розвитку експериментального токсокарозу, вірогідно зростає число нейтрофілів до $27,4 \pm 1,6\%$, ($P < 0,001$), моноцитів – до $2,85 \pm 0,06\%$ ($P < 0,001$). Число еозинофілів у крові щурів дослідної

групи також було високим і відповідно становило $9,65 \pm 0,32\%$, тоді як у контрольній групі даний показник був значно нижчим і відповідно становив $1,94 \pm 0,14\%$. Збільшення числа еозинофілів у крові дослідної групи щурів є характерним для паразитологічних захворювань.

Таблиця 3.1

Морфологічні показники крові щурів за розвитку експериментального токсокарозу, ($M \pm m$, $n = 10$)

Показники	Контрольна	Дослідна
Гемоглобін, г/л	$132,4 \pm 10,7$	$99,1 \pm 9,3^*$
Еритроцити, Т/л	$6,58 \pm 0,14$	$4,62 \pm 0,15^{***}$
Гематокрит, %	$33,6 \pm 1,34$	$32,1 \pm 1,08$
Середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті, пг	$20,12 \pm 1,24$	$21,45 \pm 1,26$
Концентрація гемоглобіну в еритроциті, г/100 мл	$39,4 \pm 1,41$	$30,9 \pm 1,37^{***}$
Лейкоцити, Г/л	$7,82 \pm 0,36$	$10,68 \pm 0,55^{**}$
Лімфоцити, %	$77,9 \pm 2,1$	$60,1 \pm 1,7^{***}$
Нейтрофіли, %	$18,8 \pm 1,3$	$27,4 \pm 1,6^{***}$
Моноцити, %	$1,36 \pm 0,05$	$2,85 \pm 0,06^{***}$
Еозинофіли, %	$1,94 \pm 0,14$	$9,65 \pm 0,32^{***}$

Примітка: ступінь вірогідності порівняно з даними контрольної групи – $P < 0,05$ - *, $P < 0,01$ - **; $P < 0,001$ - ***

У щурів, заражених інвазійними яйцями токсокар, встановлено пригнічення протеїнсинтезувальної функції печінки, на що вказує зниження рівня загального протеїну у їх крові на 16,3% ($P < 0,05$) порівняно з контролем. При дослідженні рівня альбумінів у крові щурів дослідної групи встановлено

аналогічні зміни, як і при дослідження загального протеїну. Так, рівень альбумінів у крові щурів дослідної групи знизився до $17,9 \pm 0,8$ г/л ($P < 0,001$), тоді як у контрольній групі даний показник був значно вищим і відповідно становив $23,2 \pm 0,9$ г/л.

При дослідженні функціонального стану печінки щурів за розвитку експериментального токсикарозу встановлено підвищення активності амінотрансфераз у їх сироватці крові. Так, активність аланінамінотрансферази у сироватці крові інвазованих щурів підвищилася на 52,9% ($P < 0,001$), а активність аспаратамінотрансферази – на 29,3% ($P < 0,05$) порівняно з контрольною групою.

Таблиця 3.2

Біохімічні показники крові щурів за розвитку експериментального токсикарозу, ($M \pm m$, $n = 10$)

Показники	Контрольна	Дослідна
Заг. протеїн, г/л	$66,1 \pm 3,4$	$55,3 \pm 1,6^*$
Альбуміни, г/л	$23,2 \pm 0,9$	$17,9 \pm 0,8^{***}$
АлАТ, Од/л	$78,3 \pm 4,1$	$119,7 \pm 5,1^{***}$
АсАТ, Од/л	$212,4 \pm 19,7$	$274,7 \pm 15,4^*$
ЛФ, Од/л	$290,3 \pm 21,6$	$302,6 \pm 23,5$
Сечовина, Ммоль/л	$5,67 \pm 0,29$	$6,21 \pm 0,30$

Примітка: ступінь вірогідності порівняно з даними контрольної групи – $P < 0,05$ - *, $P < 0,01$ - **; $P < 0,001$ - ***

Щодо визначення активності лужної фосфатази у сироватці крові щурів контрольної і дослідної груп встановлено, що активність ензиму дещо вищою була у щурів дослідної групи, де відповідно становила $302,6 \pm 23,5$ Од/л, а у сироватці крові щурів контрольної групи даний показник становив $290,3 \pm 21,6$ Од/л.

Концентрація сечовини у крові щурів дослідної групи за умов експериментального токсокарозу перевищувала фізіологічні величини, що було клінічною ознакою розвитку запального процесу в організмі тварин. Так, концентрація сечовини у крові інвазованих щурів зросла на 9,5%, відносно показників контрольної групи.

Отже на основі проведених досліджень робимо наступні:

1. Експериментальний токсокароз у щурів супроводжується розвитком анемічного синдрому, що підтверджується зниженням кількості еритроцитів та рівня гемоглобіну, що вказує про пригнічення кровотворної функції кісткового мозку під впливом метаболітів личинок токсокар та продуктів тканинного катаболізму. Аналіз еритроцитарних індексів вказує на дисбаланс у системі еритропоезу. Спостерігається вірогідне зростання середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті при одночасному зниженні концентрації гемоглобіну в еритроциті. В інвазованих щурів встановлено лейкоцитоз, який зумовлений стимуляцією лейкопоезу токсинами токсокар. Це супроводжується вираженими зрушеннями у лейкограмі: зниженням рівня лімфоцитів, збільшенням числа сегментоядерних нейтрофілів, моноцитів та значною еозинофілією, що є характерною ознакою паразитарних інвазій.

2. Інвазія токсокарами негативно впливає на протеїнсинтезувальну функцію печінки, що проявляється зниженням вмісту загального протеїну та рівня альбумінів у їх крові. Біохімічні дослідження вказують на розвиток цитолітичного синдрому у печінці інвазованих щурів: активність аланінамінотрансферази зросла на 52,9%, а аспаратамінотрансферази – на 29,3% порівняно з контролем, що є ознакою ушкодження гепатоцитів. У щурів дослідної групи спостерігається підвищення концентрації сечовини у крові на 9,5%, що вказує на розвиток запального процесу та порушення азотистого обміну в організмі.

Результати цього підрозділу опубліковані в наукових працях та тезах [219, 220, 221].

3.2. Стан захисних систем організму щурів за розвитку експериментального токсокарозу

При дослідженні антиоксидантного статусу організму щурів за токсокарозної інвазії встановлено порушення рівноваги у системі антиоксидантного захисту та процесами пероксидного окиснення ліпідів. Встановлено, що рівень гідроперекисів ліпідів та ТБК-активних продуктів у крові щурів дослідної групи зріс на 74,8% ($P < 0,001$) і 23,4% ($P < 0,01$) порівняно з контрольною групою.

Посилення процесів пероксидного окиснення ліпідів призводить до зміни ліпідних структурно-динамічних параметрів бішарів і супроводжується порушенням функцій мембрано-зв'язаних ензимів, а також веде до розвитку патологічних станів організму тварин.

Таблиця 3.3

Стан системи антиоксидантного захисту щурів за розвитку експериментального токсокарозу ($M \pm m, n = 10$)

Показники	Контрольна	Дослідна
ТБК-АП, ммоль/л	1,88 ± 0,10	2,32 ± 0,08**
ГПЛ, ум. од.	1,23 ± 0,09	2,15 ± 0,12***
Супероксидисмутаза, ум. од.	57,15 ± 1,65	45,23 ± 1,54***
Каталаза, мкат/л	0,184 ± 0,013	0,123 ± 0,015**
Глутатіонпероксидаза, нмоль GSH/хв × мг білка	0,280 ± 0,015	0,214 ± 0,016**
Відновлений глутатіон, мМ/л	2,72 ± 0,01	1,98 ± 0,02***

Примітка: ступінь вірогідності порівняно з даними контрольної групи – $P < 0,05$ *, $P < 0,01$ ***, $P < 0,001$ ***

Відновлений глутатіон є одним із найважливіших фізіологічних антиоксидантів [132]. На основі проведених досліджень встановлено, що рівень

відновленого глутатіону у крові щурів контрольної групи становив $2,72 \pm 0,01$ мМ/л, тоді як у дослідної групи даний показник становив $1,98 \pm 0,02$ мМ/л, що на 27,2% ($P < 0,001$) був вищим за контроль.

Встановлено, що у щурів із змодельованим токсокарозом активність супероксиддисмутази вірогідно знижувалася на 20,9% ($P < 0,001$), а активність каталази – на 33,2% порівняно з контрольною групою. При визначенні активності глутатіонпероксидази встановлено, що у крові тварин дослідної групи даний показник становив $0,214 \pm 0,016$ нмоль GSH/хв×мг білка проти $0,280 \pm 0,015$ нмоль GSH/хв×мг білка у контролю.

Аналіз гуморальних факторів неспецифічної резистентності щурів дослідної групи вказує про вірогідне зниження бактерицидної та лізоцимної активності сироватки крові у даних тварин на 6,22 ($P < 0,01$) і 5,07% ($P < 0,05$) відносно контролю. Зниження БАСК і ЛАСК є маркером зниження природної резистентності організму тварин, що вказує про розвиток імунодефіцитного стану на тлі паразитарної інвазії.

Щодо визначення циркулюючих імунних комплексів у крові тварин, встановлено його вірогідне зростання у щурів дослідної групи до $70,38 \pm 3,81$ ммоль/л ($P < 0,01$), тоді як у контрольної групи рівень ЦК становив $42,23 \pm 1,31$ ммоль/л.

Поряд із зниженням активності гуморальної ланки імунної системи у інвазованих щурів дослідної групи встановлено також пригнічення неспецифічної ланки імунної системи, що проявляється зниженням фагоцитарної активності нейтрофілів і зменшенням фагоцитарного індексу. Так, у крові щурів дослідної групи фагоцитарна активність нейтрофілів знизилася на 6,72% ($P < 0,01$), тоді як фагоцитарний індекс – на 29,9% ($P < 0,01$) порівняно з контрольною групою.

Стан імунної системи організму щурів за розвитку експериментального токсокарозу ($M \pm m, n = 10$)

Показники	Контрольна	Дослідна
БАСК, %	30,79±1,22	24,57±1,34**
ЛАСК, %	35,26±0,99	30,19±1,45*
ЦК, ммоль/л	42,23±1,31	70,38±3,81***
Фагоцитарна активність нейтрофілів, %	20,14±1,57	13,42±1,57**
Фагоцитарний індекс, од.	10,68±0,71	7,49±0,65**

Примітка: ступінь вірогідності порівняно з даними контрольної групи – $P < 0,05$ *, $P < 0,01$ **; $P < 0,001$ ***

Отже на основі проведених досліджень робимо наступні висновки:

1. За умов експериментального токсокарозу у щурів встановлено порушення балансу між системою антиоксидантного захисту та процесами пероксидного окиснення ліпідів. Це проявляється вірогідним підвищенням проміжних та кінцевих продукті пероксидного окиснення ліпідів та зниженням активності ензимної, а також неензимної ланок антиоксидантної системи щурів дослідної групи.

2. У заражених щурів встановлено зниження природної резистентності організму, про що вказує зниження бактерицидної та лізоцимної активності сироватки крові. Це є маркером розвитку імунодефіцитного стану на тлі токсокарозої інвазії. У щурів за експериментального токсокарозу зафіксовано зростання рівня циркулюючих імунних комплексів, а також зниження фагоцитарної активності нейтрофілів та фагоцитарного індексу, що відображає пригнічення неспецифічних механізмів імунного захисту.

Результати цього підрозділу опубліковані в науковій праці [216].

3.3. Дослідження параметрів гострої токсичності препарату «ІмуноГепаверм»

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. 3.5).

Таблиця 3.5

Результати гострого досліду 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

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.

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 3.6. Загибелі білих мишей за внутрішньошлункового введення препарату «ІмуноГепаверм» у відповідних дозах не спостерігали. Явищ вираженої інтоксикації у тварин у ході експерименту не було встановлено.

Таблиця 3.6

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

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

Отже, препарат «ІмуноГепаверм» за токсичністю можна віднести до IV класу – малотоксичні речовини .

Результати цього підрозділу опубліковані в науковій праці [213].

3.4. Дослідження параметрів підгострої токсичності препарату «ІмуноГепаверм»

У таблиці 3.7 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.

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 3.7

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 3.8 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 збільшення коефіцієнту маси печінки ($36,47 \pm 0,72$ проти $31,72 \pm 1,34$ у контрольної групи), 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 3.8

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 помірною збільшення коефіцієнта

маси печінки у щурів, які отримували найбільшу дозу дослідного препарату (500 мг/кг).

У таблиці 3.9 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 гематокритної 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.

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: * - $P < 0,05$

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 3.10 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 3.10

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. У ході підгострого дослідження встановлено чітку дозозалежну тенденцію змін цих ензимів, що вказує про особливості патогенезу токсичної дії «ІмуноГепаверм» у високих 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. Підвищення 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 гепатобіліарної 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.

Отже, 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.

Узагальнюючи результати даного розділу робимо наступні висновки:

1. 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.

2. 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.

3. 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.

Результати цього підрозділу опубліковані в науковій праці [213].

3.5. Кумулятивні властивості препарату «ІмуноГепаверм»

При визначенні кумулятивних властивостей препарату «ІмуноГепаверм» тест-методом «субхронічної токсичності» упродовж 16 добового застосування препарату не було виявлено загибелі тварин. Поряд з тим, слід зазначити, що лабораторні тварини за застосування препарату починаючи з 11 по 14 доби експерименту були дещо пригнічені, погано поїдали корм та не реагували на світлові та шумові подразники.

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

$$DL_{50n} = (500 \times 4) + (750 \times 4) + (1125 \times 4) + (1687,5 \times 4) = 16250 \text{ мг/кг}$$

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

$$K_{\text{кум}} = 16250 : 5000 = 3,25 \text{ одиниці}$$

Отже, коефіцієнт кумуляції становить 3,25 одиниці.

Результати визначення коефіцієнтів маси внутрішніх органів наведено в таблиці 3.11.

Коефіцієнти маси внутрішніх органів білих щурів із вивчення кумулятивних властивостей препарату «ІмуноГепаверм» ($M \pm m, n = 5$)

Органи	Групи тварин	
	контрольна	дослідна
Печінка	31,5 ± 0,6	36,3 ± 0,9**
Серце	4,05 ± 0,16	4,12 ± 0,12
Селезінка	3,96 ± 0,40	4,53 ± 0,35
Нирка ліва	3,72 ± 0,18	3,54 ± 0,22
Нирка права	3,51 ± 0,20	3,36 ± 0,15
Легені	9,80 ± 0,52	10,72 ± 0,67
Маса	210,6 ± 2,4	200,1 ± 3,3

Примітка: * – $P < 0,05$

У таблиці 3.11 наведено коефіцієнти маси основних внутрішніх органів білих щурів після багаторазового введення препарату «ІмуноГепаверм» з метою оцінки його кумулятивних властивостей. У щурів дослідної групи встановлено достовірне зростання вагового коефіцієнта маси печінки до $36,3 \pm 0,9$ ($P < 0,01$) проти $31,5 \pm 0,6$ у щурів контрольної групи. Для інших внутрішніх органів – серця, селезінки, легень, а також правої та лівої нирок – статистично значущих відмінностей між дослідною та контрольною групами не виявлено. Значення коефіцієнтів маси перелічених органів залишалися в межах фізіологічної варіабельності. Маса тіла щурів дослідної групи ($206,1 \pm 3,3$ г) також не відрізнялася від контролю ($210,6 \pm 2,4$ г), що вказує про відсутність негативного впливу препарату «ІмуноГепаверм» на загальний фізіологічний стан та ріст тварин.

Морфологічні показники крові білих щурів на 17-ту добу досліду з вивчення кумулятивних властивостей препарату «ІмуноГепаверм» наведені у таблиці 3.12.

Морфологічні показники крові білих щурів на 17-ту добу досліду з вивчення кумулятивних властивостей препарату «ІмуноГепаверм»

(M ± m, n = 5)

Показники	Група	
	контроль	дослідна
Гемоглобін, г/л	152,1 ± 2,54	139,6 ± 3,10*
Еритроцити, Т/л	6,72 ± 0,45	6,44 ± 0,51
Гематокрит, %	37,8 ± 1,13	35,1 ± 1,26
МСНС, г/дл	40,24 ± 0,38	39,77 ± 0,41
МСН, пг	22,63 ± 0,23	21,68 ± 0,24*
МСV, мкм ³	56,26 ± 0,63	54,50 ± 0,59
Лейкоцити, Г/л	10,35 ± 2,25	10,98 ± 3,06
Еозинофіли, %	0,3 ± 0,01	0,5 ± 0,01***
Нейтрофіли, %	13,3 ± 1,21	10,1 ± 0,99
Лімфоцити, %	84,4 ± 1,82	86,9 ± 1,48
Моноцити, %	2,0 ± 0,11	2,5 ± 0,17*

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

За вивчення кумулятивних властивостей препарату «ІмуноГепаверм» у крові щурів дослідної групи кількість еритроцитів та гематокритна величина були нижчими на 4,2 і 7,1% відносно контрольної групи. При визначенні рівня гемоглобіну у крові тварин за вивчення кумулятивних властивостей препарату «ІмуноГепаверм», встановлено вірогідне його зниження у крові щурів дослідної групи на 8,2 % порівняно з контролем. За визначення індексів червоної крові то вірогідне зниження встановлено лише середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті (P < 0,05) у крові щурів дослідної групи, де відповідно він становив 21,68 ± 0,24 пг, а у контрольної групи 22,63 ± 0,23 пг.

Кількість лейкоцитів у крові щурів дослідної групи також залишалася на рівні контрольних значень, що вказує на стабільність лейкопоезу та відсутність

ознак системного запалення. Водночас у щурів дослідної групи спостерігалось достовірне підвищення вмісту еозинофілів до $0,5 \pm 0,01$ % ($P < 0,001$). Таке збільшення може бути маркером активації імунної відповіді або помірної сенсibiзаційної реакції за умов повторного введення дослідного препарату.

Кількість моноцитів у дослідній групі щурів також була вірогідно вищою ($2,5 \pm 0,17$ %, $P < 0,05$), що може вказувати про активацію фагоцитарної ланки імунної системи. Число нейтрофілів у крові щурів дослідної групи знижилось відносно контрольної групи до $10,1 \pm 0,99$ % проти $13,3 \pm 1,21$ % у контрольної групи, проте зміни не мали статистичної значущості. Число лімфоцитів у крові щурів дослідної групи залишалось на рівні контрольних значень.

Біохімічні показники крові білих щурів на 17-ту добу досліді з вивчення кумулятивних властивостей препарату «ІмуноГепаверм» наведено у таблиці 3.13. Встановлено, що довготривале введення препарату зумовлювало певні зрушення у білковому обміні. Зокрема, у щурів дослідної групи встановлено вірогідне зниження рівня загального протеїну на 8,9 % ($P < 0,01$) та рівня альбумінів на 10,5 % ($P < 0,01$), тоді як рівень глобулінів істотно не змінювалася. Такі зміни можуть вказувати на помірне зниження синтезувальної функції печінки за умов пролонгованого надходження препарату «ІмуноГепаверм» в організм щурів.

Більш виражено на введення препарату «ІмуноГепаверм» в організм щурів дослідної групи реагували ензимні показники сироватки крові. Активність АлАТ та АсАТ у сироватці крові щурів дослідної групи була вірогідно вищою на 30% ($P < 0,001$) і 22% ($P < 0,01$) порівняно з контрольною групою, а активність лужної фосфатази – підвищувалася на 20,1% ($P < 0,01$) відповідно. Сукупність даних змін може вказувати про активацію цитолітичних процесів у печінці та появу ознак холестатичного навантаження, характерного для помірних функціональних порушень гепатоцитів.

Певні відхилення зафіксовано і з боку азотистого обміну, так концентрація креатиніну у щурів дослідної групи була вірогідно вищою на 25,1% ($P < 0,01$), водночас концентрація сечовини у їх крові залишався в межах

фізіологічних величин, що вказує про відсутність суттєвого порушення екскреторної функції.

Таблиця 3.13

Біохімічні показники крові білих щурів на 17-ту добу досліду з вивчення кумулятивних властивостей препарату «ІмуноГепаверм» ($M \pm m, n = 5$)

Показники	Групи тварин	
	контроль	дослідна
Протеїн загальний, г/л	68,7 ± 1,29	62,6 ± 1,21**
Альбуміни, г/л	29,4 ± 0,74	26,3 ± 0,59**
Глобуліни, г/л	39,3 ± 1,32	36,3 ± 2,01
АлАТ, Од/л	76,4 ± 2,41	99,3 ± 2,74***
АсАТ, Од/л	210,4 ± 3,57	256,7 ± 4,63**
ЛФ, Од/л	328,1 ± 10,9	394,2 ± 11,2**
Креатинін, мкмоль/л	60,8 ± 3,22	76,1 ± 3,45**
Сечовина, ммоль/л	6,03 ± 0,18	5,61 ± 0,33

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

Загалом, отримані результати біохімічних показників вказують на те, що багаторазове введення препарату «ІмуноГепаверм» протягом 16 діб супроводжується розвитком помірних метаболічних змін, переважно пов'язаних із функціональним навантаженням печінки. Однак характер і вираженість виявлених зрушень не виходило за межі можливих адаптаційних реакцій організму щурів та не вказує про токсичну дію препарату «ІмуноГепаверм».

Узагальнюючи результати досліджень даного розділу 3.5 «Кумулятивні властивості препарату «ІмуноГепаверм» робимо наступні висновки:

1. Препарат «ІмуноГепаверм» володіє слабо вираженими кумулятивними властивостями: коефіцієнт кумуляції становив 3,25, загибелі тварин не спостерігали.

2. Багаторазове введення препарату не спричинювало патологічних змін маси внутрішніх органів, за винятком помірною зниження вагового коефіцієнта печінки ($P < 0,05$), що не мало виражених токсичних проявів.

3. Основні морфологічні показники крові залишалися у межах фізіологічних величин. Виявлене зниження гемоглобіну та МСН, а також підвищення еозинофілів і моноцитів вказує про помірну імунну активацію без ознак глибоких порушень гемопоезу.

4. Біохімічний профіль відображав помірне функціональне навантаження на печінку (підвищення активності АЛАТ, АсАТ, ЛФ; зниження рівня загального протеїну та альбумінів), проте без ознак токсичного ураження.

Результати цього підрозділу опубліковані в науковій праці [214].

3.6. Порівняльна оцінка впливу фенбендазолу та ІмуноГепаверму на організм щурів за експериментального токсокарозу

Як наведено у таблиці 3.14, розвиток експериментального токсокарозу у щурів супроводжувався вираженими змінами гематологічних показників. Застосування фенбендазолу та ІмуноГепаверму по-різному впливало на гематологічний статус щурів дослідних груп.

У щурів першої дослідної групи, яким задавали фенбендазол, встановлено тенденцію до підвищення кількості еритроцитів на 13,4% ($P < 0,05$) та рівня гемоглобіну на 9,4% порівняно з контрольною групою. Дані зміни показників крові у щурів першої дослідної групи вказують про часткове відновлення еритропоезу інвазованих тварин за умов застосування антигельмінтного препарату фенбендазолу.

Показники гематокриту, середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті та його концентрації істотно не відрізнялися від показників контрольної групи щурів.

У щурів другої дослідної групи, яким задавали препарат «ІмуноГепаверм», виявлено більш виражені позитивні зміни гематологічних

показників порівняно з першою дослідної групою. Зокрема, кількість еритроцитів у крові щурів другої дослідної групи зросла на 48,7% ($P < 0,001$), а рівень гемоглобіну відповідно – на 42,9% ($P < 0,01$) порівняно з контрольною групою щурів, яких не лікували. Варто зазначити також що концентрація гемоглобіну в еритроциті у крові другої дослідної групи також вірогідно зростала (на 35,6 %, $P < 0,001$), що вказує про покращення киснево-транспортної функції крові даних тварин.

Таблиця 3.14

Вплив фенбендазолу та ІмуноГепаверму на морфологічні показники крові щурів за розвитку експериментального токсокарозу, ($M \pm m, n = 5$)

Показники	Контрольна Без лікування	Дослідна 1 Фенбендазол	Дослідна 2 ІмуноГепаверм
Гемоглобін, г/л	99,1 ± 9,3	108,4±8,7	141,6±7,6**
Еритроцити, Т/л	4,62 ± 0,15	5,24±0,13*	6,87±0,13***
Гематокрит, %	32,1 ± 1,08	32,8±1,23	33,8±1,35
Середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті, пг	21,45±1,26	20,69±1,14	20,61±1,29
Концентрація гемоглобіну в еритроциті, г/100 мл	30,9 ± 1,37	33,0±1,33	41,9±1,46***
Лейкоцити, Г/л	10,68 ± 0,55	11,42±0,44	8,73±0,39*
Лімфоцити, %	60,1 ± 1,7	70,7±1,5**	76,3±2,0***
Нейтрофіли, %	27,4 ± 1,6	22,6±1,1*	19,1±1,4**
Моноцити, %	2,85 ± 0,06	2,31±0,04***	1,67±0,05***
Еозинофіли, %	9,65 ± 0,32	4,39±0,21***	2,93±0,19***

Примітка: ступінь вірогідності порівняно з даними контрольної групи – $P < 0,05$ -*, $P < 0,01$ -**; $P < 0,001$ -***

При дослідженні кількості лейкоцитів у крові щурів дослідних груп встановлено, що у першій дослідній групі даний показник знизився на 6,9%, а у другій дослідній групі – на 18,3% ($P < 0,05$) відповідно. Дане зниження кількості лейкоцитів у крові другій дослідній групі вказує на зменшення інтенсивності запального процесу.

Аналіз лейкограми показав, що застосування фенбендазолу та новоствореного препарату «ІмуноГепаверм» супроводжувався достовірним зростанням частки лімфоцитів у крові першій дослідній групі до $70,7 \pm 1,5\%$ ($P < 0,01$) та у крові другій дослідній групі до $76,3 \pm 2,0\%$ ($P < 0,001$). Число нейтрофілів та моноцитів було найвищим у крові щурів контрольної групи, де відповідно вони становили $27,4 \pm 1,6\%$ і $2,85 \pm 0,06\%$. У першій дослідній групі щурів число нейтрофілів знизилося до $22,6 \pm 1,1\%$ ($P < 0,05$), а число моноцитів – до $2,31 \pm 0,04\%$ ($P < 0,001$) відповідно. Найнижчими дані показники були у крові щурів другій дослідній групі, де відповідно вони становили $19,1 \pm 1,4\%$ ($P < 0,01$) і $1,67 \pm 0,05\%$ ($P < 0,001$).

При визначенні числа еозинофілів у крові щурів першій дослідній групі встановлено вірогідне його зниження до $4,39 \pm 0,21\%$ ($P < 0,001$), а у крові щурів другій дослідній групі – до $2,93 \pm 0,19\%$ ($P < 0,001$).

Зниження числа нейтрофілів, моноцитів та еозинофілів ($P < 0,01-0,001$) у крові щурів дослідних груп вказує про зменшення алергічних та запальних реакцій організму щурів за токсокарозної інвазії.

Таким чином, отримані дані вказують, що препарат «ІмуноГепаверм» проявляє більш виражений нормалізуючий та коригуючий вплив на морфологічні показники крові щурів другій дослідній групі за експериментального токсокарозу, порівняно з фенбендазолом, що вказує на його комплексну імуномодулювальну та гепатопротекторну дію.

Аналіз біохімічних показників крові щурів за експериментального токсокарозу та дії коригуючих чинників наведений у таблиці 3.15. Встановлено, що, що експериментальний токсокароз у щурів супроводжувався порушенням протеїнового обміну та розвитком цитолітичного синдрому, що проявлялося

зниженням рівня загального протеїну та альбумінів, а також підвищеною активністю амінотрансфераз. Застосування препаратів «Фенбендазолу» та «ІмуноГепаверму» щурам дослідних груп по-різному впливало на біохімічні показники.

Таблиця 3.15

Вплив фенбендазолу та ІмуноГепаверму на біохімічні показники крові щурів за розвитку експериментального токсокарозу, ($M \pm m$, $n = 5$)

Показники	Контрольна Без лікування	Дослідна 1 Фенбендазол	Дослідна 2 ІмуноГепаверм
Заг. протеїн, г/л	55,3 ± 1,6	60,5±2,1	66,2±1,7**
Альбуміни, г/л	17,9± 0,8	20,3±0,6*	23,4±0,7***
АлАт, Од/л	119,7 ±5,1	110,6±4,5	83,6±3,2***
АсАт, Од/л	274,7 ± 15,4	257,6±14,6	224,3±13,5*
ЛФ, Од/л	302,6 ± 23,5	297,4±19,7	292,5±20,4
Сечовина, Ммоль/л	6,21 ± 0,30	5,91±0,22	5,73±0,27

Примітка: ступінь вірогідності порівняно з даними контрольної групи – $P < 0,05$ -*; $P < 0,01$ -**; $P < 0,001$ -***

У першій дослідній групі щурів, яким задавали препарат «Фенбендазол», встановлено тенденцію до підвищення у їх крові рівня загального протеїну на 9,4% та рівня альбумінів на 13,4% ($P < 0,05$) порівняно з контролем. Дані міні показників загального протеїну і альбумінів у крові щурів першої дослідної групи можуть вказувати про часткове відновлення синтезувальної функції печінки. Активність амінотрансфераз у сироватці крові щурів першої дослідної групи мала тенденцію до зниження, зокрема активність АлАт у сироватці крові щурів знизилася на 7,6%, активність АсАт – на 6,2% порівняно з контрольної

групою. Активність даних ензимів залишалася вищою за фізіологічну норму, що вказує на неповне усунення гепатоцелюлярного ушкодження.

У щурів другої дослідної групи, яким застосовували препарат «ІмуноГепаверм», встановлено виражений нормалізуючий ефект на показники протеїнового обміну. Зокрема, рівень загального протеїну вірогідно зріс на 19,7% ($P < 0,01$), тоді як рівень альбумінів – на 30,7% ($P < 0,001$) порівняно з контрольною групою. Дані зміни у крові щурів другої дослідної групи вказують про істотне посилення протеїнсинтезувальної функції печінки.

Щодо визначення активності амінотрансфераз у сироватці крові щурів другої дослідної групи, встановлено вірогідне зниження активності аланінамінотрансферази на 30,1% ($P < 0,001$) та аспартатамінотрансферази – на 18,3 % ($P < 0,05$) порівняно з контролем. Дані зміни активності ензимів вказують на зниження ступеня цитолізу гепатоцитів та гепатопротекторну дію препарату «ІмуноГепаверм».

Активність лужної фосфатази у сироватці крові щурів обох дослідних груп істотно не змінювалася, що вказує про відсутність виражених холестатичних порушень.

Концентрація сечовини крові щурів першої та другої дослідної групи мала лише тенденцію до зниження та статистично достовірно не відрізнялася від показників крові щурів контрольної групи, що вказує на збереження екскреторної функції нирок у інвазованих щурів за умов застосування препаратів «Фенбендазолу» та «ІмуноГепаверму».

Отже, отримані результати вказують на те, що ІмуноГепаверм проявляє більш виражений нормалізуючий ефект на біохімічні показники крові щурів за експериментального токсикарозу, зокрема на показники протеїнового обміну та активність печінкових ензимів, порівняно з фенбендазолом, що вказує про його комплексну гепатопротекторну та метаболічно коригувальну дію.

Вплив фенбендазолу та ІмуноГепаверму на систему антиоксидантного захисту щурів за розвитку експериментального токсикарозу наведено у таблиці 3.16. Встановлено, що розвиток експериментального токсикарозу у щурів

супроводжувався посиленням процесів пероксидного окиснення ліпідів та пригніченням як ензимної, так і неензимної ланок системи антиоксидантного захисту. Застосування дослідних препаратів по різному впливало на розвиток оксидативного стресу, викликаного токсакарозою інвазією.

При застосуванні фенбендазолу у щурів першої дослідної групи встановлено зниження проміжних та кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів. Так, рівень ТБК-активних продуктів знизився на 6% порівняно з контрольною групою, однак дані зміни не були статистично вірогідними. Водночас рівень гідропероксидів ліпідів у крові тварин першої дослідної групи вірогідно знижувався на 22,8% ($P < 0,01$), що вказує про часткове пригнічення процесів ліпопероксидації.

Таблиця 3.16

Вплив фенбендазолу та ІмуноГепаверму на систему антиоксидантного захисту щурів за розвитку експериментального токсакарозу ($M \pm m, n = 5$)

Показники	Контрольна Без лікування	Дослідна 1 Фенбендазол	Дослідна 2 ІмуноГепаверм
ТБК-АП, ммоль/л	2,32± 0,08	2,18±0,07	1,80±0,09**
ГПЛ, ум. Од.	2,15 ± 0,12	1,66±0,07**	1,26±0,08***
Супероксидисмутаза, ум.од.	45,23±1,54	51,12±1,48*	57,46±1,61***
Каталаза, мкат/л	0,123±0,015	0,142±0,012	0,187±0,010**
Глутатіонпероксидаза, нмоль GSH/хв×мг білка	0,214± 0,016	0,257±0,010	0,285±0,011**
Відновлений глутатіон, мм/л	1,98±0,02	2,34±0,05***	2,79±0,06***

Примітка: ступінь вірогідності порівняно з даними контрольної групи – $P < 0,05$ -*, $P < 0,01$ -**; $P < 0,001$ -***

При дослідженні системи антиоксидантного захисту організму щурів першої дослідної групи встановлено підвищення активності ензимної ланки та

рівня неензимної ланки. Активність супероксиддисмутази у сироватці крові щурів даної дослідної групи вірогідно підвищилася на 13% ($P < 0,05$), а активність каталази – на 15,4% відносно контрольної групи. Активність глутатіонпероксидази та рівень відновленого глутатіону також підвищувалися відповідно на 21 і 18,2% ($P < 0,001$) порівняно з контролем.

У щурів другої дослідної групи, яким застосовували ІмуноГепаверм, встановлено кращий антиоксидантний ефект ніж у щурів першої дослідної групи, яким відповідно задавали фенбендазол. Зокрема встановлено вірогідне зниження рівня ТБК-активних продуктів на 22,4% ($P < 0,01$), рівня гідропероксидів ліпідів на 41,4% ($P < 0,001$) порівняно з контрольною групою, що вказує про істотне пригнічення процесів ПОЛ. При дослідженні активності ензимної ланки системи антиоксидантного захисту у крові щурів другої дослідної групи встановлено підвищення активності супероксиддисмутази на 27% ($P < 0,001$), каталази – на 52% ($P < 0,01$) та глутатіонпероксидази – на 33,2% ($P < 0,01$), що вказує про активацію ключових ензимів антиоксидантного захисту. Рівень відновленого глутатіону у щурів даної дослідної групи достовірно підвищився на 40,9% ($P < 0,001$), що вказує про відновлення редокс-балансу та підвищення антиоксидантного потенціалу організму за умов дії препарату «ІмуноГепаверм».

Отже, одержані результати переконливо демонструють, що препарат «ІмуноГепаверм» забезпечує кращий ефективний захист від оксидативного стресу у щурів за експериментального токсикарозу, порівняно з фенбендазолом, проявляючи виражену антиоксидантну та мембраностабілізуючу дію.

Вплив фенбендазолу та ІмуноГепаверму на показники імунної системи організму щурів за розвитку експериментального токсикарозу наведено у таблиці 3.17. Експериментальний токсикароз у щурів контрольної групи супроводжувався пригніченням факторів природної резистентності та порушенням клітинної ланки імунної відповіді.

Вплив фенбендазолу та ІмуноГепаверму на показники імунної системи організму щурів за розвитку експериментального токсокарозу

($M \pm m, n = 5$)

Показники	Контрольна Без лікування	Дослідна 1 «Фенбендазол»	Дослідна 2 ІмуноГепаверм
БАСК, %	24,57±1,34	27,42±1,28	31,11±1,31**
ЛАСК, %	30,19±1,45	32,57±1,38	35,34±1,24*
ЦК, ммоль/л	70,38±3,81	62,63±2,49	50,48±1,87*
Фагоцитарна активність нейтрофілів, %	13,42±1,57	17,54±1,42	20,19±1,35**
Фагоцитарний індекс, од.	7,49±0,65	8,79±0,57	10,61±0,70*

Примітка: ступінь вірогідності порівняно з даними контрольної групи –
 $P < 0,05$ -*, $P < 0,01$ -**, $P < 0,001$ -***

У щурів першої дослідної групи, яким задавали фенбендазол, встановлено підвищення бактерицидної активності сироватки крові до 27,42±1,28% та лізоцимної активності сироватки крові – до 32,57±1,38%, тоді як у контрольної групи дані показники були дещо нижчими. При дослідженні рівня циркулюючих імунних комплексів встановлено, що у крові першої дослідної групи даний показник знизився на 11% порівняно з контрольною групою. Дані зміни вказують про часткове зменшення антигенного навантаження в організмі щурів за токсокарозою інвазії. Показники фагоцитарної активності нейтрофілів та фагоцитарного індексу у крові щурів першої дослідної групи зростали відповідно на 30,7 і 17,4% порівняно з контрольною групою.

У тварин другої дослідної групи, яким застосовували ІмуноГепаверм, встановлено кращу імунокоригувальну дію ніж при застосуванні фенбендазолу.

Так, бактерицидна активність сироватки крові достовірно підвищувалася до $31,11 \pm 1,31\%$ ($P < 0,01$), а лізоцимна активність сироватки крові – до $35,34 \pm 1,24\%$ ($P < 0,05$) відповідно. Дане зростання показників вказує про активацію гуморальних факторів природної резистентності дослідних щурів. Рівень циркулюючих імунних комплексів у крові щурів другої дослідної групи вірогідно знизився на 28,3%, що вказує на зменшення імунного навантаження за токсокарозної інвазії та нормалізацію імунної відповіді. Показники клітинної ланки імунної системи у щурів другої дослідної групи зазнавали вірогідного зростання. Зокрема, фагоцитарна активність нейтрофілів у крові щурів даної групи підвищилася на 50,4% ($P < 0,01$), а фагоцитарний індекс – відповідно на 41,7% ($P < 0,05$), що вказує про посилення неспецифічної резистентності організму щурів за токсокарозної інвазії.

Отже, одержані результати досліджень підтверджують, що препарат «ІмуноГепаверм» сприяє більш вираженому імуномодулювальному ефекту за експериментального токсокарозу у щурів, порівняно з фенбендазолом, сприяючи активацію як гуморальної, так і клітинної ланок природної резистентності.

Результати цього підрозділу опубліковані в науковій праці [220].

3.7. Епізоотична ситуація з токсокарозної інвазії собак у місті Львові

Упродовж 2022–2025 рр. під час проведення копроовоскопічних досліджень собак отримано нові дані щодо особливостей епізоотології токсокарозної інвазії в місті Львові. Загалом було копроскопічно обстежено 219 собак 16 порід, яких утримували за різних умов – у розплідниках, квартирних та вольєрних господарствах, що належали мешканцям м. Львова.

Для об'єктивної оцінки епізоотичної ситуації використано матеріали офіційної звітності Львівської регіональної державної лабораторії Держпродспоживслужби, а також результати досліджень, отримані

безпосередньо від фахівців клінік ветеринарної медицини м. Львова та університету.

Упродовж досліджуваного періоду було обстежено 219 собак різних порід, з яких у 105 тварин копроовоскопічно виявлено яйця *Toxocara canis*. Таким чином, рівень інвазованості собак збудником токсокарозу у м. Львів становить 47,9%. Встановлено, що токсокарозна інвазія у собак м. Львова має породні особливості (табл. 3.18).

Таблиця 3.18

Інвазованість собак різних порід *Toxocara canis* у м. Львові

Породи собак	Обстежено тварин	Інвазовано <i>T. canis</i>	ЕІ, %
Англійський бульдог	4	1	25,0
Боксер	2	–	–
Далматин	5	2	40,0
Доберман	7	4	57,1
Дог	6	4	66,7
Кавказька вівчарка	12	7	58,3
Лайка	7	3	42,9
Німецька вівчарка	98	51	52,0
Пітбультер'єр	2	1	50,0
Пудель карликовий	4	1	25,0
Ротвейлер	6	2	33,3
Спаніель	49	18	36,7
Такса	5	4	80,0
Фокстер'єр	5	4	80,0
Французький бульдог	2	1	50,0
Чау-чау	5	2	40,0
Разом	219	105	47,9

Встановлено, що найвищий рівень інвазованості фіксується серед такс і фокстер'єрів, серед яких рівень екстенсивності інвазії складав по 80,0%. Слід зазначити, що достатньо високим рівень інвазованості був серед догів і кавказьких вівчарок відповідно 66,7% і 58,3%. Серед доберманів інвазованість становила 57,1%, що вказує про значне поширення токсокарозу серед собак великих порід.

За період дослідження найбільшу кількість обстежених тварин становили німецькі вівчарки, де з 98 тварин інвазованих було 51 вівчарка, таким чином інвазованість собак цієї породи збудником *T. canis* досягала 52,0%.

Серед собак середніх і дрібних порід показники інвазованості були дещо нижчими: у лайок – 42,9%, далматинів і чау-чау – по 40,0%, у спанієлів – 36,7%, ротвейлерів – 33,3%. Найнижчі значення екстенсивності інвазії зареєстровано у англійських бульдогів і карликових пуделів – по 25,0%. Варто наголосити, що за період дослідження серед собак породи боксер випадків інвазії *T. canis* не виявлено, однак слід враховувати незначну кількість обстежених тварин даної породи.

Отже, одержані результати вказують про широке поширення токсокарозої інвазії серед собак різних порід у м. Львові, з найбільш високими показниками екстенсивності інвазії у окремих порід, що, ймовірно, зумовлено особливостями утримання, вихову та профілактичних протипаразитарних заходів.

З метою вивчення вікових особливостей перебігу токсокарозої інвазії у ветеринарній клініці «Тім» було проведено копроовоскопічне дослідження 79 собак різних вікових груп, серед яких у 34 тварин встановлено наявність інвазії. Аналіз отриманих результатів показав, що з урахуванням умов утримання, характеру годівлі та віку тварин, найвищий рівень екстенсивності інвазії відмічали у цуценят віком до 6 місяців (81,0 %), що супроводжувалося вираженими клінічними ознаками захворювання (рис. 3.1).

У собак віком 6–9 місяців показник ураженості токсокарозом знижувався до 59,5%, а у тварин 9–12-місячного віку – до 40,5%. Ще нижчий рівні

ураженості реєстрували у собак віком від одного до двох років (22,0%). У дорослих тварин старше трьох років токсокароз діагностували поодиноким, переважно у вагітних сук, де частота інвазії становила близько 9,0%.

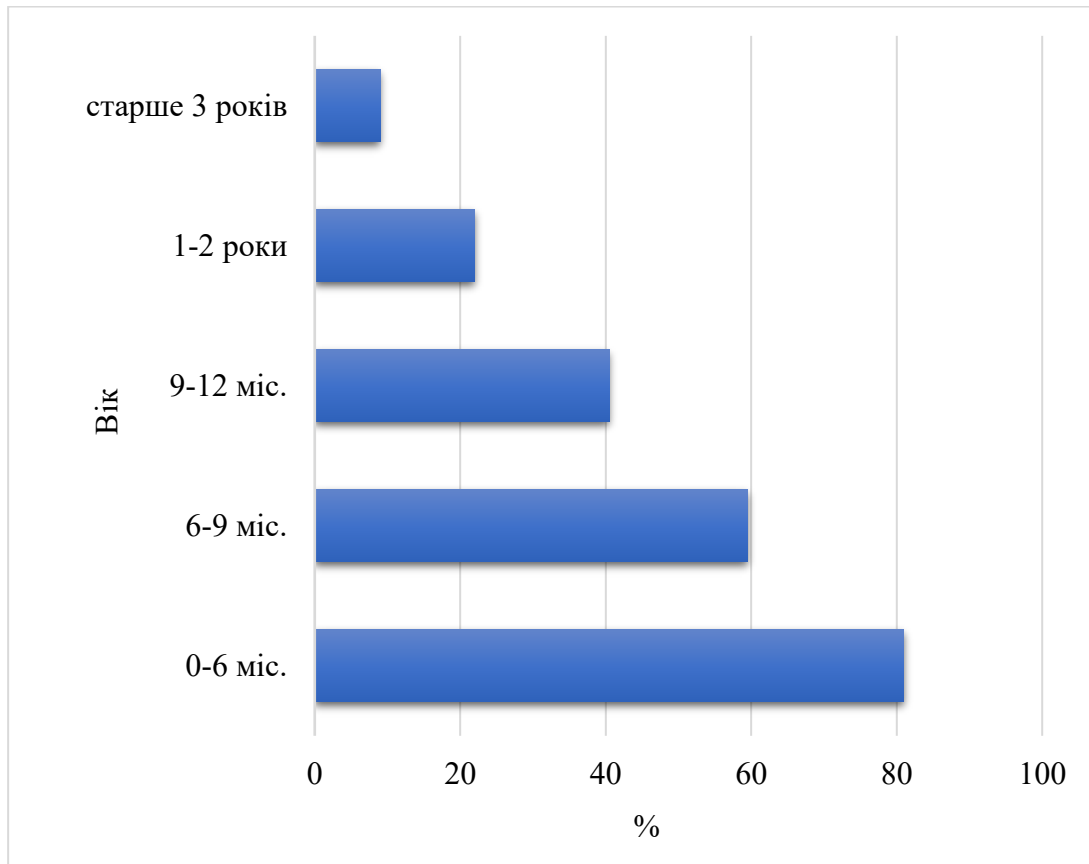


Рис. 3.1. Залежність екстенсивності інвазії від віку собак

Таким чином одержані результати вказують про чітко виражену вікову залежність поширення токсокарозної інвазії у собак. Найвищий рівень екстенсивності інвазії встановлено у цуценят віком до 6 місяців, у яких реєстрували клінічні прояви захворювання. Зі збільшенням віку тварин відмічали поступове зниження рівня ураженості токсокарами, що, ймовірно, пов'язано з формуванням імунної резистентності та змінами умов утримання і годівлі. У дорослих собак токсокароз має поодинокий характер і переважно трапляється у фізіологічно вразливих групах, зокрема у вагітних сук.

Аналізуючи сезонність ураженості собак збудником токсокарозу в місті Львов встановлено, що за місяцями (впродовж чотирьох досліджуваних років) спостерігали таке співвідношення собак, хворих на токсокароз: січень – 6,7%;

лютий – 5,6%; березень – 7,5%; квітень – 8,0%; травень – 8,7%; червень – 10,7%; липень – 10,5%; серпень – 10,9%; вересень – 8,5%; жовтень – 8,1%; листопад – 7,7%; грудень – 7,1%.

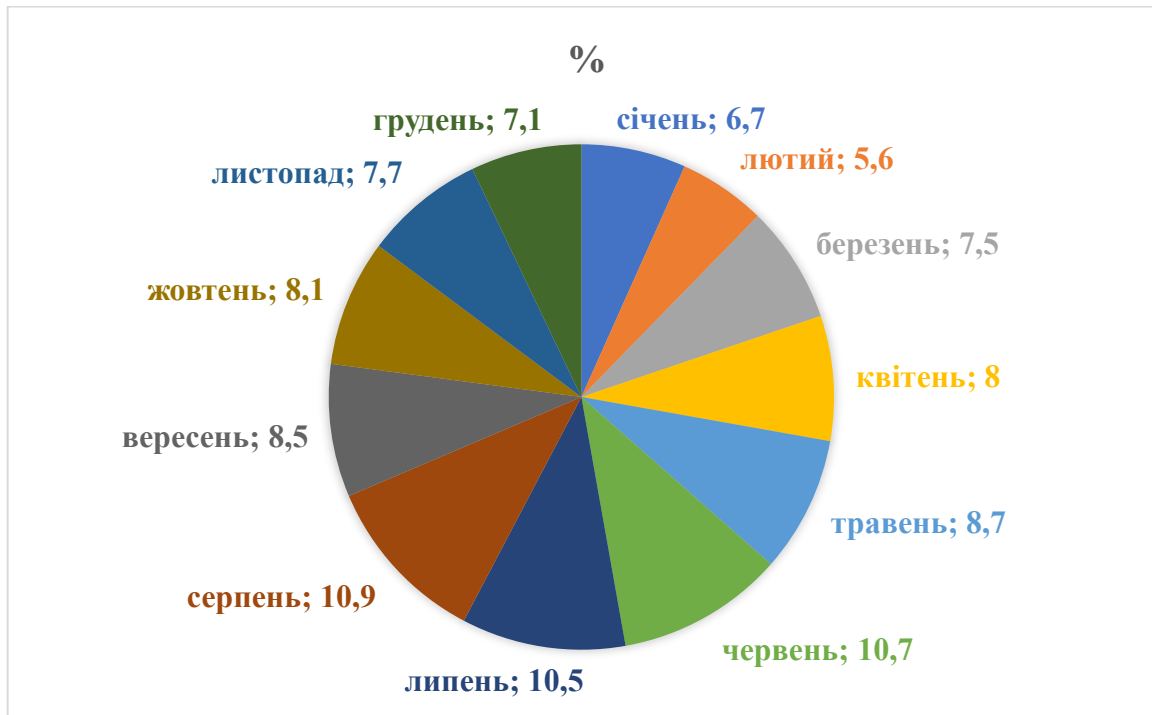


Рис. 3.2. Сезонна динаміка розповсюдження токсокарозої інвазії у собак у м. Львові

Таким чином, за результатами гельмінтокопроскопічних досліджень встановлено, що токсокароз у собак реєструвався упродовж усього року, при цьому найвищий рівень інвазії спостерігали у весняно-літній період, з максимумом захворюваності впродовж травня-серпня.

Пісочниці дитячих майданчиків відіграють суттєву роль у поширенні збудника між домашніми тваринами, у зв'язку з чим актуальним є визначення рівня контамінації піску яйцями гельмінтів роду *Toxocara* з урахуванням щільності населення населеного пункту. Результати дослідження ступеня забруднення пісочниць на території м. Львова наведено в таблиці 3.19.

У ході досліджень було обстежено 24 пісочниці дитячих майданчиків, розташованих у Шевченківському, Галицькому, Личаківському, Сихівському, Залізничному та Франківському районах міста. Обсіменіння піску яйцями *T. canis* зазначали в 15 пісочницях (62,5%), які знаходилися поблизу житлових

будинків, причому інтенсивність обсіменіння коливалася в межах від 60 до 145 яєць токсокар на 1 кг піску.

Таблиця 3.19

Контамінація пісочниць яйцями *Toxocara canis* на дитячих майданчиках, розміщених на території м. Львова

Райони	Досліджено пісочниць	Обсіменіння яйцями <i>T. canis</i>		Інтенсивність обсіменіння (яєць/кг піску)
		пісочниць	%	
Галицький	4	1	25,0	60–94
Залізничний	4	3	75,0	80–126
Личаківський	4	2	50,0	70–120
Франківський	3	2	66,7	62–98
Шевченківський	5	4	80,0	110–145
Сихівський	4	3	75,0	90–130
Всього	24	15	62,5	60–145

Встановлено, що найбільшу кількість пісочниць з найвищим рівнем обсіменіння зафіксовано на території Шевченківського, Сихівського та Залізничного районів міста Львова (75,0–80,0% за інтенсивності обсіменіння від 80 до 145 яєць токсокар /кг піску). Поряд з тим, найменше контамінованих яйцями токсокар пісочниць з найнижчим рівнем обсіменіння виявлено в Гальцькому районі міста Львів (25,0% за інтенсивності обсіменіння від 60 до 94 яєць токсокар /кг піску).

Таким чином, у результаті проведених досліджень встановлено високий рівень контамінації пісочниць дитячих майданчиків м. Львова яйцями *Toxocara canis*.

3.8. Морфологічні та біохімічні показники крові цуценят спонтанно інвазованих токсокарозом.

У таблиці 3.20 наведені дані морфологічних показників крові цуценят, спонтанно інвазованих токсокарозом. Спостерігали виражені зміни морфологічних показників крові цуценят дослідної групи порівняно з клінічно здоровими тваринами контрольної групи. Зокрема встановлено у тварин дослідної групи вірогідне зниження кількості еритроцитів на 31% ($P < 0,001$), рівня гемоглобіну – на 27,6% ($P < 0,001$) та гематокритної величина – на 4,4% ($P < 0,05$), що вказує на розвиток анемічного синдрому.

Таблиця 3.20

Морфологічні показники крові цуценят спонтанно інвазованих токсокарозом ($M \pm m, n = 10$)

Показники	Контрольна	Дослідна
Гемоглобін, г/л	125,1 ± 5,7	90,6 ± 4,5***
Еритроцити, Т/л	6,45 ± 0,19	4,45 ± 0,12***
Гематокрит, %	45,2 ± 1,29	40,8 ± 1,32*
Середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті, пг	19,40 ± 0,65	20,36 ± 0,48
Концентрація гемоглобіну в еритроциті, г/100 мл	27,8 ± 1,32	22,2 ± 1,24*
Лейкоцити, Г/л	10,3 ± 0,35	15,6 ± 0,42***
Лімфоцити, %	29,87 ± 1,84	11,45 ± 1,24***
Нейтрофіли паличкоядерні, %	3,96 ± 0,11	6,25 ± 0,27***
Нейтрофіли сегментоядерні, %	56,28 ± 2,16	61,74 ± 2,24
Моноцити, %	4,45 ± 0,09	6,51 ± 0,11***
Еозинофіли, %	5,44 ± 0,32	14,05 ± 0,65***

Примітка: ступінь вірогідності порівняно з даними контрольної групи – $P < 0,05$ *, $P < 0,01$ **; $P < 0,001$ ***

Варто також зазначити, що середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті істотно не змінювався, тоді як концентрація гемоглобіну в еритроциті у цуценят спонтанно інвазованих токсокарозом була вірогідно нижчою ($P < 0,05$).

Щодо дослідження лейкоцитарної ланки крові у інвазованих цуценят спостерігали виражений лейкоцитоз, оскільки кількість лейкоцитів перевищувала значення контрольної групи на 51,5% ($P < 0,001$). Водночас встановлено істотне зниження частки лімфоцитів до $11,45 \pm 1,24\%$ ($P < 0,001$) на тлі підвищення вмісту паличкоядерних нейтрофілів до $6,25 \pm 0,27\%$ ($P < 0,001$), моноцитів – до $6,51 \pm 0,11$ ($P < 0,001$) та особливо еозинофілів, кількість яких зростала у 2,6 рази ($P < 0,001$) порівняно з контрольною групою.

Таким чином виявлені зміни морфологічних показників крові у цуценят, інвазованих токсокарозом, відображають розвиток анемії, активацію запального процесу та характерну для гельмінтозів еозинофільну реакцію, що вказує про напруження імунної системи організму цуценят дослідної групи.

Біохімічні показники крові цуценят спонтанно інвазованих токсокарозом наведені у таблиці 3.21. Аналіз біохімічних показників крові цуценят, дослідної групи, вказує про наявність істотних порушень протеїнового обміну та функціонального стану печінки. Зокрема, у цуценят спонтанно інвазованих токсокарозом, встановлено вірогідне зниження рівня загального протеїну на 10,1% ($P < 0,01$), що може вказувати на порушення протеїнсинтезувальної функції печінки та підвищене використання протеїнів в умовах паразитарної інвазії. Водночас встановлено виражені зміни у співвідношенні протеїнових фракцій: рівень альбумінів у крові інвазованих цуценят був достовірно нижчим на 9,2% ($P < 0,001$), тоді як вміст глобулінів, навпаки, зростав ($P < 0,001$). У результаті цього альбуміно-глобуліновий коефіцієнт знижувався на 31,3% ($P < 0,001$), що вказує про розвиток диспротеїнемії та напруження імунної системи.

Функціональний стан печінки цуценят досліджували за такими показниками як активність аланінамінотрансферази та аспаратамінотрансферази. У сироватці крові цуценят спонтанно інвазованих

токсокарозом встановлено підвищення активності аланінамінотрансферази на 56,9% ($P < 0,001$) та активності аспартатамінотрансферази – на 44,1% ($P < 0,001$) порівняно з контролем. Дані зміни вказують на функціональні та структурні порушення гепатоцитів, що ймовірно зумовлені токсичною дією продуктів метаболізму токсокар та міграцією личинок.

Таблиця 3.21

**Біохімічні показники крові цуценят спонтанно інвазованих токсокарозом
($M \pm m, n = 10$)**

Показники	Контрольна	Дослідна
Заг. протеїн, г/л	$63,5 \pm 1,35$	$57,1 \pm 1,19^{**}$
Альбуміни, %	$45,4 \pm 0,98$	$36,2 \pm 0,75^{***}$
Глобуліни, %	$54,6 \pm 1,08$	$63,8 \pm 1,15^{***}$
Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт	$0,83 \pm 0,02$	$0,57 \pm 0,03^{***}$
АлАТ, од/л	$38,5 \pm 1,33$	$60,4 \pm 1,54^{***}$
АсАТ, од/л	$23,8 \pm 1,14$	$34,3 \pm 1,28^{***}$

Примітка: ступінь вірогідності порівняно з даними контрольної групи – $P < 0,05$ -*, $P < 0,01$ -**; $P < 0,001$ -***

Узагальнюючи отримані дані, можна зазначити, що токсокарозна інвазія у цуценят супроводжується розвитком гіпопротеїнемії, дисбалансу протеїнових фракцій, порушенням функціонального стану печінки, що підтверджує системний вплив паразитарної інвазії на обмінні процеси в організмі цуценят дослідної групи.

3.9. Стан захисних систем організму цуценят спонтанно інвазованих токсокарозом

Пероксидне окиснення ліпідів є фізіологічно зумовленим процесом, який безперервно відбувається в організмі тварин і полягає у прямому перенесенні кисню на ліпідний субстрат з утворенням перекисів, кетонів, альдегідів та інших проміжних і кінцевих продуктів окиснення [126, 132, 133]. Варто зазначити, що ліпідні пероксиди характеризуються низькою стабільністю та легко розкладаються з утворенням більш стійких вторинних, або проміжних, продуктів пероксидного окиснення ліпідів, зокрема спиртів, альдегідів, діальдегідів та дієнових кон'югатів. Кінцевими маркерами процесів пероксидації вважають ТБК-активні продукти. Саме тому важливим є дослідити рівень дієнових кон'югатів та ТБК-активних продуктів у крові цуценят спонтанно інвазованих токсокарозом. Згідно проведених досліджень встановлено, що у крові цуценят дослідної групи рівень проміжних продуктів ПОЛ вірогідно зріс у 2,7 раза ($P < 0,001$), тоді як рівень кінцевих продуктів – у 1,7 раза ($P < 0,001$). Збільшення рівня дієнових кон'югатів та ТБК-активних продуктів у крові цуценят спонтанно інвазованих токсокарозом вказує про активацію оксидативного стресу.

Водночас у даних цуценят спостерігали вірогідне зниження активності основних ензимів антиоксидантного захисту. Так, активність каталази та супероксиддисмутази у крові цуценят, інвазованих токсокарозом, знизилася відповідно на 42,1% ($P < 0,001$) і 34,3% ($P < 0,001$) порівняно з показниками контрольної групи.

Щодо визначення глутатіонової ланки антиоксидантного захисту цуценят, спонтанно інвазованих токсокарозом, встановлено зниження активності глутатіонпероксидази у їх крові на 28,2% ($P < 0,01$) та активності глутатіонредуктази – на 22,2% ($P < 0,01$) порівняно з показниками контрольної групи. Крім того, вміст відновленого глутатіону у крові цуценят дослідної групи був достовірно нижчим на 31,3% ($P < 0,01$), що вказує на виснаження неензимної ланки антиоксидантної системи цуценят спонтанно інвазованих токсокарозом.

Стан системи антиоксидантного захисту цуценят спонтанно інвазованих токсикарозою ($M \pm m$, $n = 10$)

Показники	Контрольна	Дослідна
Дієнові кон'югати, оДА/мл	$0,275 \pm 0,013$	$0,748 \pm 0,034^{***}$
ТБК-активні продукти, мкмоль/л	$24,73 \pm 0,23$	$41,46 \pm 0,35^{***}$
Супероксиддисмутаза, ум.од./мг білка	$15,84 \pm 0,63$	$10,41 \pm 0,71^{***}$
Каталаза, мг H_2O_2	$0,183 \pm 0,011$	$0,106 \pm 0,009^{***}$
Глутатіонпероксидаза, мкмоль НАДФН ₂ /год/мг білка	$17,7 \pm 0,87$	$12,7 \pm 0,91^{**}$
Глутатіонредуктаза, мкмоль НАДФН ₂ /год/мг білка	$6,40 \pm 0,32$	$4,98 \pm 0,24^{**}$
Відновлений глутатіон, ммоль/л	$0,457 \pm 0,023$	$0,314 \pm 0,027^{**}$

Примітка: ступінь вірогідності порівняно з даними контрольної групи – $P < 0,05$ -, $P < 0,01$ -**; $P < 0,001$ -***

Таким чином узагальнюючи отримані результати, можна констатувати, що токсикарозна інвазія у цуценят сприяє інтенсифікації процесів пероксидного окиснення ліпідів на тлі пригнічення ензимних та неензимних механізмів антиоксидантного захисту, що підтверджує розвиток вираженого оксидативного стресу в організмі тварин за токсикарозної інвазії.

Аналіз показників імунної системи цуценят, спонтанно інвазованих токсикарозою (табл. 3.22), свідчить про розвиток виражених імунологічних порушень порівняно з клінічно здоровими тваринами контрольної групи. Зокрема, у цуценят дослідної групи встановлено вірогідне зниження числа Т-

лімфоцитів на 7,2% ($P < 0,01$) та В-лімфоцитів – на 5% ($P < 0,01$), що вказує на пригнічення клітинної ланки імунітету. Також у інвазованих цуценят спостерігали вірогідне зниження показників бактерицидної та лізоцимної активності сироватки крові – відповідно на 6,6% ($P < 0,01$) і 6,1% ($P < 0,05$), що вказує про ослаблення факторів неспецифічної резистентності організму цуценят.

Особливо показовим є вірогідне підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів у крові цуценят дослідної групи на 74% ($P < 0,001$) порівняно з контрольною групою, що відображає інтенсивну антигенну стимуляцію та напруження імунної відповіді за токсикаротної інвазії. Крім того, у спонтанно інвазованих цуценят відмічали зниження фагоцитарної активності нейтрофілів до $27,4 \pm 1,11\%$ та фагоцитарного індексу до $36,3 \pm 1,71\%$ ($P < 0,05$), що вказує про пригнічення клітинних механізмів неспецифічного захисту.

Таблиця 3.22

Показники імунної системи цуценят спонтанно інвазованих токсикаротною
($M \pm m, n = 10$)

Показники	Контрольна	Дослідна
Т-лімфоцити, %	$37,7 \pm 1,42$	$30,5 \pm 1,27^{**}$
В-лімфоцити, %	$17,4 \pm 0,73$	$12,4 \pm 0,80^{**}$
БАСК, %	$30,8 \pm 1,25$	$24,2 \pm 1,18^{**}$
ЛАСК, %	$26,3 \pm 1,48$	$20,2 \pm 1,23^*$
ЦК, мг/мл	$0,146 \pm 0,005$	$0,254 \pm 0,008^{***}$
Фагоцитарна активність, %	$32,3 \pm 1,20$	$27,4 \pm 1,11^*$
Фагоцитарний індекс, %	$44,2 \pm 2,45$	$36,3 \pm 1,71^*$

Примітка: ступінь вірогідності порівняно з даними контрольної групи – $P < 0,05$ -*, $P < 0,01$ -**; $P < 0,001$ -***

Таким чином узагальнюючи наведені дані, можна констатувати, що токсокароз у цуценят супроводжується розвитком вторинного імунодефіцитного стану, який характеризується зниженням функціональної активності клітинної, гуморальної та фагоцитарної ланок імунної системи на тлі підвищеного рівня циркулюючих імунних комплексів.

Результати цього підрозділу опубліковані в наукових працях [215, 217].

3.10. Вплив фенбендазолу та ІмуноГепаверму на морфологічні і біохімічні показники крові цуценят спонтанно інвазованих токсокарозом

Дані таблиці 3.23 відображають вплив фенбендазолу та ІмуноГепаверму на морфологічні показники крові цуценят, спонтанно інвазованих токсокарозом, на 7-му добу лікування. До початку терапії у цуценят відзначалися характерні для токсокарозної інвазії зміни морфологічного складу їх крові, зокрема помірна анемія, лейкоцитоз, еозинофілія та відносна лімфопенія, що вказує про паразитарне ураження та напруження імунної системи у цуценят.

У групі цуценят, яким застосовували фенбендазол, на 7-му добу лікування встановлено збільшення у їх крові кількості еритроцитів з 4,45 до 4,57 Т/л, рівня гемоглобіну із 90,6 до 95,8 г/л та гематокриту – з 40,8 до 41,2% (табл. 3.23). Також встановлено незначне підвищення середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті та його концентрація в еритроцитах, що вказує на поступове відновлення киснево-транспортної функції крові.

Більш вірогідні зміни морфологічних показників крові спостерігали у цуценят, яким застосовували препарат «ІмуноГепаверм». У крові цуценят даної групи кількість еритроцитів на 7-му добу лікування зросла на 17,8% ($P < 0,01$), рівень гемоглобіну – на 20,9% ($P < 0,05$), гематокрит – з 40,8 до 42,7%. Дані зміни показників крові вказують про активацію еритропоезу та покращення функціонального стану системи кровотворення у цуценят, яким застосовували ІмуноГепаверм. Концентрація гемоглобіну в еритроциті зросла до 25,64 г/100 мл, а середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті до 20,90 пг.

Аналіз лейкоцитарної формули показав, що лікування інвазованих цуценят обома препаратами сприяло зниженню у їх крові загальної кількості лейкоцитів порівняно з показниками до лікування, що вказує про зменшення запальної реакції. При цьому у групі цуценят, яким застосовували ІмуноГепаверм кількість лейкоцитів була нижчою на 13,5%, що вказує на більш ефективну нормалізацію імунної відповіді.

Таблиця 3.23

Вплив фенбендазолу та ІмуноГепаверму на морфологічні показники крові цуценят спонтанно інвазованих токсокарозом на 7-му добу лікування (M ± m)

Показники	До лікування n = 10	Фенбендазол n = 5	ІмуноГепаверм n = 5
Гемоглобін, г/л	90,6 ± 4,5	95,8 ± 5,0	109,5 ± 5,3*
Еритроцити, Т/л	4,45 ± 0,12	4,57 ± 0,14	5,24 ± 0,17**
Гематокрит, %	40,8 ± 1,32	41,2 ± 1,21	42,7 ± 1,28
Середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті, пг	20,36 ± 0,48	20,96 ± 0,53	20,90 ± 0,62
Концентрація гемоглобіну в еритроциті, г/100 мл	22,2 ± 1,24	23,25 ± 1,19	25,64 ± 1,22
Лейкоцити, Г/л	15,6 ± 0,42	14,2 ± 0,25*	13,5 ± 0,36**
Лімфоцити, %	11,45 ± 1,24	18,52 ± 1,37**	22,71 ± 1,43***
Нейтрофіли паличкоядерні, %	6,25 ± 0,27	5,69 ± 0,18	4,92 ± 0,15**
Нейтрофіли сегментоядерні, %	61,74 ± 2,24	60,52 ± 2,07	58,66 ± 2,19
Моноцити, %	6,51 ± 0,11	6,12 ± 0,08*	5,74 ± 0,10***
Еозинофіли, %	14,05 ± 0,65	9,15 ± 0,57***	7,97 ± 0,42***

Примітка: ступінь вірогідності порівняно з даними до лікування – P < 0,05-*, P < 0,01-**, P < 0,001-***

Вірогідні зміни також спостерігали і в лейкоцитарній формулі. Зокрема, у цуценят після застосування фенбендазолу та ІмуноГепаверму відзначено зростання частки лімфоцитів до 18,52% ($P < 0,01$) і 22,71% ($P < 0,001$) відповідно. Одночасно спостерігалось зниження частки паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів, а також моноцитів, що вказує на зменшення напруження запального процесу.

Особливо показовим є зниження відсотку еозинофілів, які є маркером паразитарної інвазії. Після лікування цуценят фенбендазолом їх частка зменшилася з 14,05 до 9,15%, тоді як у групі цуценят, яким застосовували ІмуноГепаверм – до 7,97%, що вказує про більш виражений антипаразитарний та імунокоригувальний ефект останнього.

Отже, результати досліджень вказують на те, що застосування фенбендазолу та ІмуноГепаверму у цуценят, спонтанно інвазованих токсокарозом, сприяє нормалізації морфологічних показників крові вже на 7-му добу лікування. При цьому препарат ІмуноГепаверм забезпечує більш виражене покращення еритроцитарних і лейкоцитарних показників, що вказує на його комплексний вплив на кровотворення та імунну систему.

Щодо визначення біохімічних показників крові цуценят спонтанно інвазованих токсокарозом встановлено характерні для паразитарної інвазії порушення протеїнового обміну та функціонального стану печінки, що проявлялося зниженим рівнем загального протеїну, диспротеїнемією та підвищеною активністю трансаміназ у їх крові.

На 7-му добу після застосування фенбендазолу встановлено помірну тенденцію до нормалізації протеїнового обміну. Так, рівень загального протеїну у їх крові підвищився до 58,6 г/л, а частка альбумінів – до 38,3% при одночасному зниженні частки глобулінів до 61,7%. Альбуміново-глобуліновий коефіцієнт зріс до 0,62, що вказує на часткове відновлення протеїнсинтезувальної функції печінки. Одночасно у сироватці крові цуценят, яких лікували фенбендазолом, встановлено вірогідне зниження активності аланінамінотрансферази до 55,5 од/л

($P < 0,05$) та тенденцію до зниження активності аспартатамінотрансферази до 31,7 од/л.

Найбільш суттєві позитивні зрушення біохімічних показників крові відзначено у цуценят, яким застосовували ІмуноГепаверм. У тварин даної групи встановлено вірогідне збільшення у їх крові рівня загального протеїну до 62,4 г/л ($P < 0,05$) та зростання частки альбумінів до 42,5% ($P < 0,001$) на тлі зниження вмісту глобулінів до 57,5% ($P < 0,01$). Альбуміново-глобуліновий коефіцієнт відповідно збільшився до 0,74 ($P < 0,01$), що вказує на відновлення протеїнового гомеостазу та покращення функціонального стану печінки.

Таблиця 3.24

Вплив фенбендазолу та ІмуноГепаверму на біохімічні показники крові цуценят спонтанно інвазованих токсокарозом на 7-му добу лікування
($M \pm m$)

Показники	До лікування n = 10	Фенбендазол n = 5	ІмуноГепаверм n = 5
Заг. протеїн, г/л	57,1 ± 1,19	58,6 ± 1,07	62,4 ± 1,22*
Альбуміни, %	36,2 ± 0,75	38,3 ± 0,92	42,5 ± 0,56***
Глобуліни, %	63,8 ± 1,15	61,7 ± 1,02	57,5 ± 1,13**
Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт	0,57 ± 0,03	0,62 ± 0,03	0,74 ± 0,02**
АлАТ, од/л	60,4 ± 1,54	55,5 ± 1,43*	45,7 ± 1,24***
АсАТ, од/л	34,3 ± 1,28	31,7 ± 1,20	27,1 ± 1,14**

Примітка: ступінь вірогідності порівняно з даними до лікування – $P < 0,05$ -*, $P < 0,01$ -**; $P < 0,001$ -***

Щодо вивчення функціонального стану печінки у цуценят спонтанно інвазованих токсокарозом, яким застосовували фенбендазол, на 7-му добу

лікування встановлено зниження активності аланінамінотрансферази на 8,1% ($P < 0,05$), тоді як у групі цуценят, яким застосовували ІмуноГепаверм – на 24,3% ($P < 0,001$) порівняно з показниками до лікування. Аналогічну тенденцію спостерігали щодо визначення активності аспартатамінотрансферази, яка знизилася на 7,6% у сироватці крові цуценят, яким застосовували фенбендазол та на 21% ($P < 0,01$) у сироватці крові цуценят, яким застосовували ІмуноГепаверм.

На 14-у добу лікування у групі цуценят, яким застосовували фенбендазол, встановлено достовірне покращення еритроцитарних показників. Так, рівень гемоглобіну зріс на 16,2% ($P < 0,05$), кількість еритроцитів – на 20,9% ($P < 0,01$), а гематокрит – на 2,8%. Одночасно спостерігали підвищення концентрації гемоглобіну в еритроциті до 24,3 г/100 мл та зниження середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті до 19,57 пг.

Значно більш вірогідніші зміни морфологічних показників крові зафіксовано у групі цуценят, яким застосовували ІмуноГепаверм. У тварин даної групи рівень гемоглобіну зріс на 43,7% ($P < 0,001$), кількість еритроцитів – на 45,4% ($P < 0,001$), а гематокрит – на 4,5% ($P < 0,05$). Концентрація гемоглобіну в еритроциті вірогідно підвищилася на 29,3% ($P < 0,01$), що підтверджує ефективніше відновлення функціонального стану системи кровотворення у лікованих цуценят.

Аналіз лейкоцитарних показників показав, що на 14-у добу лікування в обох дослідних групах відзначалося зниження загальної кількості лейкоцитів. Так у групі цуценят, яких лікували фенбендазолом, кількість лейкоцитів знизилася на 12,2% ($P < 0,05$), а у цуценят, яких лікували ІмуноГепавермом, кількість лейкоцитів відповідно знизилася на 30,8% порівняно з показниками взятими до лікування.

Значні зміни відзначено у лейкоцитарній формулі. Частка лімфоцитів у крові цуценят, які отримували фенбендазол, зросла до 22,38% ($P < 0,001$), а у групі ІмуноГепаверму – до 29,36% ($P < 0,001$), що вказує на відновлення клітинної ланки імунної системи. Одночасно спостерігали вірогідне зниження частки

паличкоядерних нейтрофілів до 5,18% і 4,03%, моноцитів – до 6,03% і 5,49% та сегментоядерних нейтрофілів – до 59,47% і 56,37%.

Таблиця 3.25

**Вплив фенбендазолу та ІмуноГепаверму на морфологічні показники крові
цуценят спонтанно інвазованих токсокарозом на 14-у добу лікування
($M \pm m$)**

Показники	До лікування n = 10	Фенбендазол n = 5	ІмуноГепаверм n = 5
Гемоглобін, г/л	90,6 ± 4,5	105,3 ± 5,1*	130,2 ± 4,9***
Еритроцити, Т/л	4,45 ± 0,12	5,38 ± 0,15**	6,47 ± 0,18***
Гематокрит, %	40,8 ± 1,32	43,4 ± 1,20	45,3 ± 1,34*
Середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті, пг	20,36 ± 0,48	19,57 ± 0,54	20,12 ± 0,67
Концентрація гемоглобіну в еритроциті, г/100 мл	22,2 ± 1,24	24,3 ± 1,26	28,7 ± 1,31**
Лейкоцити, Г/л	15,6 ± 0,42	13,7 ± 0,26*	10,8 ± 0,38***
Лімфоцити, %	11,45 ± 1,24	22,38 ± 1,45***	29,36 ± 1,74***
Нейтрофіли паличкоядерні, %	6,25 ± 0,27	5,18 ± 0,16**	4,03 ± 0,14***
Нейтрофіли сегментоядерні, %	61,74 ± 2,24	59,47 ± 1,99	56,37 ± 2,05
Моноцити, %	6,51 ± 0,11	6,03 ± 0,08**	5,49 ± 0,10***
Еозинофіли, %	14,05 ± 0,65	6,94 ± 0,49***	5,75 ± 0,34***

Примітка: ступінь вірогідності порівняно з даними до лікування – P < 0,05-*, P < 0,01-**; P < 0,001-***

Щодо визначення частки еозинофілів то у групі цуценят, яким застосовували фенбендазол, їх вміст знизився до 6,94% (P<0,001), а у групі тварин, яким застосовували ІмуноГепаверм, знизився до 5,75% (P<0,001), що

підтверджує ефективність дегельмінтизації та зниження антигенного навантаження на організм.

Отже, результати морфологічних досліджень крові вказують, що на 14-у добу лікування у цуценят, спонтанно інвазованих токсокарозом, застосування фенбендазолу та ІмуноГепаверму забезпечує істотну нормалізацію гемопоезу та лейкоцитарних показників. При цьому препарат «ІмуноГепаверм» демонструє більш виражений коригувальний вплив на еритроцитарну та імунну ланки крові, що вказує на його комплексну дію та доцільність використання у схемах лікування токсокарозу у собак.

На 14-у добу лікування у групі цуценят, яким застосовували фенбендазол, встановлено вірогідне зниження рівня загального протеїну на 6,7% ($P < 0,05$), а яким застосовували ІмуноГепаверм – на 11,9% ($P < 0,01$) порівняно з показниками інвазованих цуценят до лікування. Частка альбумінів у крові цуценят, яким застосовували фенбендазол, вірогідно зросла на 3,9% ($P < 0,01$), а у цуценят, яким застосовували ІмуноГепаверм – на 9,4% ($P < 0,001$). Альбуміново-глобуліновий коефіцієнт у першій групі підвищився до $0,67 \pm 0,02$ ($P < 0,05$), а у другій – до $0,84 \pm 0,03$. Дані зміни вказують на відновлення протеїнсинтезувальної функції печінки та нормалізацію білкового профілю крові.

При дослідженні активності амінотрансфераз встановлено, що у сироватці крові цуценят, яким застосовували фенбендазол, активність аланінамінотрансферази знизилася на 23% ($P < 0,001$), а активність аспаратамінотрансферази – на 16,6% ($P < 0,01$) порівняно з показниками до лікування.

Аналіз активності трансаміназ показав, що у цуценят, яким задавали ІмуноГепаверм, спостерігали більш вірогідніше зниження ензимів, а саме: активність АЛАТ знизилася на 35,4% ($P < 0,001$), а активність АсАТ – на 29,7% відповідно. Це вказує на виражений гепатотропний і метаболічний ефект препарату.

**Вплив фенбендазолу та ІмуноГепаверму на біохімічні показники крові
цуценят спонтанно інвазованих токсокарозом на 14-у добу лікування
($M \pm m$)**

Показники	До лікування n = 10	Фенбендазол n = 5	ІмуноГепаверм n = 5
Заг. протеїн, г/л	57,1 ± 1,19	60,9 ± 1,11*	63,9 ± 1,30**
Альбуміни, %	36,2 ± 0,75	40,1 ± 0,84**	45,6 ± 0,77***
Глобуліни, %	63,8 ± 1,15	59,9 ± 1,18*	54,4 ± 1,05***
Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт	0,57 ± 0,03	0,67 ± 0,02*	0,84 ± 0,03***
АлАТ, од/л	60,4 ± 1,54	46,5 ± 1,41***	39,0 ± 1,29***
АсАТ, од/л	34,3 ± 1,28	28,6 ± 1,05**	24,1 ± 1,11***

Примітка: ступінь вірогідності порівняно з даними до лікування – P < 0,05-*, P < 0,01-**, P < 0,001-***

Отже, результати біохімічних досліджень крові вказують на те, що на 14-у добу лікування цуценят, спонтанно інвазованих токсокарозом, застосування препаратів «Фенбендазолу» та «ІмуноГепаверму» сприяє нормалізації протеїнового обміну та функціонального стану печінки. При цьому ІмуноГепаверм забезпечує більш виражений коригувальний вплив на показники протеїнового обміну та активність трансаміназ, що підтверджує його доцільність у комплексній терапії токсокарозу у собак.

3.11. Вплив фенбендазолу та ІмуноГепаВерму на антиоксидантний статус організму цуценят спонтанно інвазованих токсокарозом

Динаміка показників антиоксидантного статусу організму цуценят, спонтанно інвазованих токсокарозом, під впливом фенбендазолу та ІмуноГепаВерму на 7-му і 14-ту доби лікування наведені у таблицях 3.27 і 3.28.

До початку лікування у цуценят реєструвалися ознаки вираженого оксидативного стресу, що проявлялося підвищеним вмістом вторинних і кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів (дієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів) та зниженням активності ензимів антиоксидантного захисту і глутатіонової системи.

На 7-му добу лікування у цуценят, які отримували фенбендазол, встановлено вірогідне зниження рівня дієнових кон'югатів на 15,2% ($P < 0,05$) та ТБК-активних продуктів – на 14,4% ($P < 0,001$) порівняно з показниками до лікування. Одночасно спостерігалася тенденція до підвищення активності супероксиддисмутази на 13,9%, каталази – на 17,9%, глутатіонпероксидази – на 9,4% та глутатіонредуктази – на 5,8%, а також зростання рівня відновленого глутатіону на 11,1%, що вказує про початкову активацію антиоксидантних механізмів.

Більш вірогідніші зміни показників антиоксидантної системи зафіксовано у цуценят, яким застосовували ІмуноГепаВерм. У крові даних тварин рівень дієнових кон'югатів достовірно знизився на 37% ($P < 0,001$), рівень ТБК-активних продуктів – на 32,5% ($P < 0,001$) порівняно з показниками до лікування. Зниження продуктів ПОЛ вказує на істотне пригнічення процесів ліпопероксидації.

Щодо визначення активності ензимів системи антиоксидантного захисту цуценят, яким застосовували ІмуноГепаВерм, встановлено вірогідне підвищення активності супероксиддисмутази на 36,8% ($P < 0,01$), каталази – на 56,6% ($P < 0,01$), глутатіонпероксидази – на 27,6% ($P < 0,05$) та глутатіонредуктази – на 22,7% ($P < 0,05$). Рівень відновленого глутатіону у крові цуценят, яким застосовували ІмуноГепаВерм, становив $0,423 \pm 0,021$ ммоль/л, що на 34,7% був вищим за показники крові цуценят до лікування.

Вплив фенбендазолу та ІмуноГепаВерму на антиоксидантний статус організму цуценят спонтанно інвазованих токсокарозом на 7-му добу лікування (M ± m)

Показники	До лікування n = 10	Фенбендазол n = 5	ІмуноГепаВерм n = 5
Дієнові кон'югати, одА/мл	0,748 ± 0,034	0,634 ± 0,028*	0,471 ± 0,017***
ТБК-активні продукти, мкмоль/л	41,46 ± 0,35	35,49 ± 0,25***	27,97 ± 0,21***
Супероксиддисмутаза, ум.од./мг білка	10,41 ± 0,71	11,86 ± 0,67	14,24 ± 0,59**
Каталаза, мг Н ₂ О ₂	0,106 ± 0,009	0,125 ± 0,008	0,166 ± 0,010**
Глутатіонпероксидаза, мкмоль НАДФН ₂ /год/мг білка	12,7 ± 0,91	13,9 ± 0,75	16,2 ± 0,84*
Глутатіонредуктаза, мкмоль НАДФН ₂ /год/мг білка	4,98 ± 0,24	5,27 ± 0,30	6,11 ± 0,26*
Відновлений глутатіон, ммоль/л	0,314 ± 0,027	0,349 ± 0,024	0,423 ± 0,021*

Примітка: ступінь вірогідності порівняно з даними до лікування – P < 0,05-*, P < 0,01-**, P < 0,001-***

На 14-ту добу лікування позитивна динаміка антиоксидантних показників зберігалася та посилювалася. У групі цуценят, яким задавали фенбендазол, рівень дієнових кон'югатів знизився на 30,7% (P<0,001), а ТБК-активних продуктів – на 22,5% (P<0,001) порівняно з показниками до лікування. Водночас спостерігали достовірне підвищення активності супероксиддисмутази на 30,7%

($P < 0,01$), каталази – на 34,9% ($P < 0,05$), глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази відповідно на 23,6 і 17,3 ($P < 0,05$), а також зростання рівня відновленого глутатіону на 30,6% ($P < 0,05$), що вказує про поступову нормалізацію прооксидантно-антиоксидантної рівноваги.

Таблиця 3.28

Вплив фенбендазолу та ІмуноГепаверму на антиоксидантний статус організму цуценят спонтанно інвазованих токсокарозом на 14-у добу лікування ($M \pm m$)

Показники	До лікування n = 10	Фенбендазол n = 5	ІмуноГепаверм n = 5
Дієнові кон'югати, одА/мл	0,748 ± 0,034	0,487 ± 0,021***	0,281 ± 0,011***
ТБК-активні продукти, мкмоль/л	41,46 ± 0,35	32,15 ± 0,26***	24,86 ± 0,19***
Супероксиддисмутаза, ум.од./мг білка	10,41 ± 0,71	13,61 ± 0,57**	15,91 ± 0,64***
Каталаза, мг H ₂ O ₂	0,106 ± 0,009	0,143 ± 0,010*	0,180 ± 0,007***
Глутатіонпероксидаза, мкмоль НАДФН ₂ год/мг білка	12,7 ± 0,91	15,7 ± 0,78*	17,9 ± 0,83**
Глутатіонредуктаза, мкмоль НАДФН ₂ год/мг білка	4,98 ± 0,24	5,84 ± 0,27*	6,43 ± 0,24**
Відновлений глутатіон, ммоль/л	0,314 ± 0,027	0,410 ± 0,025*	0,462 ± 0,022**

Примітка: ступінь вірогідності порівняно з даними до лікування – $P < 0,05$ *, $P < 0,01$ **; $P < 0,001$ ***

Найбільш виражений антиоксидантний ефект встановлено у групі цуценят, яким застосовували ІмуноГепаверм. У цих тварин рівень дієнових кон'югатів знизився на 62,4% ($P < 0,001$), а ТБК-активних продуктів – на 40% ($P < 0,001$), що вказує про суттєве пригнічення процесів ліпопероксидації. Одночасно зафіксовано достовірне підвищення активності супероксиддисмутази ($P < 0,001$), каталази ($P < 0,001$), глутатіонпероксидази ($P < 0,01$) та глутатіонредуктази ($P < 0,01$), а також зростання рівня відновленого глутатіону відповідно на 47,1% ($P < 0,01$), що вказує на відновлення резервів глутатіонової системи та підвищення антиоксидантного потенціалу організму цуценят.

Таким чином, результати досліджень свідчать, що токсикаозна інвазія у цуценят супроводжується розвитком вираженого оксидативного стресу. Застосування фенбендазолу сприяє зменшенню інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів і поступовій активації антиоксидантних механізмів. Водночас ІмуноГепаверм забезпечує більш виражений і стабільний антиоксидантний ефект, що проявляється істотним пригніченням ліпопероксидації та активацією ензимної й неензимної ланок антиоксидантного захисту вже на 7-му добу лікування з подальшим посиленням ефекту на 14-ту добу.

3.12. Вплив фенбендазолу та ІмуноГепаверму на імунний статус організму цуценят спонтанно інвазованих токсикаозом та їх терапевтична ефективність

Наведені дані таблиць 3.29 і 3.30 відображають динаміку показників імунної системи цуценят, спонтанно інвазованих токсикаозом, за впливу препаратів «Фенбендазолу» та «ІмуноГепаверму» на 7-му та 14-ту доби лікування. Встановлено, що до початку лікування у цуценят відзначалися імунологічні порушення, зокрема зниження кількості Т- і В-лімфоцитів, пригнічення факторів неспецифічної резистентності та підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів, що вказує про значне антигенне навантаження та напруження імунної системи у тварин.

На 7-му добу лікування у групі цуценят, яким застосовували фенбендазол, встановлено помірну позитивну динаміку клітинних і гуморальних показників імунітету. Так, кількість Т-лімфоцитів зросла до 32,7%, В-лімфоцитів – до 13,5%, а показники бактерицидної (БАСК) та лізоцимної активності сироватки крові (ЛАСК) відповідно – до 25,6 і 21,9%. Також зафіксовано вірогідне зниження рівня циркулюючих імунних комплексів до 0,228 мг/мл ($P < 0,05$), що вказує на зменшення антигенного навантаження. Показники фагоцитарної активності та фагоцитарного індексу у крові цуценят, яким застосовували фенбендазол, також мали тенденцію до зростання, однак зміни були менш вираженими.

Таблиця 3.29

**Вплив фенбендазолу та ІмуноГепаверму на показники імунної системи цуценят спонтанно інвазованих токсокарозом на 7-му добу лікування
($M \pm m$)**

Показники	До лікування n = 10	Фенбендазол n = 5	ІмуноГепаверм n = 5
Т-лімфоцити, %	30,5 ± 1,27	32,7 ± 1,22	35,8 ± 1,36*
В-лімфоцити, %	12,4 ± 0,80	13,5 ± 0,99	15,7 ± 0,72*
БАСК, %	24,2 ± 1,18	25,6 ± 1,23	28,4 ± 1,12*
ЛАСК, %	20,2 ± 1,23	21,9 ± 1,06	24,3 ± 1,11*
ЦІК, мг/мл	0,254 ± 0,008	0,228 ± 0,006*	0,195 ± 0,007***
Фагоцитарна активність, %	27,4 ± 1,11	28,5 ± 1,06	30,7 ± 1,17
Фагоцитарний індекс, %	36,3 ± 1,71	38,9 ± 1,84	42,6 ± 1,68*

Примітка: ступінь вірогідності порівняно з даними до лікування – $P < 0,05$ -, $P < 0,01$ -**; $P < 0,001$ -***

При застосування цуценят препарату «ІмуноГепаверм» встановлено більш вірогідні зміни показників імунної системи ніж застосування фенбендазолу. У даній групі встановлено зростання кількості Т-лімфоцитів до 35,8% ($P < 0,05$) і В-лімфоцитів до 15,7% ($P < 0,05$). Щодо визначення бактерицидної та лізоцимної активності сироватки крові то дані показники також вірогідно зросли до 28,4 і 24,3%. Рівень циркулюючих імунних комплексів у крові цуценят, яким застосовували ІмуноГепаверм, вірогідно знизився на 23,2% ($P < 0,05$) порівняно з показниками до лікування. Фагоцитарна активність і фагоцитарний індекс у цій групі зросли до 30,7% і 42,6% ($P < 0,05$), що вказує на активацію клітинної ланки неспецифічного імунного захисту.

На 14-ту добу лікування позитивна динаміка імунологічних показників зберігалася та посилювалася в обох дослідних групах, яким застосовували препарати «Фенбендазол» та «ІмуноГепаверм». У групі з фенбендазолом встановлено збільшення кількості Т-лімфоцитів до 34,1%, В-лімфоцитів – до 15,3%, а у групі з ІмуноГепавермом, дані показники вірогідно зросли відповідно кількість Т-лімфоцитів до 38,0% та В-лімфоцитів – до 17,5%.

При дослідженні бактерицидної та лізоцимної активності сироватки крові у дослідних тварин встановлено, що найвищими показники були у тварин, яким застосовували ІмуноГепаверм та дещо нижчими – у тварин, яким застосовували фенбендазол. Так, БАСК і ЛАСК становили 27,8% і 23,4% у цуценят, яким застосовували фенбендазол, та 30,9% ($P < 0,01$) і 26,5% ($P < 0,01$) у цуценят, яким застосовували ІмуноГепаверм. Зростання даних показників вказує про підвищення гуморальної ланки природної резистентності у цуценят.

Рівень циркулюючих імунних комплексів у крові цуценят, яким застосовували фенбендазол знизився на 15,4% ($P < 0,01$), а у тварин, яким застосовували ІмуноГепаверм – на 37,8% ($P < 0,001$), що підтверджує нормалізацію імунного гомеостазу у тварин.

Показники фагоцитарної активності та фагоцитарного індексу зростали в крові обох дослідних груп. Так, у цуценят, яким застосовували фенбендазол фагоцитарна активність зросла до 29,7%, фагоцитарний індекс – до 39,6%.

Вірогідно вищими показники були у крові цуценят, яким застосовували ІмуноГепаверм, де відповідно фагоцитарна активність зросла до 32,5% ($P < 0,05$), фагоцитарний індекс – до 44,0% ($P < 0,01$), що вказує на виражену активацію клітинної ланки неспецифічного імунного захисту.

Таблиця 3.30

**Вплив фенбендазолу та ІмуноГепаверму на показники імунної системи цуценят спонтанно інвазованих токсокарозом на 14-у добу лікування
($M \pm m$)**

Показники	До лікування n = 10	Фенбендазол n = 5	ІмуноГепаверм n = 5
Т-лімфоцити, %	30,5 ± 1,27	34,1 ± 1,19	38,0 ± 1,23**
В-лімфоцити, %	12,4 ± 1,10	15,3 ± 1,12	17,5 ± 1,06*
БАСК, %	24,2 ± 1,18	27,8 ± 1,26	30,9 ± 1,30**
ЛАСК, %	20,2 ± 1,23	23,4 ± 1,21	26,5 ± 1,15**
ЦІК, мг/мл	0,254 ± 0,008	0,215 ± 0,007**	0,158 ± 0,005***
Фагоцитарна активність, %	27,4 ± 1,11	29,7 ± 1,13	32,5 ± 1,17*
Фагоцитарний індекс, %	36,3 ± 1,71	39,6 ± 1,54	44,0 ± 1,38**

Примітка: ступінь вірогідності порівняно з даними до лікування – $P < 0,05$ *, $P < 0,01$ **; $P < 0,001$ ***

Таким чином, результати імунологічних досліджень вказують, що токсокарозна інвазія у цуценят супроводжується значним порушенням як клітинної, так і гуморальної ланок імунної системи. Застосування фенбендазолу сприяло поступовій нормалізації імунологічних показників за рахунок зменшення антигенного навантаження та відновлення функціональної

активності імунної системи. Водночас ІмуноГепаверм забезпечує більш виражений і стабільний імунокоригувальний ефект, що проявляється вірогідним підвищенням показників клітинного і гуморального імунітету, зниженням рівня циркулюючих імунних комплексів та активацією фагоцитарної ланки вже на 7-му добу лікування з подальшим посиленням ефекту на 14-ту добу.

При узагальненні імунологічних та антиоксидантних показників крові цуценят доцільним є аналіз безпосередньої антигельмінтної ефективності досліджуваних препаратів. У зв'язку з цим у таблиці 3.31 наведено результати порівняльної оцінки антигельмінтної дії фенбендазолу та комплексного препарату «ІмуноГепаверм» за спонтанного токсокарозу собак, що дозволяє об'єктивно зіставити їх ефективність та обґрунтувати подальший аналіз змін імунного та антиоксидантного статусу організму цуценят після проведеної терапії.

Таблиця 3.31

Терапевтична ефективності фенбендазолу та ІмуноГепаверму за токсокарозу собак (n=5)

Показники		Групи тварин, препарат	
		Дослідна 1 <i>Фенбендазол</i>	Дослідна 2 <i>ІмуноГепаверм</i>
Інвазованість до обробки	ЕЕ, %	100	100
	П, ЯГФ	274,8±11,27	285,6±13,09
Інвазованість на 7 добу після обробки	ЕЕ, %	40,0	40,0
	П, ЯГФ	36,0	21,0
Інвазованість на 14 добу після обробки	ЕЕ, %	20,0	20,0
	П, ЯГФ	18,0	6,0
Ефективність препарату на 7 добу після обробки	ЕЕ, %	60,0	60,0
	ІЕ, %	86,9	92,6
Ефективність препарату на 14 добу після обробки	ЕЕ, %	80,0	80,0
	ІЕ, %	93,4	97,9

До початку дегельмінтизації ураженість собак у обох дослідних групах становила 100%, що вказує про однаковий початковий рівень інвазії та коректність порівняння препаратів. Встановлено, що у собак по дослідних групах інтенсивність інвазії *T. canis* в середньому становила від 274,8 до 285,6 яєць в 1 г фекалій (за коливань від 234 до 330 яєць в 1 г фекалій).

Через 7 діб після обробки в обох групах тварин ураженість знизилася до 40,0 %. Водночас, після задавання собакам 1 дослідної групи фенбендазол, а тваринам 2 дослідної групи препарату «ІмуноГепаверм» зафіксовано зниження показнику інтенсивності інвазії в обох групах собак. Зокрема, у 1 дослідній групі собак інтенсивність інвазії *T. canis* значно знизилася до 36,0 ЯГФ, а в 2 дослідній групі до 21,0 ЯГФ. Вищенаведене вказує на виражену нематоцидні властивості як фенбендазолу, так і комплексного препарату «ІмуноГепаверм» щодо збудника *T. canis*.

На 14-ту добу після дегельмінтизації в обох дослідних групах тварин зафіксовано зниження показнику екстенсивності інвазії до 60,0 %. При цьому в 1 дослідній групі собак інтенсивність інвазії *T. canis* знизилася до 36,0 ЯГФ, а в 2 дослідній групі – до 21,0 ЯГФ.

Аналізуючи показники терапевтичної ефективності проведених антигельмінтних обробок у собак дослідних груп встановлено, що на 7 добу після задавання собакам 1 дослідної групи фенбендазолу, рівень екстенсивності та інтенсивності склали 60,0 та 86,9 % відповідно. У 2 дослідній групі собак, яким задавали препарат «ІмуноГепаверм» рівень ЕЕ та ІЕ склали 60,0 та 92,6 % відповідно.

На 14-ту добу після проведення лікувальних обробок показники екстенсивності та інтенсивності препаратів мали тенденцію до підвищення. Зокрема, ЕЕ препаратів в обох групах підвищилася до 80,0 %, натомість інтенсивність по дослідних групах мала незначні відмінності. Зокрема, у 1 дослідній групі собак, яким задавали фенбендазол ІЕ була на рівні 93,4 %. У 2 дослідній групі собак вона виявилася дещо вищою за показник, що зафіксований у 1 дослідній групі та склала 97,9 %.

Таким чином, отримані в результаті проведених досліджень дані вказують про високу антигельмінтну активність фенбендазолу та підтверджують доцільність застосування препарату «ІмуноГепаверм» для лікування тварин за токсокарозної інвазії викликаній збудниками з роду *Toxocara*.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати власних досліджень у поєднанні з аналізом наукових джерел вказують, що серед інвазійних захворювань собак домінуюче місце займають шлунково-кишкові гельмінтози, серед яких особливе епізоотологічне та медико-біологічне значення має токсокароз – нематодозна інвазія з ряду *Ascaridata*. Захворювання характеризується широким поширенням, складним патогенезом і вираженим впливом на функціональний стан організму тварин [23, 48, 51].

За даними літератури та результатами проведених досліджень встановлено, що інвазія, спричинена *Toxocara canis*, є однією з найбільш патогенних і поширених у популяції собак у світі [23, 44, 53, 193, 194]. Важливим аспектом оцінки епізоотичної та епідеміологічної ситуації є те, що токсокароз належить до зоонозних (зооантропонозних) інвазій, створюючи потенційну загрозу не лише для тварин, а й для людини. У неспецифічних хазяїв, зокрема людини, личинки токсокар зумовлюють розвиток синдрому мігруючої личинки (*larva migrans*), що супроводжується ураженням внутрішніх органів і систем [22, 49, 64].

Дослідниками відзначається висока контамінація об'єктів довкілля яйцями токсокар, особливо на територіях із щільною концентрацією собак, насамперед у межах міст [47]. За результатами багатьох досліджень встановлено, що кількість інвазованих тварин і рівень забруднення ґрунту яйцями *T. canis* у міських умовах істотно перевищують відповідні показники сільської місцевості. Найбільший рівень контамінації реєструється у піщаних ґрунтах дитячих майданчиків, що зумовлено високою щільністю як домашніх, так і безпритульних собак та обмеженими можливостями природної санації ґрунту [48].

У зв'язку з цим актуальним є вивчення впливу сезонних факторів та щільності населення населених пунктів на інтенсивність контамінації піску

яйцями токсокар на дитячих майданчиках, що дозволяє поглибити розуміння закономірностей поширення інвазії та обґрунтувати профілактичні заходи.

Отримані результати епізоотологічних досліджень вказують про широке та стабільне поширення токсокарозної інвазії серед собак у місті Львові, що узгоджується з даними вітчизняних, а також і зарубіжних науковців, які відзначають домінуюче положення *Toxocara canis* серед шлунково-кишкових нематод собак у міських агломераціях. За даними літератури, екстенсивність інвазії токсокарозом у міських умовах коливається в межах 30–70%, що відповідає встановленому нами середньому показнику 47,9%.

Виявлені породні особливості інвазованості собак можуть бути зумовлені не генетичною схильністю, а передусім умовами утримання, характером вихову та регулярністю дегельмінтизації. Вищі показники екстенсивності інвазії у собак великих і мисливських порід (німецькі вівчарки, доги, кавказькі вівчарки, такси, фокстер'єри) узгоджуються з даними інших дослідників, які вказують, що такі тварини частіше утримуються у вольєрах, мають більшу площу вихову та вищий ризик контакту з контамінованим ґрунтом. Натомість нижчі показники інвазії у декоративних порід можуть бути пов'язані з квартирним утриманням і кращим ветеринарним контролем.

Особливу увагу привертає чітко виражена вікова залежність токсокарозної інвазії, встановлена у ході проведених досліджень. Найвищий рівень екстенсивності інвазії зареєстровано у цуценят віком до 6 місяців, що повністю підтверджує класичні уявлення про патогенез токсокарозу. Відомо, що у цуценят реалізується як трансплацентарний, так і трансмамарний шлях зараження, а незрілість імунної системи сприяє інтенсивному розвитку паразита та виділенню великої кількості яєць у зовнішнє середовище [51, 55].

Поступове зниження рівня інвазованості з віком узгоджується з даними літератури і може бути пояснене формуванням відносної імунної резистентності, змінами міграційних шляхів личинок у дорослих тварин та зменшенням ролі кишкової стадії паразита [45, 47]. Поодинокі випадки токсокарозу у собак

старшого віку, переважно у вагітних сук, підтверджують роль фізіологічного стресу та гормональної перебудови у реактивації латентної інвазії.

Встановлена сезонна динаміка токсокарознаї інвазії з максимумом у весняно-літній період також узгоджується з результатами інших досліджень [48, 62, 200]. Підвищення захворюваності в теплий період року пов'язують із кращими умовами дозрівання та виживання яєць *T. canis* у ґрунті, підвищеною активністю тварин на вигулі та збільшенням контакту з контамінованими об'єктами довкілля. Натомість у зимовий період зниження екстенсивності інвазії може бути зумовлене як несприятливими умовами для розвитку яєць, так і зменшенням інтенсивності вигулу собак.

Важливим доповненням до оцінки епізоотичної ситуації є результати дослідження контамінації пісочниць дитячих майданчиків яйцями *Toxocara canis*. Виявлення яєць токсокар у 62,5% обстежених пісочниць вказує про високий рівень забруднення міського середовища інвазійним матеріалом. Аналогічні показники наводяться у працях інших авторів, які відзначають, що саме пісочниці є одним із ключових факторів підтримання циркуляції токсокарозу в умовах міста.

Отримані дані мають не лише епізоотологічне, а й вагоме епідеміологічне значення, оскільки токсокароз є зооантропонозом, а контамінований пісок становить реальну загрозу зараження людини, особливо дітей. Це підтверджує необхідність комплексного підходу до контролю токсокарозу, що включає регулярну дегельмінтизацію собак, обмеження доступу тварин до дитячих майданчиків, санітарний контроль пісочниць і підвищення обізнаності власників тварин.

Отже, результати епізоотологічних досліджень токсокарозу у місті Львові підтверджують високий рівень поширення інвазії, її вікову та сезонну зумовленість, а також значну роль факторів довкілля у підтриманні циркуляції збудника. Отримані дані стали науковим підґрунтям для подальших досліджень патогенезу токсокарозу та оцінки ефективності лікувально-профілактичних

заходів, зокрема застосування комплексних препаратів із протипаразитарною та імунокоригувальною дією.

Відомо, що токсокарозна інвазія не обмежується лише механічною дією паразитів у кишечнику, а супроводжується глибокими порушеннями морфологічних і біохімічних показників крові, дисбалансом імунної відповіді та розвитком оксидативного стресу, що зумовлює зниження природної резистентності організму та уповільнення відновних процесів [62, 86, 104, 199, 233]. За таких умов терапія тільки антигельмінтними препаратами не завжди забезпечує повноцінну нормалізацію фізіологічного стану тварин, особливо у молодняку.

Це обґрунтовує доцільність застосування комплексних лікарських засобів, які поєднують протипаразитарну дію з гепатопротекторними, антиоксидантними та імуномодулювальними властивостями. Саме з цих позицій у роботі було розроблено та експериментально обґрунтовано застосування препарату «ІмуноГепаверм», до складу якого входить фенбендазол у поєднанні з біологічно активними компонентами рослинного походження, що спрямовані на корекцію порушених адаптаційних і захисних реакцій організму за токсокарозою інвазії.

Разом із тим, розробка комбінованих фармакологічних засобів потребує обов'язкової доклінічної оцінки їхньої безпечності, зокрема вивчення параметрів гострої та підгострої токсичності. Важливим завданням на цьому етапі є встановлення меж токсичних і безпечних доз, характеру можливих функціональних змін з боку життєво важливих органів і систем, а також визначення допустимих режимів застосування новоствореного препарату.

Незважаючи на наявність у науковій літературі численних даних щодо токсикологічних властивостей окремих компонентів, які входять до складу препарату, відомості про токсикологічний профіль їх поєднання у складі єдиної комбінованої формули є обмеженими або відсутніми. Це зумовлює необхідність комплексної експериментальної оцінки безпечності препарату з урахуванням можливої синергічної або модифікуючої дії його складових.

У зв'язку з цим проведення експериментального дослідження гострої та підгострої токсичності препарату «ІмуноГепаверм» є невід'ємним етапом доклінічних випробувань, що забезпечує наукове обґрунтування його подальшого застосування у ветеринарній практиці та є необхідною передумовою для оцінки терапевтичної ефективності і безпечності препарату в умовах клінічного використання.

Одержані результати дослідження гострої та підгострої токсичності препарату «ІмуноГепаверм» вказують про його високий рівень безпечності за одноразового та багаторазового внутрішньошлункового введення лабораторним тваринам, що є обов'язковою умовою для подальшого використання препарату у ветеринарній практиці. Відповідно до сучасних вимог доклінічної оцінки лікарських засобів, дослідження гострої токсичності дозволяє встановити клас токсичності препарату, орієнтовні межі безпечних доз і потенційні ризики для організму тварин при випадковому передозуванні.

У ході дослідження встановлено, що одноразове внутрішньошлункове введення препарату «ІмуноГепаверм» білим щурам і мишам у дозах до 5000 мг/кг маси тіла не супроводжувалося летальністю або розвитком виражених клінічних ознак інтоксикації. Відсутність загибелі тварин та збереження фізіологічних поведінкових реакцій навіть при максимальній досліджуваній дозі вказує про низьку гостру токсичність препарату. Неможливість визначення показника DL_{50} за стандартних умов експерименту вказує, що його величина перевищує 5000 мг/кг, що відповідно до загальноприйнятої токсикологічної класифікації дозволяє віднести «ІмуноГепаверм» до IV класу токсичності (малотоксичні речовини).

Короткочасне помірне пригнічення, зафіксоване у тварин при введенні препарату в граничній дозі 5000 мг/кг, має неспецифічний характер і, ймовірно, пов'язане не з токсичною дією активних компонентів, а з механічним та осмотичним навантаженням на організм при введенні значного об'єму речовини. Швидка нормалізація клінічного стану тварин підтверджує відсутність стійких нейротоксичних або системних ефектів.

Результати підгострого дослідження доповнюють дані гострої токсикологічної оцінки та дозволяють глибше охарактеризувати вплив багаторазового введення препарату на функціональний стан органів і систем. Проведення функціональних проб (тіопенталова проба та проба з плаванням) показало, що препарат у дозах 50 і 250 мг/кг не впливає на стан центральної нервової системи, рівень фізичної витривалості та загальну поведінкову активність щурів, що вказує про добру переносимість препарату у терапевтичному діапазоні доз.

Водночас застосування препарату у дозі 500 мг/кг супроводжувалося подовженням тривалості тіопенталового сну та зниженням часу плавання, що вказує на помірне пригнічення функціональної активності центральної нервової системи та зниження адаптаційних можливостей організму. Такі зміни є типовими для надмірного фармакологічного навантаження і можуть бути наслідком порушення детоксикаційної функції печінки. Помірне збільшення коефіцієнта маси печінки у щурів, які отримували ІмуноГепаверм у дозі 500 мг/кг, вказує про підвищене функціональне навантаження на гепатобіліарну систему або розвиток початкових адаптаційно-компенсаторних змін. Відсутність змін коефіцієнтів маси нирок, серця, легень і селезінки вказує на відсутність системної токсичності та нефротоксичної дії препарату.

Морфологічні показники крові підтверджують отримані дані щодо безпечності препарату в дозах 50 і 250 мг/кг, оскільки суттєвих порушень гемопоезу не встановлено. Виявлене у групі з дозою препарату 500 мг/кг зниження рівня гемоглобіну та гематокриту може вказувати на початкові прояви пригнічення еритропоезу або розвиток функціональної анемії, що є характерною реакцією організму на тривале токсичне навантаження.

Біохімічні показники крові дозволили чітко окреслити дозозалежний характер гепатотоксичної дії препарату. У дозах 50 і 250 мг/кг показники протеїнового обміну та активність печінкових ензимів залишалися переважно в межах фізіологічних коливань, що вказує про відсутність порушень протеїнсинтезувальної та детоксикаційної функції печінки. Натомість при

застосуванні препарату у дозі 500 мг/кг встановлено зниження рівня загального протеїну та альбумінів, а також достовірне підвищення активності АсАТ, АлАТ і лужної фосфатази у сироватці крові дослідних тварин.

Підвищення активності АсАТ відображає порушення цілісності мітохондріальних мембран гепатоцитів, тоді як зростання активності АлАТ є ознакою цитолітичного синдрому. Одночасне підвищення активності лужної фосфатази вказує про формування елементів холестатичної дисфункції, що характерно для медикаментозного ураження печінки при надмірному дозуванні.

Узагальнюючи результати доклінічних досліджень, можна стверджувати, що препарат «ІмуноГепаверм» характеризується широким діапазоном безпечних доз, низькою гострою токсичністю та доброю переносимістю при багаторазовому введенні у терапевтичних концентраціях. Виявлені зміни у високій дозі мають дозозалежний і зворотний характер, що підтверджує доцільність використання препарату у рекомендованих дозах для подальших експериментальних і клінічних досліджень.

Попри те, що результати гострої та підгострої токсикологічної оцінки препарату «ІмуноГепаверм» вказують про його низьку токсичність і задовільну переносимість у терапевтичному діапазоні доз, важливим етапом доклінічних досліджень є визначення кумулятивних властивостей. Це зумовлено тим, що при багаторазовому застосуванні навіть малотоксичні препарати можуть проявляти накопичувальний ефект внаслідок затримки елімінації, біотрансформації компонентів або їх метаболітів, а також через поступове виснаження детоксикаційних і адаптаційних механізмів організму [31, 32].

Оцінка кумуляції має принципове значення для препаратів комбінованого складу, оскільки взаємодія активних речовин може змінювати їх фармакокінетику, потенціювати ефекти та впливати на органи-мішені, насамперед печінку й систему крові [32]. Визначення кумулятивних властивостей дозволяє встановити ризики хронічного токсичного навантаження, обґрунтувати безпечні режими повторного застосування, оптимальну тривалість

курсів лікування та інтервали між ними, а також уточнити терапевтичний індекс препарату.

Таким чином, дослідження кумулятивних властивостей препарату «ІмуноГепаверм» є необхідним для повної токсикологічної характеристики засобу та наукового обґрунтування його безпечного використання у ветеринарній практиці при курсах дегельмінтизації і комплексної терапії.

Отримані результати вказують, що при багаторазовому введенні препарату «ІмуноГепаверм» протягом 16 діб загибелі лабораторних тварин не спостерігали, що вже на початковому етапі вказує на відсутність вираженої кумулятивної токсичності. Разом з тим, поява помірного пригнічення загального стану щурів у кінцевій фазі експерименту може вказувати про розвиток функціонального навантаження адаптаційних систем організму за умов тривалого надходження препарату.

Розрахований коефіцієнт кумуляції ($K_{\text{кум}} = 3,25$) відповідає слабо вираженим кумулятивним властивостям препарату, що згідно з загальноприйнятими токсикологічними критеріями характеризує його як безпечний для курсового застосування у терапевтичних дозах. Водночас значення $K_{\text{кум}} > 3$ вказує, що при перевищенні рекомендованих доз або при надмірній тривалості застосування можливе формування функціональних зрушень, насамперед з боку органів детоксикації.

Аналіз коефіцієнтів маси внутрішніх органів підтверджує, що печінка є основним органом-мішенню при багаторазовому введенні препарату «ІмуноГепаверм». Достовірне збільшення її вагового коефіцієнта у дослідних щурів може розглядатися як прояв компенсаторно-адаптаційної реакції, пов'язаної з активацією метаболічних і детоксикаційних процесів. Відсутність змін маси нирок, серця, селезінки та легень свідчить про локалізований характер функціонального навантаження та відсутність токсичної дії препарату.

Морфологічні показники крові при вивченні кумулятивних властивостей загалом залишалися в межах фізіологічних коливань. Виявлене помірне зниження рівня гемоглобіну та показника МСН у поєднанні зі стабільною

кількістю еритроцитів і лейкоцитів не вказує на пригнічення гемопоезу, а може бути наслідком функціональної перебудови еритропоезу за умов тривалого фармакологічного навантаження. Підвищення відносної кількості еозинофілів і моноцитів у дослідних тварин доцільно розглядати як ознаку помірної активації імунної системи, що не супроводжується розвитком запальної або токсико-алергічної реакції.

Біохімічні показники крові відображали більш чутливу відповідь організму на багаторазове введення препарату. Зниження рівня загального протеїну та альбумінів у сироватці крові дослідних щурів вказує про помірне функціональне навантаження на протеїнсинтезувальну функцію печінки. Водночас відсутність істотних змін рівня глобулінів вказує на збереження імунної реактивності організму.

Найбільш показовими маркерами кумулятивної дії препарату стали ензимні показники. Дозозалежне підвищення активності АлАТ, АсАТ і лужної фосфатази вказує про розвиток помірного цитолітичного та холестатичного компонентів, що характерно для функціональних, а не структурних порушень гепатоцитів. Виявлене підвищення рівня креатиніну при стабільних показниках сечовини підтверджує відсутність істотного порушення ниркової екскреторної функції і може розцінюватися як адаптаційна реакція обміну.

Узагальнюючи отримані результати, можна стверджувати, що препарат «ІмуноГепаверм» за умов багаторазового введення характеризується низьким рівнем кумулятивної токсичності. Виявлені морфофункціональні та біохімічні зміни мають зворотний, адаптаційний характер і не виходять за межі компенсаторних можливостей організму лабораторних тварин. Це підтверджує безпечність препарату у терапевтичному діапазоні доз та обґрунтовує доцільність його подальшого застосування у ветеринарній практиці за умови дотримання рекомендованих схем і тривалості використання.

Це створює надійне експериментальне підґрунтя для його подальшого використання в умовах моделювання паразитарної патології та дає змогу

об'єктивно оцінювати його вплив без ризику спотворення результатів, пов'язаного з токсичною дією препарату.

У зв'язку з цим наступним етапом досліджень було вивчення змін морфологічних та біохімічних показників крові у лабораторних щурів за умов розвитку експериментального токсокарозу, що дозволяє охарактеризувати особливості патогенезу інвазії та визначити вихідний рівень порушень для подальшої оцінки коригувальної дії дослідних препаратів.

Отримані результати вказують на те, що експериментальний токсокароз у щурів супроводжується розвитком системних порушень гомеостазу, які охоплюють кровотворну, метаболічну, антиоксидантну та імунну системи організму щурів. Виявлені зміни мають комплексний характер і відображають багатофакторний патогенез токсокарозої інвазії, зумовлений міграцією личинок, дією їх метаболітів, механічним ушкодженням тканин і формуванням хронічного запального процесу.

Порушення морфологічних показників крові у інвазованих щурів проявлялося розвитком анемічного синдрому, що підтверджувалося зниженням у їх крові кількості еритроцитів і рівня гемоглобіну. Подібні зміни є характерними для паразитарних інвазій і можуть бути наслідком як токсичного впливу метаболітів токсокар, так і пригнічення еритропоезу на тлі хронічного запалення та порушення обміну заліза. Дисбаланс еритроцитарних індексів, зокрема поєднання підвищення середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті зі зниженням його концентрації, вказує на порушення дозрівання еритроцитів і нестабільність еритроцитарної мембрани.

Лейкоцитоз та виражені зміни лейкограми (еозинофілія, нейтрофілія, моноцитоз і лімфопенія) відображають активацію імунної відповіді організму на паразитарну інвазію. Особливо показовим є різке збільшення числа еозинофілів, що є типовою ознакою гельмінтозів [23, 49, 148].

Біохімічні дослідження підтвердили залучення печінки як одного з ключових органів-мішеней за токсокарозу. Зниження рівня загального протеїну та альбумінів у крові інвазованих щурів вказує про пригнічення

протеїнсинтезувальної функції печінки, що може бути наслідком як прямого токсичного впливу метаболітів паразитів, так і розвитку запального ушкодження гепатоцитів. Підвищення активності амінотрансфераз (АлАТ і АсАТ) вказує на формування цитолітичного синдрому та порушення цілісності клітинних мембран печінки, що узгоджується з даними літератури щодо гепатотропності личинок *T. canis*.

Важливою ланкою патогенезу експериментального токсокарозу є розвиток оксидативного стресу. Встановлене збільшення рівня гідроперекисів ліпідів і ТБК-активних продуктів вказує про активацію процесів пероксидного окиснення ліпідів, що у подальшому призводить до ушкодження клітинних мембран, порушення активності мембрано-зв'язаних ензимів. Одночасне зниження активності супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази та рівня відновленого глутатіону вказує на виснаження антиоксидантного резерву організму і нездатність ендогенних механізмів повною мірою нейтралізувати надлишок активних форм кисню, які утворюються за токсокарозою інвазії.

Порушення антиоксидантного балансу тісно пов'язані зі змінами імунної системи. Зниження бактерицидної та лізоцимної активності сироватки крові, зниження фагоцитарної активності і фагоцитарного індексу вказують про пригнічення неспецифічної резистентності організму щурів.

Таким чином, експериментальний токсокароз у щурів характеризується поєднаним розвитком анемічного, гепатотоксичного, оксидативного та імунодефіцитного синдромів, що взаємно потенціюють один одного і зумовлюють тяжкість перебігу інвазії. Виявлені порушення мають системний характер і не можуть бути повністю усунені лише застосуванням антигельмінтних засобів із вузьким механізмом дії.

Саме це обґрунтовує доцільність застосування комплексних препаратів, які поряд з антигельмінтною активністю здатні коригувати порушення функціонального стану печінки, антиоксидантної та імунної систем. У цьому контексті перспективним є використання препарату «ІмуноГепаверм», до складу якого входять фенбендазол, рослинні гепатопротекторні та

імуномодулюючі компоненти, що потенційно дозволяє не лише елімінувати збудника, а й впливати на ключові ланки патогенезу токсокарозу.

Виходячи з цього, наступним етапом досліджень стало вивчення впливу фенбендазолу та препарату «ІмуноГепаверм» на морфологічні, біохімічні показники крові, стан антиоксидантного захисту та імунної системи щурів за умов експериментального токсокарозу, що дозволяє об'єктивно оцінити їхню терапевтичну ефективність та патогенетичну доцільність застосування.

Застосування фенбендазолу щурам першої дослідної групи забезпечувало переважно часткове відновлення показників червоної крові. Збільшення кількості еритроцитів і рівня гемоглобіну після дегельмінтизації можна розглядати як наслідок зменшення паразитарного навантаження та токсико-алергічного впливу метаболітів личинок, що створює умови для поступового відновлення еритропоезу. Водночас обмежена динаміка еритроцитарних індексів і гематокриту вказує на те, що усунення збудника саме по собі не забезпечує швидкого відновлення киснево-транспортної функції крові, особливо за наявності супутнього оксидативного ушкодження мембран еритроцитів і порушень печінкового метаболізму.

Натомість у групі щурів, де застосовували ІмуноГепаверм, зафіксовано більш виражену нормалізацію еритроцитарної ланки з достовірним збільшенням кількості еритроцитів, рівня гемоглобіну та концентрації гемоглобіну в еритроциті. Такий ефект є патогенетично обґрунтованим, оскільки при токсокарозі анемічний синдром формується не лише через паразитарну інтоксикацію, а й на тлі оксидативного стресу та печінкової дисфункції, що обмежують відновлення кровотворення і порушують метаболічне забезпечення еритропоезу. Отже, покращення параметрів червоної крові в другій дослідній групі можна розглядати як результат комплексної корекції – зменшення інвазійного чинника та одночасної підтримки метаболічних і захисних систем організму.

Лейкограма у пролікованих тварин відображала зниження інтенсивності запального й алергічного компонентів токсокарозу. Зменшення еозинофілії у

двох дослідних групах підтверджує послаблення паразитарно-алергічної реакції, однак вираженіша нормалізація показників (зростання числа лімфоцитів, зменшення числа нейтрофілів і моноцитів, зниження лейкоцитозу) при застосуванні ІмуноГепаверму вказує про більш істотне зниження запальних процесів та відновлення балансу клітинних популяцій, що має важливе значення для формування ефективної імунної відповіді та зменшення ендогенної інтоксикації.

Фенбендазол забезпечував помірну позитивну динаміку протеїнового обміну та тенденцію до зниження активності АлАТ і АсАТ. Дані зміни можливо пов'язані з тим, що дегельмінтизація зменшує антигенне навантаження, токсичний вплив метаболітів паразита та вторинне запалення, але не завжди достатня для швидкого відновлення протеїнсинтезувальної функції печінки.

Натомість у групі із застосуванням препарату «ІмуноГепаверм», встановлено відновлення показників протеїнового обміну (зростання рівня загального протеїну й частки альбумінів) та достовірне зниження активності амінотрансфераз. Це вказує про більш ефективне зменшення проявів цитолізу гепатоцитів і відновлення синтезувальної функції печінки. Враховуючи, що печінка за токсокарозу є органом-мішенню (міграція личинок, токсико-алергічні реакції, активація ПОЛ), отримані результати дозволяють трактувати дію ІмуноГепаверму як гепатопротекторну та метаболічно коригувальну, а не лише антигельмінтну.

Відсутність достовірних змін активності лужної фосфатази в усіх групах може вказувати про те, що в межах моделі експериментального токсокарозу домінували явища цитолізу, тоді як холестатичний компонент був мінімально вираженим. Незначні коливання концентрації сечовини без достовірних міжгрупових відмінностей узгоджуються з відсутністю суттєвого ураження екскреторної функції нирок і відображають переважно метаболічні та запальні зміни.

Застосування фенбендазолу щурам першої дослідної групи зумовлювало часткове зниження інтенсивності ліпопероксидації (достовірне зниження

гідроперекисів ліпідів при невірогідній зміні рівня ТБК-активних продуктів) і помірне підвищення активності антиоксидантних ензимів. Це може бути наслідком як зниження антигенного/токсичного впливу паразитів, так і активації власних компенсаторних механізмів організму після дегельмінтизації.

ІмуноГепаверм забезпечував більш глибоку нормалізацію редокс-балансу у щурів другої дослідної групи: істотне зниження проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ та одночасне відновлення активності ключових антиоксидантних ензимів та відновленого глутатіону. Така динаміка є принципово важливою, оскільки саме оксидативне ушкодження мембран і білків підтримує тривалі метаболічні порушення, сприяє цитолізу гепатоцитів і погіршує показники крові. Відповідно, вираженіший антиоксидантний ефект ІмуноГепаверму можна розглядати як одну з головних причин кращої нормалізації гематологічних і біохімічних параметрів у даній групі.

Після застосування фенбендазолу спостерігалася тенденція до покращення гуморальних факторів неспецифічного захисту (БАСК, ЛАСК), зниження рівня ЦІК і посилення фагоцитозу. Водночас застосування ІмуноГепаверму супроводжувалося достовірнішим підвищенням БАСК і ЛАСК, суттєвішим зниженням ЦІК та значним посиленням фагоцитарної активності й фагоцитарного індексу. Це вказує про ефективнішу нормалізацію як гуморальної, так і клітинної ланок природної резистентності. У патогенетичному аспекті такий ефект можна трактувати як результат не лише зниження паразитарного навантаження, а й зменшення оксидативного стресу та функціонального відновлення печінки, які прямо впливають на якість імунної відповіді та детоксикаційні можливості організму.

Таким чином, фенбендазол у моделі експериментального токсокарозу забезпечує очікуваний терапевтичний ефект, пов'язаний насамперед із дегельмінтизацією та послабленням токсико-алергічних реакцій. Однак за більшістю показників відновлення має частковий характер, що вказує на необхідність патогенетичної корекції порушень, індукованих інвазією.

Препарат «ІмуноГепаверм» проявляє більш виражений нормалізуючий вплив на організм щурів за токсокарозу: відновлює показники червоної крові, зменшує прояви запалення, покращує протеїнсинтезувальну функцію печінки та знижує активність печінкових ензимів, істотно коригує оксидативний стрес і підсилює показники природної резистентності. Аналіз отриманих результатів підтверджує, що перевага ІмуноГепаверму полягає у його комплексній дії, яка поєднує антигельмінтний ефект з гепатопротекторним, антиоксидантним та імунокоригувальним компонентами, що є патогенетично обґрунтованим у лікуванні тварин за токсокарозу.

Отримані результати досліджень у цуценят, спонтанно інвазованих токсокарозом, підтверджують, що природний перебіг токсокарозої інвазії супроводжується системними порушеннями, які охоплюють гематологічний статус, функціональний стан печінки та білковий обмін, а також антиоксидантну й імунну реактивність організму. На відміну від експериментальної моделі у щурів, спонтанна інвазія у собак характеризується більшою варіабельністю інтенсивності зараження та клініко-лабораторних проявів, що робить особливо цінним порівняльний аналіз ефективності терапевтичних підходів у реальних умовах інвазії.

У цуценят, спонтанно інвазованих токсокарозом, встановлено помірну анемію, лейкоцитоз, еозинофілію, відносну лімфопенію, а також диспротеїнемією з підвищенням активності трансаміназ у їх сироватці крові, що узгоджується з поєднаним впливом паразитарних метаболітів, тканинного ушкодження при міграції личинок і токсико-алергічного компонента інвазії. Зростання активності ензимів АлАТ і АсАТ на тлі зниження альбумінової фракції та альбумін/глобулінового коефіцієнта відображає функціональне навантаження печінки та розвиток цитолітичного синдрому, який у собак при токсокарозі має істотне патогенетичне значення.

Після застосування фенбендазолу на 7-му добу після лікування відзначалися помірні позитивні зрушення еритроцитарних показників і певна тенденція до нормалізації білкового профілю та зниження активності АлАТ. Це

зміни є закономірними, оскільки дегельмінтизація зменшує паразитарне навантаження та антигенну стимуляцію, що поступово послаблює запальний і алергічний компоненти інвазії.

Водночас препарат «ІмуноГепаверм» забезпечував більш виражену і ранню нормалізацію морфологічних показників крові вже на 7-му добу після лікування. Відмічати вірогідне збільшення кількості еритроцитів і рівня гемоглобіну, зниження лейкоцитозу, більш виражене підвищення частки лімфоцитів і зменшення частки еозинофілів. Така динаміка вказує не лише на зниження паразитарно-алергічного навантаження, а й на корекцію системних порушень, що підтримують анемічний синдром (оксидативне ушкодження мембран еритроцитів, метаболічні зрушення, печінкова дисфункція).

На 14-ту добу після лікування позитивні тенденції посилювалися в обох групах: спостерігалось відновлення еритроцитарних показників, зниження лейкоцитозу та еозинофілії, а також покращення білкового обміну та зниження активності трансаміназ. Проте перевага препарату ІмуноГепаверм проявлялася у більшій мірою ніж застосування фенбендазолу. Вірогідніше спостерігали відновлення рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів і гематокриту, суттєвіше зменшення лейкоцитозу, більш високі значення альбумінів і А/Г коефіцієнта та вірогідніше зниження активності АлАТ і АсАТ у їх сироватці крові. Це вказує, що у собак із природною інвазією ефективність терапії визначається не лише дегельмінтизацією, а й можливістю патогенетичної підтримки печінки й метаболічних процесів, що напряду відображається у показниках крові.

Водночас гематологічні та біохімічні зрушення при токсокарозі не можуть бути повністю пояснені лише механічним ушкодженням і токсичним впливом метаболітів паразита. Важливою ланкою патогенезу є оксидативний стрес, який підтримує мембранотоксичні процеси, поглиблює цитоліз гепатоцитів, порушує функції імункомпетентних клітин і уповільнює відновлення еритропоезу [126, 135, 136]. Саме тому для об'єктивної оцінки ефективності лікування та розуміння механізмів терапевтичного впливу

наступним логічним етапом є аналіз змін прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у цуценят за умов застосування фенбендазолу та ІмуноГепаверму.

Встановлено, що до лікування у цуценят, спонтанно інвазованих токсокарозом, реєструвався виражений оксидативний стрес (підвищення рівня дієнових кон'югатів та рівня ТБК-активних продуктів на тлі пригнічення ензимної та глутатіонової ланок антиоксидантної системи). Після лікування тварин фенбендазолом спостерігалось зниження інтенсивності ліпопероксидації та поступова активація антиоксидантних ензимів, що, ймовірно, є наслідком зменшення антигенного навантаження після дегельмінтизації та запуску компенсаторних механізмів організму.

Натомість ІмуноГепаверм уже на 7-му добу після лікування у цуценят забезпечував значно вірогідніше пригнічення процесів ПОЛ і достовірне підвищення активності ензимів антиоксидантного захисту та рівня відновленого глутатіону, а на 14-ту добу даний ефект посилювався. Така динаміка має принципове значення, оскільки зниження продуктів ПОЛ і відновлення глутатіонової системи створюють умови для стабілізації мембран, зменшення цитолізу в печінці та швидшої нормалізації показників крові, що узгоджується з результатами інших авторів.

Оксидативний стрес при паразитарних інвазіях є не лише маркером токсичного навантаження, але й чинником, що безпосередньо впливає на ефективність імунної відповіді: змінює фагоцитарну активність, пригнічує функції лімфоцитів, сприяє накопиченню циркулюючих імунних комплексів [206-208, 225]. У зв'язку з цим логічним продовженням аналізу є оцінка того, наскільки досліджувані препарати здатні нормалізувати клітинні й гуморальні компоненти імунної системи у цуценят, спонтанно інвазованих токсокарозом.

На основі проведених досліджень встановлено, що у цуценят спонтанно інвазованих токсокарозом спостерігалися ознаки імунної дисфункції: зниження кількості Т- і В-лімфоцитів, пригнічення гуморальних факторів природної резистентності (БАСК, ЛАСК), підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів і недостатність фагоцитарної ланки. Після лікування тварин

фенбендазолом, встановлено помірну позитивну динаміку, що є закономірним ефектом зниження антигенного навантаження після дегельмінтизації.

Водночас препарат «ІмуноГепаверм» забезпечував більш ранній і стабільний імунокоригувальний ефект: уже на 7-му добу після лікування вірогідно зростала кількість Т- і В-лімфоцитів, підвищувалися БАСК і ЛАСК, вірогідно знижувався рівень ЦІК і покращувалися показники фагоцитозу; на 14-ту добу дані відмінності посилювалися. Зниження рівня ЦІК при одночасному зростанні неспецифічної резистентності та фагоцитарної активності вказує на більш ефективну нормалізацію імунного гомеостазу та зниження імунного перевантаження, що є критично важливим при токсокарозі.

Отже, у цуценят за спонтанного токсокарозу фенбендазол забезпечує очікуваний терапевтичний ефект, пов'язаний із дегельмінтизацією та поступовим зменшенням паразитарно-алергічної реакції. Проте ІмуноГепаверм демонструє більш виражений і комплексний вплив, а саме: швидше відновлює еритропоез і киснево-транспортну функцію крові, істотніше нормалізує білковий профіль і знижує активність трансаміназ, ефективніше коригує оксидативний стрес та забезпечує глибшу імунну нормалізацію (підвищення клітинних і гуморальних показників природної резистентності, зниження рівня ЦІК, активація фагоцитозу). Сукупність даних змін підтверджує доцільність застосування ІмуноГепаверму як компонента патогенетично обґрунтованої комплексної терапії токсокарозу у собак.

Фенбендазол, що входить до складу препарату «ІмуноГепаверм», забезпечує ефективну дегельмінтизацію шляхом порушення метаболічних процесів у паразитів, що призводить до зниження інтенсивності інвазії та антигенного навантаження на організм. Це підтверджується зменшенням еозинофілії, лейкоцитозу та рівня циркулюючих імунних комплексів у крові дослідних тварин. Водночас результати досліджень показали, що застосування фенбендазолу як монотерапії не забезпечує повноцінного відновлення порушених метаболічних та імунних процесів, що є характерними для токсокарозу.

Включення до складу препарату екстракту розторопші плямистої значно посилює терапевтичний ефект за рахунок гепатопротекторної та антиоксидантної дії біологічно активних сполук, зокрема силімарину. Це проявляється стабілізацією мембран гепатоцитів, пригніченням процесів пероксидного окиснення ліпідів, нормалізацією активності печінкових трансаміназ і відновленням протеїнсинтезувальної функції печінки [5, 12, 57, 65, 72]. Встановлене зростання рівня загального протеїну та альбумінів у крові тварин, а також підвищення альбуміново-глобулінового коефіцієнта вказує про покращення функціонального стану гепатобіліарної системи за умов застосування препарату «ІмуноГепаверм».

Важливим компонентом комплексної дії препарату також є і екстракт ехінацеї пурпурової, який забезпечує м'який, фізіологічно обґрунтований імуномодулювальний ефект [41, 50, 76]. Його застосування сприяє відновленню як клітинної, так і гуморальної ланок імунної системи, що підтверджується збільшенням кількості Т- і В-лімфоцитів, зростанням фагоцитарної активності нейтрофілів, бактерицидної та лізоцимної активності сироватки крові, а також зниженням рівня циркулюючих імунних комплексів. Такі зміни вказують на нормалізацію імунного гомеостазу та підвищення неспецифічної резистентності організму тварин.

Синергічна дія фенбендазолу, розторопші плямистої та ехінацеї пурпурової забезпечує комплексний вплив препарату «ІмуноГепаверм» на основні патогенетичні ланки токсокарозу. Поєднання етіотропного усунення збудника з корекцією метаболічних, оксидативних та імунних порушень сприяє більш швидкому та стійкому відновленню гомеостазу організму тварин. Саме цим пояснюється більш виражена нормалізація морфологічних і біохімічних показників крові, антиоксидантного статусу та імунної відповіді у щурів і цуценят, яким застосовували препарат «ІмуноГепаверм», порівняно з тваринами, що отримували лише фенбендазол.

Отже, отримані результати науково обґрунтовують доцільність використання препарату «ІмуноГепаверм» як комплексного засобу у схемах лікування токсокарозу у тварин, що поєднує антигельмінтну ефективність із гепатопротекторною та імунокоригувальною дією, забезпечуючи більш повноцінну реабілітацію організму після паразитарної інвазії.

ВИСНОВКИ

У дисертації теоретично узагальнено та експериментально обґрунтовано доцільність застосування комплексного препарату «ІмуноГепаверм» за токсокарозу собак. Встановлено фармакотоксикологічні характеристики препарату та його коригувальний вплив на морфологічні, біохімічні, антиоксидантні й імунологічні показники організму за експериментального токсокарозу у щурів і за спонтанної токсокарозової інвазії у цуценят.

1. Препарат «ІмуноГепаверм» за показниками гострої та підгострої токсичності належить до малотоксичних речовин (IV клас токсичності), характеризується слабо вираженими кумулятивними властивостями (коефіцієнт кумуляції становить 3,25 одиниць), що підтверджує його фармакотоксикологічну безпечність і можливість багаторазового застосування у терапевтичних схемах.

2. Розвиток експериментального токсокарозу у щурів супроводжується системними патогенетичними порушеннями: анемічним синдромом (зниженням кількості еритроцитів на 29,8% ($P < 0,001$) і рівня гемоглобіну – на 25,2% ($P < 0,05$), лейкоцитарними зрушеннями з еозинофілією, диспротеїнемією (зниженням рівня загального протеїну на 16,3%, альбумінів – на 22,8%) та ознаками цитолізу гепатоцитів (підвищення активності АлАТ на 52,9 %, АсАТ на 29,3 % $P < 0,001$), розвитком оксидативного стресу (зростанням рівня гідроперекисів ліпідів на 74,8% і ТБК-активних продуктів – на 23,4% на тлі зниження активності супероксиддисмутази на 20,9%, каталази – на 33,2% та рівня відновленого глутатіону на 27,2%) і пригніченням факторів природної резистентності та фагоцитарної ланки імунітету.

3. Застосування фенбендазолу щурам за експериментального токсокарозу забезпечує переважно дегельмінтизаційний ефект із частковою нормалізацією гематологічного статусу: кількість еритроцитів зростала на 13,4% ($P < 0,05$), рівень гемоглобіну – на 9,4%, при тенденції до зниження лейкоцитозу та достовірному зменшенні числа еозинофілів (до 4,39%, $P < 0,001$), нейтрофілів (до 22,6%, $P < 0,05$) та моноцитів (до 2,31%, $P < 0,001$).

4. Комплексний препарат «ІмуноГепаверм» у щурів спричиняв більш виражену нормалізацію морфологічних показників крові порівняно з фенбендазолом: кількість еритроцитів зростала на 48,7% ($P < 0,001$), рівень гемоглобіну – на 42,9% ($P < 0,01$), концентрація гемоглобіну в еритроциті – на 35,6% ($P < 0,001$), що вказує про ефективніше відновлення гемопоезу та киснево-транспортної функції крові. За біохімічними показниками у щурів встановлено, що «ІмуноГепаверм» має вираженіший гепатопротекторний і метаболічно-коригувальний ефект: рівень загального протеїну зростав на 19,7% ($P < 0,01$), альбумінів – на 30,7% ($P < 0,001$), активність АЛАТ знижувалася на 30,1% ($P < 0,001$), АсАТ – на 18,3% ($P < 0,05$) порівняно з нелікованими тваринами.

5. Антиоксидантний статус у щурів за умов застосування ІмуноГепаверму нормалізувався вірогідніше, ніж при фенбендазолі: ТБК-активні продукти знижувалися на 22,4% ($P < 0,01$), гідропероксиди ліпідів – на 41,4% ($P < 0,001$), одночасно підвищувалася активність СОД на 27% ($P < 0,001$), каталази – на 52% ($P < 0,01$), глутатіонпероксидази – на 33,2% ($P < 0,01$) та рівень відновленого глутатіону – на 40,9% ($P < 0,001$), що підтверджує виражену мембраностабілізуювальну та антиоксидантну дію.

6. Імунологічні показники у щурів за експериментального токсокарозу більш повно коригувалися при застосуванні ІмуноГепаверму: БАСК підвищувалася до 31,11% ($P < 0,01$), ЛАСК – до 35,34% ($P < 0,05$), рівень ЦКК знижувався на 28,3%, фагоцитарна активність нейтрофілів підвищувалася на 50,4% ($P < 0,01$), фагоцитарний індекс – на 41,7% ($P < 0,05$), що вказує про активацію гуморальних факторів і клітинної ланки природної резистентності.

7. Токсокароз собак на території м. Львова є широко розповсюдженою паразитарною інвазією, що характеризується екстенсивністю інвазії (47,9%) серед собак різних порід і вікових груп. Найвищі показники ураженості встановлено у цуценят віком до 6 місяців ($EI = 81,0\%$), що зумовлено особливостями імунного статусу, шляхами інвазії та умовами утримання. Епізоотологічні особливості токсокарозу мають чітко виражену сезонну динаміку з підвищенням захворюваності у весняно-літній період з травня по

серпень (ЕІ від = 8,8 до 10,9%), а також тісно пов'язані з щільністю населення та рівнем контамінації навколишнього середовища. Пісочниці дитячих майданчиків у місті Львові характеризуються високим рівнем обсіменіння яйцями *Toxocara canis* (62,5%), що становить епізоотологічну та епідеміологічну загрозу.

8. Спонтанна токсокарозна інвазія у цуценят зумовлює розвиток анемічного синдрому (зниження кількості еритроцитів на 31,0%, рівня гемоглобіну на 27,6%, $P < 0,001$), вираженого лейкоцитозу (збільшення кількості лейкоцитів на 51,5% $P < 0,001$) та еозинофілії (у 2,6 рази, $P < 0,001$), супроводжується гіпопротеїнемією (зниження рівня загального протеїну на 10,1% $P < 0,01$), зниженням альбуміно-глобулінового коефіцієнта і підвищенням активності АлАТ на 56,9% та АсАТ – на 44,1%, ($P < 0,001$), активацією оксидативного стресу (зростання рівня дієнових кон'югатів – у 2,7 рази, ТБК-активних продуктів – у 1,7 рази, $P < 0,001$) на тлі пригнічення антиоксидантного захисту (активність СОД знизилася на 34,3%, каталази – на 42,1% $P < 0,001$), а також формуванням вторинного імунодефіцитного стану, що проявляється зниженням Т- і В-лімфоцитів та підвищенням рівня циркулюючих імунних комплексів на 74,0% ($P < 0,001$).

9. У цуценят, спонтанно інвазованих токсокарозом, застосування фенбендазолу та ІмуноГепаверму сприяє нормалізації гематологічних, біохімічних, антиоксидантних та імунологічних показників уже на 7 і 14 добу після лікування. Препарат «ІмуноГепаверм» у цуценят забезпечує більш швидке та стійке відновлення гемопоезу (збільшення кількості еритроцитів на 45,4%, рівня гемоглобіну – на 43,7%, зниження кількості лейкоцитів на 30,8%), нормалізацію протеїнового обміну (підвищення рівня загального протеїну на 11,9%, альбумінів – на 9,4%), зниження активності печінкових трансаміназ (АлАТ – на 35,4%, АсАТ – на 29,7%), пригнічення оксидативного стресу (зниження рівня дієнових кон'югатів на 62,4%, ТБК-активних продуктів – на 40%) та активацію ензимної і неензимної ланок антиоксидантного захисту. Імунокоригувальна дія «ІмуноГепаверму» проявляється підвищенням кількості

T- і B-лімфоцитів на 7,5 і 5,1%, зростанням бактерицидної та лізоцимної активності сироватки крові на 6,7 і 6,3%, активацією фагоцитозу та зниженням рівня циркулюючих імунних комплексів на 37,8%, що вказує про відновлення імунного гомеостазу організму цуценят.

10. Отримані результати науково обґрунтовують доцільність застосування препарату «ІмуноГепаверм» у комплексній терапії токсокарозу у собак як ефективного, безпечного та патогенетично спрямованого засобу. Визначено, що фенбендазол і ІмуноГепаверм виявилися ефективними засобами за спонтанного токсокарозу молодняку собак, екстенсефективність та інтенсефективність яких на 14 добу лікування склали 80,0 та 97,9% і 80,0 та 93,4% відповідно.

ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. Для підвищення ефективності лікування собак за токсокарозу, зменшення проявів інтоксикації та корекції порушень імунної, антиоксидантної систем і обміну речовин рекомендуємо застосовувати комплексний препарат «ІмуноГепаверм» у дозі 250 мг/кг маси тварини один раз на добу протягом трьох діб.

2. Технічні умови України ТУ У 21.2-00492990-001:2025. Препарат «ІмуноГепаверм». Затверджені ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок від 09.10.2025.

3. Матеріали дисертаційної роботи рекомендуємо для використання в освітньому процесі та науково-дослідній роботі здобувачів вищої освіти спеціальності 211 «Ветеринарна медицина», а також у системі післядипломної підготовки лікарів ветеринарної медицини.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Авраменко, Н. В., Погорілий, О. С., & Козій, Н. В. (2005). Ехінацея пурпурова. *Здоров'я тварин і ліки*, 3, 23.
2. Боброва, О. В., Міхановська, Н. Г., Кривонос, К. А., & Воробйов, С. М. Особливості перебігу токсоплазмозу та токсокарозу, їх профілактика в умовах пандемії COVID-19. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*, 3-4, 46-56.
3. Бодня І. П. (2015). Стан процесів адаптації у хворих на токсокароз. *Проблеми військової охорони здоров'я*, 44(2), 19-23
4. Бодня, І. П. (2016). Стан адаптивно-компенсаторних можливостей організму людини при токсокарозі. *Гепатологія*, 4, 19-33
5. Болоховець, Г. С., & Кисличенко, В. С. (2013). Трава розторопші плямистої – перспективне джерело природних сполук. Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія : III Міжнар. наук.практ. конф. : тези доп. X. : Вид-во НФаУ, 49.
6. Васюкова, М. М. (2012). Тактика лікаря щодо діагностики та лікування токсокарозу в дітей (клінічні спостереження). *Сучасна гастроентерологія*, 6, 97-101.
7. Влізло, В. В., Федорук, Р. С., Ратич, І. Б. та ін. (2012). Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник. За ред. В. В. Влізла. Львів: Сполом, 764 с.
8. Гарник, Т. П., Макаруч, М. Ю., Говоруха, Т. М., Решетнік, Є. М., Весельська, Л. П., & Бабан, В. Н. (2009). Співвідношення ліпідів у жовчі щурів при дії препарату розторопші плямистої. *Фітотерапія*, 1, 32-37
9. Глушко, К. Т. (2013). Імунологічні особливості у дітей із хронічною патологією травної системи на фоні токсокарозу. *Медична хімія*, 15(3), 55-58.
10. Гошко, З. О., Василькевич, В. О., & Гошко, О. В. (2011). Особливості виробництва олії з розторопші. *Наукові нотатки*, 31, 85-87.

11. Гунчак, В. М., & Журавльов, О. Ю. (2012). Вплив плодів розторопші плямистої на імунну систему собак при вторинних імунodefіцитах. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького*, 14(2(52)), 58-61.
12. Гунчак, В. М., Журавльов, О. Ю., & Гутий, Б. В. (2010). Вивчення гепатопротекторної дії плодів розторопші плямистої. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 12(3(1)), 44-47.
13. Дахно, І. С., & Дахно, Ю. І. (2010). Екологічна гельмінтологія: навчальний посібник. Суми: Видавництво «Козацький вал».
14. Дахно, І., & Клименко, О. (2008). Дія розчину ехінацеї пурпурової при перентиральному застосуванні. *Вет. медицина України*, 2, 32-35.
15. Дерень, О. В. (2009). Біологічна цінність і використання ехінацеї пурпурової в тваринництві. *Рибогосподарська наука України*, 1, 127-133
16. Дерень, О. В., & Грициняк, І. І. (2010). Вплив ехінацеї пурпурової на вміст Т– і В–лімфоцитів у крові коропів різних генотипів. Актуальні проблеми сучасної біології, тваринництва та ветеринарної медицини : міжнар. наук.-практ. конф., 29 вересня – 1 жовтня 2010 року. Львів, 376-378.
17. Дралова, О. А., Усачова, О. В., & Конакова, О. В. (2017). Кореляційні взаємозв'язки імунологічних та клініко-лабораторних показників пацієнтів із токсокарозою інвазією. *Актуальна інфектологія*, 5(5), 235-238.
18. Дралова, О. А., Усачова, О. В., & Конакова, О. В. (2017). Кореляційні взаємозв'язки імунологічних та клініко-лабораторних показників пацієнтів з токсокарозою інвазією. *Проблеми військової охорони здоров'я*, 49(1), 71-77.
19. Дралова, О. А., Усачова, О. В., Сіліна, Є. А., & Конакова, О. В. (2017). Сучасний погляд на проблему токсокарозою інвазії у дітей (огляд літератури). *Современная педиатрия*, 3, 53-61
20. Дробот, М. В. (2011). Показники крові хворих на неспецифічну катаральну бронхопневмонію телят при застосуванні наноаквахелатів макро- і мікроелементів та ехінацеї. *Науковий вісник Львівського університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*, 13(4(1)), 105–110.

21. Журавльов, О. Ю. (2012). Вплив плодів розторопші плямистої на активність ферментів у сироватці крові собак хворих на токсичну гепатодистрофію. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 14(2(1)), 121-124.
22. Захарчук, О. І. (2020). Стан гуморальної ланки імунітету у дітей хворих на токсокароз. *Український журнал медицини, біології та спорту*, 5(4), 150-154.
23. Захарчук, О. І., & Гараздюк, Г. В. (2014). Проблеми токсокарозу людини й тварин на Буковині. *Ветеринарна медицина України*, 7, 38-39.
24. Зубченко, Т. М., & Тихонов, О. І. (2010). Дослідження з мікробіологічної чистоти лікарських препаратів на основі розторопші плямистої. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, 23(4), 27-30.
25. Канюка, О. І., Гунчак, В. М., Данко, Г. В., & Александрюк, О. Г. (2009). Фармакокінетика і біотрансформація флаволігнанів розторопші плямистої (огляд літератури). *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*, 11(2(41)), 124–127.
26. Кліщ, І. М., Дроговоз, С. М., Коваль, В. М. (2012). Дослідження впливу комбінованих таблеток та субстанції екстракту кореня ехінацеї на показники імунної системи. *Фармацевтичний часопис*, 2, 112–116.
27. Колесник, М. Д., Семенов, С. О., & Баньковська, І. Б. (2017). Особливості хімічного складу розторопші плямистої. *Вісник Полтавської державної академії*, 1, 93-95.
28. Компанієць, К. М., & Іванова, Л. М. (2014). Ефективність застосування препаратів розторопші плямистої в лікуванні хворих на хронічний некалькульозний холецистит у сполученні з ішемічною хворобою серця. *Фітотерапія*, 4, 15-17.
29. Кориляк, М. З. (2013). Фітотерапевтичні властивості розторопші плямистої та її використання в годівлі тварин. *Рибогосподарська наука України*, 4, 97-108.

30. Кориляк, М. З., Віщур, О. І., & Грициняк, І. І. (2019). Вплив розторопші плямистої (*Silybum marianum*) на стан Т-і В-клітинного імунітету та природну резистентність дволіток коропа. *Рибогосподарська наука України*, 3, 89-100. <https://doi.org/10.15407/fsu2019.03.089>
31. Коцюмбас, І. Я. та ін. (2013). Клінічні дослідження ветеринарних препаратів та кормових добавок. Львів : ТОВ Видавничий дім «САМ», 252 с.
32. Коцюмбас, І. Я., Малик, О. Г., & Патерега, І. П. (2006). Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів. За ред. І. Я. Коцюмбаса. Львів: Тріада плюс, 360 с.
33. Крепкова, Л. В., Шкаренков, А. А., & Сокольская, Т. А. (2008). Експериментальне та клінічне вивчення фітопрепаратів з розторопші плямистої. *Питання біологічної, медичної та фармацевтичної хімії*, 4, 36.
34. Курило, В., & Кондратюк, С. (2016). Розторопша плямиста у гуманній і ветеринарній медицині. *Тваринництво України*, 1-2, 38-40.
35. Левченко, В. І., Влізло, В. В., Кондрахін, І. П. та ін. (2002). Ветеринарна клінічна біохімія. Біла Церква: БДАУ. 399 с. ISBN 9667417409
36. Літвінова, Н. В., Філоненко-Патрушева, М. А., & Французова, С. Б. (2001). Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації. Під ред. О. В. Стефанова. К.: Авіценна, 527 с.
37. Лушпа, В. І. (2021). Розторопша плямиста в офіційній та народній медицині. *Фітотерапія в Україні*, 4, 38.
38. Мазур, В. О., Хфрук, І. Д., & Козак, Т. І. (2012). Розторопша плямиста — *Silybum marianum* (L) Gaert. *Вісник Львівського національного аграрного університету*, 6, 86-93.
39. Моїсєєва, Н. В., Капустянська, А. А., Вахненко, А. В., Рум'янцева, М. О., & Кулик, Л. Г. (2017). Токсокароз – сучасні аспекти проблеми. *Актуальні проблеми сучасної медицини*, 17(4(1)), 272-277.
40. Мельничук, В. В., & Юськів, І. Д. (2019). Патент на корисну модель № 135972. Україна. Спосіб виявлення яєць нематод у пробах ґрунту.

41. Омельченко, П. С., & Гладух, Є. В. (2014). Густий екстракт ехінацеї пурпурової коренів—джерело лікарських препаратів. Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : матеріали IV Міжнар. наук.–практ. конф., 16–17 жовт. 2014 р. Х. : Вид–во НФаУ, С. 220.

42. Опалинський, Ю. А., & Віщур, О. І. (2016). Ефективність застосування розторопші плямистої (*Silybum marianum*) для коректування інтенсивності окисних процесів у коропа за умов навантаження свинцем. *Рибогосподарська наука України*, 3, 99-110. <https://doi.org/10.15407/fsu2016.03.099>

43. Погорелова, Г. М. (2023). Моніторингові дослідження поширення токсокарозу собак у місті Полтава. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія : Ветеринарні науки*, 25(109), 79-83.

44. Погорелова, Г. М. (2024). Біохімічні показники сироватки крові собак за токсокарозою інвазії. *Scientific Progress & Innovations*, 27(2), 133–137.

45. Погорелова, Г. М., & Михайлютенко, С. М. (2023). Інформативність рентгенологічних досліджень за токсокарозою інвазії собак. *Scientific Progress & Innovations*, 26(4), 121–125.

46. Погоріла, Н. Ф., Меньшова, В. О., & Брайон, О. В. (1997). Лектини — біологічно активні речовини ехінацеї пурпурової. *Фармацевтичний журнал*, 4, 80-83.

47. Прийма, О. Б. (2010). Особливості поширення токсокарозу собак за їх віковою динамікою. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 12(2(1)), 254-257

48. Прийма, О. Б. (2010). Поширення та сезонна динаміка токсокарозу собак різних порід у львівській області. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 12(3(1)), 182-185.

49. Прокопів, О. В., & Сегедій, Л. І. (2020). Сучасні аспекти проблеми токсокарозу. *Інфекційні хвороби*, 4, 12-17.

50. Садова, О. М. (1995). Особливості імунорегуючого впливу ехінацеї пурпурової при гострій імунотоксичній патології : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.05 “Фармакологія”. Львів, 20 с.

51. Саїд, В. С., Стибель, В. В., Гутий, Б. В., Прийма, О. Б., & Мазур, І. Я. (2020). Протеїнсинтезувальна функція та функціональний стан печінки собак за експериментального токсокарозу. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія : Ветеринарні науки*, 22(98), 132-137/

52. Саїд, В., Стибель, В. В., Гутий, Б. В., & Прийма, О. Б. (2018). Вплив токсокарозної інвазії на морфологічні показники крові собак. *Біологія тварин*, 20(3), 160.

53. Саїд, В., Стибель, В. В., Гутий, Б. В., & Прийма, О. Б. (2018). Сучасний погляд на проблему токсокарозу у собак. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія : Ветеринарні науки*, 20(83), 411-416.

54. Саїд, В., Стибель, В. В., Гутий, Б. В., & Прийма, О. Б. (2020). Система антиоксидантного захисту організму собак в умовах експериментального токсокарозу. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*, 3, 233-240.

55. Свіржевська, Є. Л. (2011). Етіотропна та патогенетична терапія мисливських собак за ларвального токсокарозу. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 13(4(1)), 375-381.

56. Свіржевська, Є. Л. (2013). Патогенез і лікування цуценят за токсокарозної інвазії. *Ветеринарна медицина України*, 1, 24-27.

57. Солопова, Х. Я., & Віщур, О. І. (2018). Вплив препарату «Флюомек» і його комплексу з насінням розторопші плямистої на вміст загального білка та співвідношення окремих його фракцій у коропів, уражених аеромонозом. *Молоді вчені у вирішенні актуальних проблем біології, тваринництва та ветеринарної*

медицини : матеріали XVII Всеукр. наук.-практ. конф. (м. Львів, 6–7 груд. 2018 р.). Львів, 137.

58. Солопова, Х. Я., Віщур, О. І., & Соловодзінська, І. Є. (2020). Вплив препарату «Флюмек» і його комплексу з насінням розторопші на систему антиоксидантного захисту у коропів, уражених аеромонозом. *Збірник матеріалів II Міжнародної науково-практичної конференції "Сучасні проблеми раціонального використання водних біоресурсів"* (м. Київ, 27-29 жовтня 2020 р.). Київ, 109-111.

59. Стець, Г. В., & Волошина, Н. О. (2019). Екологічні аспекти існування осередків токсокарозу на території міста Києва. *Наукові доповіді Національного університету біоресурсів і природокористування України*, 1. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nd_2019_1_8

60. Стибель, В. В., & Прийма, О. Б. (2010). Вплив токсокарозої інвазії на частоту виявлення мікроядер в еритроцитах білих нелінійних щурів у мікроядерному тесті. *Ветеринарна медицина*, 93, 373-377.

61. Стибель, В. В., Гутий, Б. В., & Саїд, В. С. (2021). Вплив фенбенсилу та фенбендазолу на інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів у крові собак за експериментального токсокарозу *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія : Ветеринарні науки*, 23(101), 107-112.

62. Стибель, В. В., Гутий, Б. В., Гуфрій, Д. Ф., Слівінська, Л. Г., Кушнір, І. М., Кушнір, В. І., Прийма, О. Б., Саїд, В. С., & Гута, З. А. (2021). Вплив фенбенсилу та фенбендазолу на морфологічні показники крові собак, за експериментального інвазування збудником токсокарозу. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія : Ветеринарні науки*, 23(104), 148-155.

63. Стибель, В. В., Гутий, Б. В., Саїд, В. С., & Курилас, Л. В. (2020). Технічні умови України ТУ У 21.2-00492990-027:2020. Препарат «Фенбенсил». Затверджені ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок від 10.03.2020.

64. Стибель, В., & Токар, І. (2025). Сучасний погляд на проблему токсокарознаї інвазії у собак. Матеріали науково-практичної онлайн конференції «Безпечність та якість харчових продуктів у концепції «Єдине здоров'я» (м. Львів, 1–2 червня 2023 р.). Львів, 100-102. <https://doi.org/10.32718/konf.1-2.06.2023>

65. Сторчило О. В. (2014). Реалізація радіопротекторного ефекту розторопші плямистої у нащадків двох поколінь від опромінених щурів. *Медицина хімія*, 16(3), 111-114.

66. Тарасюк, В. А. (2013). Економічна оцінка вирощування розторопші плямистої в умовах Західного Лісостепу. *Вісник аграрної науки*, 6, 73-75.

67. Токар, І. В., Стибель В. В., Гутий Б. В., Курилас, Л. В. (2025). Технічні умови України ТУ У 21.2-00492990-001:2025. Препарат «ІмуноГепаВерм». Затверджені ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок від 09.10.2025.

68. Усачова, О. В., & Дралова, О. А. (2012). Аналіз особливостей епідемічного процесу токсокарозу в Запорізькій області в 2007-2009 роках. *Запорожский медицинский журнал*, 2, 62-65.

69. Усачова, О. В., Дралова, О. А., Конакова, О. В., & Бондарева, В. В. (2013). Вісцеральний токсокароз: особливості клінічного перебігу (клінічний випадок). *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*, 22(3), 304-309.

70. Харів, І. І. (2013). Показники клітинного імунітету індиків, уражених асоціативною еймеріозо-гістомонозною інвазією та лікованих бровітакокцидом сукупно з плодами розторопші плямистої. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*, (1), 110–112. <https://doi.org/10.31210/visnyk2013.01.29>

71. Харів, І. І. (2013). Вплив бровітакокциду та плодів розторопші плямистої на активацію клітинного, гуморального та неспецифічного ланок імунної системи інтактних індиків. *Ветеринарна біотехнологія*, 22, 641-648.

72. Харів, І. І., & Павлів, О. В. (2010). Вплив плодів розторопші плямистої на показники неспецифічної резистентності

оранізму індиків. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 12(3(1)), 292-295.

73. Хоміна, В. Я., & Недільська, У. І. (2011). Показники продуктивності рослин розторопші плямистої (*Silibum marianum* L.) залежно від застосування біологічно активних препаратів за різних способів сівби. *Агробіологія*, 6, 90-95.

74. Чекман, І. (2001). Клініко-фармакологічні властивості ехінацеї. *Ліки України*, 3, 25-26.

75. Чокан В. І., Захарчук, О. І., & Кривчанська, М. І. (2018). Токсокароз: клініко-лабораторні прояви та протиепідемічні заходи профілактики. *Молодий вчений*, 9(1), 159-164.

76. Яковлева, Н. Ю., Войтенко, Г. М., & Ласиця, О. І. (1996). Фармакологічні властивості препаратів ехінацеї в експерименті та клініці. *Ліки*, 2, 118-123.

77. Abadilla, M. E. G., & Paller, V. G. V. (2022). Toxocara canis prevalence in soil, dog stool, and human serum samples from a rural village in Los Baños, Laguna, Philippines. *Journal of parasitic diseases : official organ of the Indian Society for Parasitology*, 46(3), 889–895. <https://doi.org/10.1007/s12639-022-01507-0>

78. Abdel-Wahhab, K. G., Elqattan, G. M., El-Sahra, D. G., Hassan, L. K., Sayed, R. S., & Manna, F. A. (2024). Immuno-antioxidative reno-modulatory effectiveness of Echinacea purpurea extract against bifenthrin-induced renal poisoning. *Scientific reports*, 14(1), 5892. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-56494-4>

79. Adebimpe Ojo, C., Dziadek, K., Sadowska, U., Skoczylas, J., & Kopec, A. (2024). Analytical Assessment of the Antioxidant Properties of the Coneflower (*Echinacea purpurea* L. Moench) Grown with Various Mulch Materials. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 29(5), 971. <https://doi.org/10.3390/molecules29050971>

80. Ahmadi F. (2024). Phytochemistry, Mechanisms, and Preclinical Studies of Echinacea Extracts in Modulating Immune Responses to Bacterial and Viral Infections: A Comprehensive Review. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 13(10), 947. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13100947>

81. Akhtar, M. T., Saadia, M., & Irfan, M. I. (2026). *Silybum marianum* extract as a next-generation multifunctional therapeutic: potent antioxidant, antidiabetic, antimicrobial, anti-inflammatory, and anti-biofilm activities validated by phytochemical profiling and molecular docking. *3 Biotech*, 16(1), 26. <https://doi.org/10.1007/s13205-025-04636-4>
82. Akkus, G. N., & Yildiz, K. (2024). Extracellular traps development in canine neutrophils induced by infective stage *Toxocara canis* larvae. *Veterinary parasitology*, 328, 110186. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2024.110186>
83. Aldayel M. F. (2023). Potential antibacterial and antioxidant inhibitory activities of *Silybum marianum* mediated biosynthesised He-Ne laser. *Saudi journal of biological sciences*, 30(11), 103795. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2023.103795>
84. Amoah, L. A. O., Oppong, M., Amoah, S. K., & Bimi, L. (2023). Toxocariasis in Ghanaian neighbourhoods: a need for action. *Science in One Health*, 2, 100018. <https://doi.org/10.1016/j.soh.2023.100018>
85. Antonopoulos, A., Giannelli, A., Morgan, E. R., & Charlier, J. (2025). Development of a Dynamic Stochastic Compartmental Model of Zoonotic Toxocariasis Transmission. *Zoonoses and public health*, 72(5), 465–477. <https://doi.org/10.1111/zph.13226>
86. Asghari, A., Jalili, S., & Azadi, N. (2024). First Sero-Molecular Diagnosis of *Toxoplasma gondii* and *Toxocara* spp. Infections in the Police Dogs and Their Trainers in Iran. *Acta parasitologica*, 69(3), 1724–1728. <https://doi.org/10.1007/s11686-024-00904-0>
87. Ashique, S., Mohanto, S., Kumar, N., Nag, S., Mishra, A., Biswas, A., Rihan, M., Srivastava, S., Bhowmick, M., & Taghizadeh-Hesary, F. (2024). Unlocking the possibilities of therapeutic potential of silymarin and silibinin against neurodegenerative Diseases-A mechanistic overview. *European journal of pharmacology*, 981, 176906. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176906>
88. Avila, H. G., Risso, M. G., Ruybal, P., Repetto, S. A., Butti, M. J., Trangoni, M. D., Grune Löffler, S., Pérez, V. M., & Periago, M. V. (2021). Development of a low-cost copro-LAMP assay for simultaneous copro-detection of

Toxocara canis and *Toxocara cati*. *Parasitology*, 148(7), 819–826.
<https://doi.org/10.1017/S0031182021000342>

89. Awad, A., Fahim, H., El-Shhat, A. E., Mahrose, K., & Shazly, S. (2021). Dietary Echinacea purpurea administration enhanced egg laying performance, serum lipid profile, antioxidant status and semen quality in duck breeders during summer season. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 105(4), 757–765.
<https://doi.org/10.1111/jpn.13488>

90. Awla, N. J., Naqishbandi, A. M., & Baqi, Y. (2023). Preventive and Therapeutic Effects of *Silybum marianum* Seed Extract Rich in Silydianin and Silychristin in a Rat Model of Metabolic Syndrome. *ACS pharmacology & translational science*, 6(11), 1715–1723. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.3c00171>

91. Balčiūnaitė-Murzienė, G., Miknienė, Z., Ragažinskienė, O., Juodžiukynienė, N., Savickas, A., Savickienė, N., & Pangonytė, D. (2021). Echinacea purpurea L. (Moench) Hemagglutinin Effect on Immune Response In Vivo. *Plants (Basel, Switzerland)*, 10(5), 936. <https://doi.org/10.3390/plants10050936>

92. Balouei, F., Stefanon, B., Martello, E., Atuahene, D., Sandri, M., & Meineri, G. (2024). Supplementation with *Silybum marianum* Extract, Synbiotics, Omega-3 Fatty Acids, Vitamins, and Minerals: Impact on Biochemical Markers and Fecal Microbiome in Overweight Dogs. *Animals : an open access journal from MDPI*, 14(4), 579. <https://doi.org/10.3390/ani14040579>

93. Bax, C. E., Chakka, S., Concha, J. S. S., Zeidi, M., & Werth, V. P. (2021). The effects of immunostimulatory herbal supplements on autoimmune skin diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 84(4), 1051–1058.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.037>

94. Bellavite, P., Fazio, S., & Affuso, F. (2023). A Descriptive Review of the Action Mechanisms of Berberine, Quercetin and Silymarin on Insulin Resistance/Hyperinsulinemia and Cardiovascular Prevention. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 28(11), 4491. <https://doi.org/10.3390/molecules28114491>

95. Bencze-Nagy, J., Strifler, P., Horváth, B., Such, N., Farkas, V., Dubleczy, K., & Pál, L. (2023). Effects of Dietary Milk Thistle (*Silybum marianum*)

Supplementation in Ducks Fed Mycotoxin-Contaminated Diets. *Veterinary sciences*, 10(2), 100. <https://doi.org/10.3390/vetsci10020100>

96. Bendowski, W., Michalczyk, M., Jóźwik, A., Kareem, K. Y., Łozicki, A., Karwacki, J., & Bień, D. (2022). Using Milk Thistle (*Silybum marianum*) Extract to Improve the Welfare, Growth Performance and Meat Quality of Broiler Chicken. *Animals : an open access journal from MDPI*, 12(9), 1085. <https://doi.org/10.3390/ani12091085>

97. Biała, M., Nieleńczuk, J., Chodorowska, A., & Szetela, B. (2024). Challenges in Toxocariasis Diagnosis: From Pericarditis, through Hepatic Tumor, to the Detection of Brain Aneurysms: Case Report. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 13(3), 254. <https://doi.org/10.3390/pathogens13030254>

98. Bjørklund, G., Cruz-Martins, N., Goh, B. H., Mykhailenko, O., Lysiuk, R., Shanaida, M., Lenchyk, L., Upyr, T., Rusu, M. E., Pryshlyak, A., Shanaida, V., & Chirumbolo, S. (2024). Medicinal Plant-derived Phytochemicals in Detoxification. *Current pharmaceutical design*, 30(13), 988–1015. <https://doi.org/10.2174/1381612829666230809094242>

99. Bjørklund, G., Storchylo, O., Butnariu, M., Dadar, M., & Chirumbolo, S. (2025). Milk Thistle (*Silybum marianum*): Potential Role in Cancer Prevention. *Current medicinal chemistry*, 32(39), 8895–8912. <https://doi.org/10.2174/0109298673371391250415105506>

100. Bonilla-Aldana, D. K., Morales-Garcia, L. V., Ulloque Badaracco, J. R., Mosquera-Rojas, M. D., Alarcón-Braga, E. A., Hernandez-Bustamante, E. A., Al-Kassab-Córdova, A., Benites-Zapata, V. A., Rodriguez-Morales, A. J., & Delgado, O. (2023). Prevalence of Toxocara eggs in Latin American parks: a systematic review and meta-analysis. *Le infezioni in medicina*, 31(3), 329–349. <https://doi.org/10.53854/liim-3103-7>

101. Boukazoula, F., & Ayari, D. (2022). Effect of milk thistle (*Silybum marianum*) supplementation on the serum levels of oxidative stress markers in male half marathon athletes. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and*

<https://doi.org/10.1080/1354750X.2022.2056921>

102. 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. <https://doi.org/10.3390/plants11091244>

103. Calderon Martinez, E., Herrera, D., Mogan, S., Hameed, Z., Jangda, A. A., Khan, T. J., Mroke, P., Sajid, S., Shah, Y. R., & Baig, I. (2023). Impact of Silymarin Supplements on Liver Enzyme Levels: A Systematic Review. *Cureus*, 15(10), e47608. <https://doi.org/10.7759/cureus.47608>

104. Charles, S., Wiseman, S., Wang, X., Savadelis, M. D., Reinemeyer, C. R., Bouzaidi Cheikhi, I., Rautenbach, C., & Young, L. (2025). Efficacy of a novel chewable tablet (Credelio Quattro™) containing lotilaner, moxidectin, praziquantel, and pyrantel against *Toxocara canis* and *Toxascaris leonina* infections in dogs. *Parasites & vectors*, 18(1), 356. <https://doi.org/10.1186/s13071-025-06968-9>

105. Ciganović, P., Jakupović, L., Momchev, P., Nižić Nodilo, L., Hafner, A., & Zovko Končić, M. (2023). Extraction Optimization, Antioxidant, Cosmeceutical and Wound Healing Potential of Echinacea purpurea Glycerolic Extracts. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 28(3), 1177. <https://doi.org/10.3390/molecules28031177>

106. Cingi, C., Bayar Muluk, N., Tezol, A., & Çukurova, I. (2023). Efficacy of traditional herbal formulas on human immunity. *European review for medical and pharmacological sciences*, 27(4 Suppl), 27–40. https://doi.org/10.26355/eurrev_202306_32743

107. Conde, M. D. P., Portugaliza, H. P., & Lañada, E. B. (2022). Prevalence of *Toxocara canis* infection in dogs and *Toxocara* egg environmental contamination in Baybay City, Leyte, Philippines. *Journal of parasitic diseases : official organ of the Indian Society for Parasitology*, 46(4), 1021–1027. <https://doi.org/10.1007/s12639-022-01525-y>

108. Crawford, C., Brown, L. L., Costello, R. B., & Deuster, P. A. (2022). Select Dietary Supplement Ingredients for Preserving and Protecting the Immune

System in Healthy Individuals: A Systematic Review. *Nutrients*, 14(21), 4604. <https://doi.org/10.3390/nu14214604>

109. Dang, X., Cho, S., & Kim, I. H. (2022). *Silybum marianum* seed extract supplementation positively affects the body weight of weaned piglets by improving voluntary feed intake. *Journal of animal science and technology*, 64(4), 696–706. <https://doi.org/10.5187/jast.2022.e39>

110. De Marco, A., Luongo, G., Di Marino, C., De Tommaso, G., Di Fabio, G., & Zarrelli, A. (2021). Silymarin from *Silybum marianum* by Naviglio's extractor: a new and very efficient approach. *Natural product research*, 35(15), 2621–2627. <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1687474>

111. Dhande, D., Dhok, A., Anjankar, A., & Nagpure, S. (2024). Silymarin as an Antioxidant Therapy in Chronic Liver Diseases: A Comprehensive Review. *Cureus*, 16(8), e67083. <https://doi.org/10.7759/cureus.67083>

112. Dockalova, H., Baholet, D., Batik, A., Zeman, L., & Horky, P. (2022). Effect of Milk Thistle (*Silybum marianum*) Seed Cakes by Horses Subjected to Physical Exertion. *Journal of equine veterinary science*, 113, 103937. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2022.103937>

113. Dockalova, H., Zeman, L., Baholet, D., Batik, A., Skalickova, S., & Horky, P. (2021). Dose Effect of Milk Thistle (*Silybum marianum*) Seed Cakes on the Digestibility of Nutrients, Flavonolignans and the Individual Components of the Silymarin Complex in Horses. *Animals : an open access journal from MDPI*, 11(6), 1687. <https://doi.org/10.3390/ani11061687>

114. Docu Axelerad, A., Stroe, A. Z., Gogu, A. E., Pusztai, A., Jianu, D. C., Daniel, D., & Docu Axelerad, D. (2021). Clinical spectrum of symptoms in cerebral Toxocariasis (Review). *Experimental and therapeutic medicine*, 21(5), 521. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9953>

115. Doostkam, A., Fathalipour, M., Anbardar, M. H., Purkhosrow, A., & Mirkhani, H. (2022). Therapeutic Effects of Milk Thistle (*Silybum marianum* L.) and Artichoke (*Cynara scolymus* L.) on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Type 2

Diabetic Rats. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*, 2022, 2868904. <https://doi.org/10.1155/2022/2868904>

116. Dosoky, N. S., Kirpotina, L. N., Schepetkin, I. A., Khlebnikov, A. I., Lisonbee, B. L., Black, J. L., Woolf, H., Thurgood, T. L., Graf, B. L., Satyal, P., & Quinn, M. T. (2023). Volatile Composition, Antimicrobial Activity, and In Vitro Innate Immunomodulatory Activity of *Echinacea purpurea* (L.) Moench Essential Oils. *Molecules* (Basel, Switzerland), 28(21), 7330. <https://doi.org/10.3390/molecules28217330>

117. Dumludag, B., Derici, M. K., Sutcuoglu, O., Ogut, B., Pasaoglu, O. T., Gonul, I. I., & Derici, U. (2022). Role of silymarin (*Silybum marianum*) in the prevention of colistin-induced acute nephrotoxicity in rats. *Drug and chemical toxicology*, 45(2), 568–575. <https://doi.org/10.1080/01480545.2020.1733003>

118. Dwivedi, P. S. R., Patil, V. S., Khanal, P., Bhandare, V. V., Gurav, S., Harish, D. R., Patil, B. M., & Roy, S. (2022). System biology-based investigation of Silymarin to trace hepatoprotective effect. *Computers in biology and medicine*, 142, 105223. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2022.105223>

119. Echinacea. (2024). In Drugs and Lactation Database (LactMed®). National Institute of Child Health and Human Development. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30000869>

120. 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. <https://doi.org/10.1016/j.job.2021.12.005>

121. El Meski, N., El Ayoubi, L. W., Hassani, S., Bidikian, N., Zakhour, J., Bou Khalil, J., Kanafani, Z. A., & Kanj, S. S. (2025). Clinical Spectrum of Toxocariasis: A Retrospective Study From a Tertiary Care Center in Lebanon. *Future microbiology*, 20(5), 419–427. <https://doi.org/10.1080/17460913.2025.2477919>

122. 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. <https://doi.org/10.1007/s11356-024-32763-7>

123. El-Garhy, O., Soudy, F. A., Alharbi, Y. M., Alshanbari, F. A., Almujaaydil, M. S., Alhomaïd, R. M., Ahmed-Farid, O. A., Mohamed, S. A., El-Garhy, H. A. S., Barakat, H., & El Nagar, A. G. (2022). Dietary Supplementation of *Silybum marianum* Seeds Improved Growth Performance and Upregulated Associated Gene Expression of Muscovy Ducklings (*Cairina moschata*). *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 11(11), 2300. <https://doi.org/10.3390/antiox11112300>

124. Elmahy, R. A., & Radwan, N. A. (2025). In vitro Evaluation of the Nematicidal Efficacy of Quercetin on Adult *Toxocara canis*. *Acta parasitologica*, 70(3), 96. <https://doi.org/10.1007/s11686-025-01026-x>

125. Emadi, S. A., Ghasemzadeh Rahbardar, M., Mehri, S., & Hosseinzadeh, H. (2022). A review of therapeutic potentials of milk thistle (*Silybum marianum* L.) and its main constituent, silymarin, on cancer, and their related patents. *Iranian journal of basic medical sciences*, 25(10), 1166–1176. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2022.63200.13961>

126. Fedorovych, O., Saiuk, B., Gutyj, B., Drach, M., Martyshuk, T., Kravets, S., Boiko, A., Vus, U., Vozna, O., Leskiv, K., & Momut, V. (2024). Antioxidant status of one-year-old carp infected with *Eudiplozoon nipponicum* and the effects of corrective factors. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Agricultural Sciences*, 26(101), 258-263. <https://doi.org/10.32718/nvlvet-a10140>

127. Filipe, P.M. (1997). [Effect of silibinin on oxidative damage of blood constituents. CR. Seances. Soc. Biol. Fil., 191, 821–835](#)

128. Gao, J., Zou, Y., Wu, X. J., Xu, Y., Zhu, X. Q., & Zheng, W. B. (2022). Differential miRNA expression profiles in the bone marrow of Beagle dogs at different stages of *Toxocara canis* infection. *BMC genomics*, 23(1), 847. <https://doi.org/10.1186/s12864-022-09081-8>

129. Ghafouri, S. A., Ghaniei, A., Tamannaie, A. E. T., Sadr, S., Charbgo, A., Ghiassi, S., & Abuali, M. (2023). Evaluation of therapeutic effects of an herbal mixture (Echinacea purpurea and Glycyrrhiza glabra) for treatment of clinical coccidiosis in broilers. *Veterinary medicine and science*, 9(2), 829–836.

<https://doi.org/10.1002/vms3.971>

130. Ghahfarrokhi, S. H., Heidari-Soureshjani, S., Sherwin, C. M. T., & Azadegan-Dehkordi, Z. (2024). Efficacy and Mechanisms of *Silybum Marianum*, Silymarin, and Silibinin on Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis Symptoms: A Systematic Review. *Current rheumatology reviews*, 20(4), 414–425.

<https://doi.org/10.2174/0115733971266397231122080247>

131. 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.

<https://doi.org/10.3390/ani13030330>

132. Gutyj, B. V., Varkholiak, I. S., Verveha, B. M., Martyshuk, T. V., & Leskiv, K. Y. (2023). The antioxidant protection system state of rats under experimental doxorubicin intoxication and the effects of correcting factors. *Medical and Clinical Chemistry*, (1), 34–41. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i1.13714>

133. 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 “Butaselmevit” 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. <https://doi.org/10.32718/nvlvet11431>

134. Gutyj, B., Hariv, I., Gunchak, V., Sobolta, A., Prijma, O., & Iesina, E. (2018). The influence of «Amprolinsile» and brovitacoccide on the activity of blood serum enzymes by the eumeriosic invasion. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary*

Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 20(83), 51-55.
<https://doi.org/10.15421/nvlvet8310>

135. Gutyj, B., Kulyaba, O., Prijma, O., Sobolta, A., Padovskyi, A., Svarchevskyi, 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.
<https://doi.org/10.32718/nvlvet11428>

136. Gutyj, B., Petryshak, R., Mylostyvyi, R., Popadiuk, S., Petryshak, O., Martyshuk, T., Khalak, V., Oseredchuk, R., Pryimych, V., & NaumyukO. (2023). The influence of the feed additive “Sylimevit” on the antioxidant protection of the body of dogs. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Agricultural Sciences*, 25(98), 118-124. <https://doi.org/10.32718/nvlvet-a9820>

137. Guz, L., Oniszczyk, T., Puk, K., Oniszczyk, A., & Pastuszka, A. (2025). Effects of dietary administration of *Echinacea purpurea* on growth indices and haematological indices in common carp (*Cyprinus carpio*). *Polish journal of veterinary sciences*, 28(1), 133–142. <https://doi.org/10.24425/pjvs.2025.154021>

138. Haleche, I., Guilane, A., Boutellis, A., Medrouh, B., Saidi, F., Kernif, T., & Ziam, H. (2024). Microscopic and molecular prevalence and associated risk factors with *Toxocara* and *Blastocystis* infection in dogs and cats in Mitidja, Algeria. *Parasitology research*, 123(5), 216. <https://doi.org/10.1007/s00436-024-08240-y>

139. Hammad, W., Sweidan, N., & Zarqa, M. A. (2024). A new flavonolignan from milk thistle (*Silybum marianum*). *Journal of Asian natural products research*, 26(6), 739–746. <https://doi.org/10.1080/10286020.2024.2313535>

140. Hanafi, A., Safa, K. D., & Rezazadeh, S. (2023). Neural Network-based Optimization of *Silybum Marianum* Extract-loaded Chitosan Particles: Modeling, Preparation and Antioxidant Evaluation. *Current computer-aided drug design*, 19(1), 2–12. <https://doi.org/10.2174/1573409918666221010101036>

141. Hariyanti, T., Margiana, R., Al-Gazally, M. E., Patra, I., Lateef Al-Awsi, G. R., Hameed, N., Kayumova, D., Ansari, M. J., Torres-Criollo, L. M., Mustafa, Y.

F., Abedi-Firouzjah, R., & Farhood, B. (2023). The Protective Effects of Silymarin on the Reproductive Toxicity: A Comprehensive Review. *Current medicinal chemistry*, 30(39), 4421–4449. <https://doi.org/10.2174/0929867330666230130115332>

142. Henke, K., Ntovas, S., Xourgia, E., Exadaktylos, A. K., Klukowska-Rötzler, J., & Ziaka, M. (2023). Who Let the Dogs Out? Unmasking the Neglected: A Semi-Systematic Review on the Enduring Impact of Toxocariasis, a Prevalent Zoonotic Infection. *International journal of environmental research and public health*, 20(21), 6972. <https://doi.org/10.3390/ijerph20216972>

143. Hojati, M., Naderi, R., Edalat, M., & Pourghasemi, H. R. (2025). Modelling key ecological factors influencing the distribution and content of silymarin antioxidant in *Silybum marianum* L. *PloS one*, 20(7), e0322442. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0322442>

144. Hon, L. S. G., Calvani, N. E. D., Ma, G., Ward, M. P., & Šlapeta, J. (2022). Low exposure of urban dogs in metropolitan Sydney, Australia to *Toxocara canis* demonstrated by ELISA using *T. canis* excretory-secretory (E/S) larval antigens. *Veterinary parasitology*, 302, 109663. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2022.109663>

145. Huynh, T. M., Tran, K. Q. L., Dinh, T. H., Vo, M. M., Pham, T. Q., & Vo, T. D. (2024). Atypical *Toxocara canis*-Induced Hepatic Visceral Larva Migrans: Diagnostic Challenges and Literature Review. *The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi*, 83(6), 247–252. <https://doi.org/10.4166/kjg.2024.051>

146. Iqbal, T., Aslam, T., Zulfiqar, S., Faisal, N., Rehman, A. U., Aslam, S., & Rehman, R. (2025). Exploring *Silybum marianum* L. seeds from Pakistan for its antibacterial, antioxidant, antidiabetic activities, and phytochemical analysis. *Natural product research*, 1–7. *Advance online publication*. <https://doi.org/10.1080/14786419.2025.2475506>

147. Jaffar, H. M., Al-Asmari, F., Khan, F. A., Rahim, M. A., & Zongo, E. (2024). Silymarin: Unveiling its pharmacological spectrum and therapeutic potential in liver diseases-A comprehensive narrative review. *Food science & nutrition*, 12(5), 3097–3111. <https://doi.org/10.1002/fsn3.4010>

148. Jaramillo-Hernández, D. A., Salazar Garcés, L. F., Pacheco, L. G. C., Pinheiro, C. S., & Alcantara-Neves, N. M. (2022). Protective response mediated by immunization with recombinant proteins in a murine model of toxocariasis and canine infection by *Toxocara canis*. *Vaccine*, 40(6), 912–923. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.12.052>
149. Jeong, J. S., Kim, J. W., Kim, J. H., Chung, E. H., Lee, D. R., Choi, B. K., Ko, J. W., & Kim, T. W. (2024). Oral toxicity and genotoxicity assessment of standardized *Echinacea purpurea* (L.) extract and the pharmacokinetic profile of its active ingredient chicoric acid. *Toxicological research*, 40(3), 457–472. <https://doi.org/10.1007/s43188-024-00238-z>
150. Jesudoss Chelladurai, J. R. J., Jones, D. E., & Brewer, M. T. (2021). Characterization of a P-glycoprotein drug transporter from *Toxocara canis* with a novel pharmacological profile. *International journal for parasitology. Drugs and drug resistance*, 17, 191–203. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2021.10.002>
151. Jiang, G., Sun, C., Wang, X., Mei, J., Li, C., Zhan, H., Liao, Y., Zhu, Y., & Mao, J. (2022). Hepatoprotective mechanism of *Silybum marianum* on nonalcoholic fatty liver disease based on network pharmacology and experimental verification. *Bioengineered*, 13(3), 5216–5235. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2037374>
152. Jiang, W., Zhu, H., Xu, W., Liu, C., Hu, B., Guo, Y., Cheng, Y., & Qian, H. (2021). *Echinacea purpurea* polysaccharide prepared by fractional precipitation prevents alcoholic liver injury in mice by protecting the intestinal barrier and regulating liver-related pathways. *International journal of biological macromolecules*, 187, 143–156. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.07.095>
153. Karbab, A., Sweidan, N., Shakya, A. K., Abu Zarqa, M., Charef, N., Hammad, W., & Mubarak, M. S. (2025). GC-MS analysis, anti-inflammatory, anti-coagulant, and antioxidant activities of *Silybum marianum* extracts. *Zeitschrift fur Naturforschung. C, Journal of biosciences*, 10.1515/znc-2025-0160. Advance online publication. <https://doi.org/10.1515/znc-2025-0160>
154. Karhib, M. M., El-Sayed, R. A., Ghanem, N. F., & El-Demerdash, F. M. (2022). Nephroprotective role of *Echinacea purpurea* against potassium dichromate-

induced oxidative stress, inflammation, and apoptosis in rats. *Environmental toxicology*, 37(9), 2324–2334. <https://doi.org/10.1002/tox.23599>

155. Khariv, I., Gutyj, B., Hunchak, V., Slobodyuk, N., Vynyarska, A., Sobolta, A., Todoriuk, V., & Seniv, R. (2017). The influence of brovitatoxide in conjunction with milk thistle fruits on the immune system of turkeys for eimeriozic invasion. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 19(73), 163-168. <https://doi.org/10.15421/nvlvet7334>

156. 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. <https://doi.org/10.1002/vms3.641>

157. Kolev, E., Mircheva, L., Edwards, M. R., Johnston, S. L., Kalinov, K., Stange, R., Gancitano, G., Berghe, W. V., & Kreft, S. (2022). Echinacea Purpurea For the Long-Term Prevention of Viral Respiratory Tract Infections During Covid-19 Pandemic: A Randomized, Open, Controlled, Exploratory Clinical Study. *Frontiers in pharmacology*, 13, 856410. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.856410>

158. Kouki, A., Marrouchi, R., Souli, A., Bouabdallah, S., Ferjani, W., Dang, P. M., Dicko, A., El-Benna, J., & Ben-Attia, M. (2025). *Silybum marianum* seeds mitigate pro-inflammatory functions of human neutrophils and alleviate ulcerative colitis in rats. *Inflammopharmacology*, 33(11), 6993–7014. <https://doi.org/10.1007/s10787-025-01998-2>

159. Křen, V., & Valentová, K. (2022). Silybin and its congeners: from traditional medicine to molecular effects. *Natural product reports*, 39(6), 1264–1281. <https://doi.org/10.1039/d2np00013j>

160. Lekmine, S., Benslama, O., Ola, M. S., Touzout, N., Moussa, H., Tahraoui, H., Hafsa, H., Zhang, J., & Amrane, A. (2025). Preliminary Data on *Silybum marianum* Metabolites: Comprehensive Characterization, Antioxidant, Antidiabetic, Antimicrobial Activities, LC-MS/MS Profiling, and Predicted ADMET Analysis. *Metabolites*, 15(1), 13. <https://doi.org/10.3390/metabo15010013>

161. Lerchuk, Y. V., Tkach, A. K., Kruk, V. O., Gutyj, B. V., Khariv, I. I., Vasiv, R. O., Vyniarska, A. V., Slobodiuk, N. M., Martyshuk, T. V., Vus, U. M., Shkil, M. I., & Leskiv, K. Y. (2024). The effect of milk thistle (*Silybum marianum*), methionine, tocopherol acetate, and ascorbic acid in a feed supplement on rats' morphological and biochemical blood parameters under carbon tetrachloride poisoning. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 26(116), 228-235. <https://doi.org/10.32718/nvlvet11633>

162. Li, H. Y., Zou, Y., Xu, Y., Cai, L., Xie, S. C., Zhu, X. Q., & Zheng, W. B. (2022). Lung Lipidomic Alterations in Beagle Dogs Infected with *Toxocara canis*. *Animals : an open access journal from MDPI*, 12(22), 3080. <https://doi.org/10.3390/ani12223080>

163. Lin, R., Zhi, C., Su, Y., Chen, J., Gao, D., Li, S., & Shi, D. (2023). Effect of Echinacea on gut microbiota of immunosuppressed ducks. *Frontiers in microbiology*, 13, 1091116. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1091116>

164. Lin, X. J., Lai, Z. S., Luo, Q., Kong, M., Liang, M. J., Wu, H., & Bai, M. (2023). Correlation between Polyphenol Contents and Antioxidant Activities in Different Echinacea Purpurea Varieties. *Current medical science*, 43(4), 831–837. <https://doi.org/10.1007/s11596-022-2647-8>

165. Liu, X. X., Hassan, W., Ahmed, H., & Song, S. Z. (2025). Hepatoprotective effects of silybin in liver fibrosis. *World journal of gastroenterology*, 31(42), 110449. <https://doi.org/10.3748/wjg.v31.i42.110449>

166. Lopez-Alamillo, S., Padyala, P., Carey, M., Duffey, M. M., & Weatherhead, J. E. (2025). Human toxocariasis. *Clinical microbiology reviews*, 38(3), e0010123. <https://doi.org/10.1128/cmr.00101-23>

167. Maaloul, S., Ghzaiel, I., Mahmoudi, M., Mighri, H., Pires, V., Vejux, A., Martine, L., de Barros, J. P., Prost-Camus, E., Boughalleb, F., Lizard, G., & Abdellaoui, R. (2024). Characterization of *Silybum marianum* and *Silybum eburneum* seed oils: Phytochemical profiles and antioxidant properties supporting important nutritional interests. *PloS one*, 19(6), e0304021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0304021>

168. Marmouzi, I., Bouyahya, A., Ezzat, S. M., El Jemli, M., & Kharbach, M. (2021). The food plant *Silybum marianum* (L.) Gaertn.: Phytochemistry, Ethnopharmacology and clinical evidence. *Journal of ethnopharmacology*, 265, 113303. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113303>

169. MasodKhooy, M. J., Farasat, M., Salehi Salmi, M., & Mirzaei, H. (2023). Combinatorial treatment with *Silybum marianum* essential oil enhances the therapeutic efficacy of a 5-fluorouracil base therapy for hepatocellular carcinoma. *Phytotherapy research : PTR*, 37(5), 1968–1985. <https://doi.org/10.1002/ptr.7716>

170. McNeil, B. K., Renaud, D. L., Steele, M. A., Keunen, A. J., & DeVries, T. J. (2023). Effects of *Echinacea purpurea* supplementation on markers of immunity, health, intake, and growth of dairy calves. *Journal of dairy science*, 106(7), 4949–4965. <https://doi.org/10.3168/jds.2022-22862>

171. Mengarda, A. C., Silva, T. C., Silva, A. S., Roquini, D. B., Fernandes, J. P. S., & de Moraes, J. (2023). Toward anthelmintic drug candidates for toxocariasis: Challenges and recent developments. *European journal of medicinal chemistry*, 251, 115268. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115268>

172. Meriguetti, Y. F. F. B., Giuffrida, R., da Silva, R. C., Kmetiuk, L. B., Santos, A. P. D., Biondo, A. W., & Santarém, V. A. (2022). Dog and Cat Contact as Risk Factor for Human Toxocariasis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in public health*, 10, 854468. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.854468>

173. Milk Thistle. (2026). In *Drugs and Lactation Database (LactMed®)*. National Institute of Child Health and Human Development.

174. Mohtashaminia, F., Amini, M. R., Sheikhhosseini, F., Djafarian, K., & Shab-Bidar, S. (2022). Effects berberine-silymarin on liver enzymes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical nutrition ESPEN*, 49, 181–186. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.01.037>

175. Muñoz-Guzmán, M. A., & Alba-Hurtado, F. (2025). Role of sex hormones in the reactivation of *Toxocara canis* larvae in pregnant bitches. *Veterinary parasitology*, 334, 110393. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2025.110393>

176. Mushynskiy, A. B., Karchevska, T. M., Prosyanyi, S. B., Kernychnyi, S. P., & Savchuk, L. B. (2024). Gastrointestinal parasites of dogs, analysis of prevalence and treatment efficacy. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 26(115), 88-92. <https://doi.org/10.32718/nvlvet11513>

177. Na-Ek, P., Narkkul, U., Phasuk, N., & Punsawad, C. (2022). Seroprevalence of anti-Toxocara canis antibodies and associated risk factors among dog owners in the rural community of Nakhon Si Thammarat province, southern Thailand. *Tropical medicine and health*, 50(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s41182-022-00425-4>

178. Nandini, A., Varghese, A., Bora, C. A. F., Deepa, C. K., Malangmei, L., Raina, O. K., Verma, M. R., Kumar, K. G. A., John, L., Asaf, M., Kumar, G. S., Hembram, P. K., & Ravindran, R. (2022). Prevalence of Anti-Toxocara canis Antibodies in Dogs Detected with Recombinant Cathepsin L-1 and TES-26 Antigens in Three States of India. *Acta parasitologica*, 67(1), 523–529. <https://doi.org/10.1007/s11686-021-00464-7>

179. 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. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*, 23(13), 1519–1534. <https://doi.org/10.2174/1871520623666230412111152>

180. Nofal, A. E., El-Gamal, M., El-Nabi, S. H., & El-Berri, A. I. (2025). Protective role of Silybum marianum against hepatorenal toxicity induced by copper oxide nanoparticles in male albino rats: genetic and histological studies. *Toxicology research*, 14(6), tfaf174. <https://doi.org/10.1093/toxres/tfaf174>

181. 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. <https://doi.org/10.1186/s40001-021-00499-6>

182. Okada, N., Ooi, H. K., & Taira, K. (2023). *Toxocara tanuki* larval distribution in mice and the infectivity of tissue larvae. *Parasitology research*, 122(6), 1327–1332. <https://doi.org/10.1007/s00436-023-07832-4>

183. Ostapyuk, A. O., Gutyj, B. V., Horalskyi, L. P., Sachuk, R. M., Todoriuk, V. B., Mylostyvyi, R. V., Sokulskyi, I. M., Vus, U. M., Kushnir, V. I., Kushnir, G. V., Martyshuk, T. V., Khariv, I. I., & Vozna, O. Y. (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. <https://doi.org/10.32718/nvlvet11830>

184. Ostapyuk, A. O., Gutyj, B. V., Kozenko, O. V., Dvyliuk, I. V., Shcherbatyi, A. R., Martyshuk, T. V., Magrelo, N. V., Klym, H. V., Krempa, N. Y., Vus, U. M., & Vysotskyi, A. O. (2024). The influence of milk thistle, metiphen, and sylimevit on the protein synthesis function of the liver of laying hens under cadmium load. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 26(115), 57-63. <https://doi.org/10.32718/nvlvet11508>

185. Ozcan, B., Sen, N., Demiray, M. R., Bulduk, I., Sarihan, E. O., & Yildirim, M. U. (2025). Determination of Morphogenetic and Diurnal Variability in Phenolic and Flavonoid Content of *Echinacea purpurea* (L.) Moench: A Potential Source of Natural Antioxidants. *Plant foods for human nutrition (Dordrecht, Netherlands)*, 80(1), 88. <https://doi.org/10.1007/s11130-025-01315-w>

186. Park, S. J., Jang, C. W., Kim, Y. K., Seo, Y. H., Kim, K. H., Kwon, T. G., & Bae, J. H. (2021). Toxocariasis-Associated Acute Perimyocarditis with Cardiogenic Shock: A Case Report. *The American journal of case reports*, 22, e930573. <https://doi.org/10.12659/AJCR.930573>

187. Park, S. J., Lee, M., Kim, D., Oh, D. H., Prasad, K. S., Eun, S., & Lee, J. (2021). *Echinacea purpurea* Extract Enhances Natural Killer Cell Activity In Vivo by Upregulating MHC II and Th1-type CD4+ T Cell Responses. *Journal of medicinal food*, 24(10), 1039–1049. <https://doi.org/10.1089/jmf.2021.K.0064>

188. Patterson, J. (2023). Toxocarosis in humans: how much of a problem is it in the UK?. *Drug and therapeutics bulletin*, 61(1), 7–11. <https://doi.org/10.1136/dtb.2022.000052>

189. Paulovičová, E., Paulovičová, L., Pawlaczyk-Graja, I., Gancarz, R., Kopáčová, M., & Capek, P. (2022). Effectivity of polyphenolic polysaccharide-proteins isolated from medicinal plants as potential cellular immune response modulators. *Biologia*, 77(12), 3581–3593. <https://doi.org/10.1007/s11756-022-01200-w>

190. Petrova, A., Ognyanov, M., Petkova, N., & Denev, P. (2023). Phytochemical Characterization of Purple Coneflower Roots (*Echinacea purpurea* (L.) Moench.) and Their Extracts. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 28(9), 3956. <https://doi.org/10.3390/molecules28093956>

191. Pham, T. P., Vu, T. M., Doan, P. M., Nguyen, T. T., Bui, T. T., Ha, T. H., Hoang, T. K., Taufani, I. P., & Ha, H. A. (2025). Efficacy and safety of *Echinacea purpurea* in treating upper respiratory infections and complications of otitis media in children: Systematic review and meta-analysis. *Clinical nutrition ESPEN*, 67, 702–713. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2025.04.025>

192. Pluháčková, H., Kudláčková, B., Svojanovská, L., Roth, M., Bradáčová, M., & Bjelková, M. (2023). Effect of Field Trial on Silymarin Complex Composition and Antioxidant Assessment of Milk Thistle (*Silybum marianum* L. Gaertner). *Plant foods for human nutrition (Dordrecht, Netherlands)*, 78(4), 691–697. <https://doi.org/10.1007/s11130-023-01101-6>

193. Pohorelova, H. (2023). Monitoring studies of the spread of toxocarosis in dogs in the city of Poltava. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 25(109), 79-83. <https://doi.org/10.32718/nvlvet10912>

194. Pourshahbazi, G., Khanahmad, H., Khadivi, R., Yousefi, H. A., Mobarakeh, S., Boldaji, F. H., & Darani, H. Y. (2023). Toxocara Infection in Dogs and Cats in Isfahan Province of Iran in 2021. *Advanced biomedical research*, 12, 201. https://doi.org/10.4103/abr.abr_88_22

195. Pouryousef, A., Hashemi, S. M., Omidian, M., Mikaeili, F., & Sarkari, B. (2024). Seroprevalence of Canine Toxocariasis in Three Rural Areas of Fars Province, Southern Iran. *Iranian journal of parasitology*, 19(1), 38–44. <https://doi.org/10.18502/ijpa.v19i1.15191>

196. Rauf, A., & Jabeen, F. (2025). Examining Silybum marianum as a natural countermeasure to 1,4-dioxane induced hemato-, hepato- and nephrotoxicity in male Sprague-Dawley rats. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 38(5), 1765–1774. <https://doi.org/10.36721/PJPS.2025.38.5.REG.14421.1>

197. Rivas-Caceres, R. R., Khazaei, R., Ponce-Covarrubias, J. L., Di Rosa, A. R., Ogbuagu, N. E., Estrada, G. T., Zigo, F., Gorlov, I. F., Slozhenkina, M. I., Mosolov, A. A., Lackner, M., & Elghandour, M. M. M. Y. (2024). Effects of dietary Silybum marianum powder on growth performance, egg and carcass characteristics, immune response, intestinal microbial population, haemato-biochemical parameters and sensory meat quality of laying quails. *Poultry science*, 103(10), 104036. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2024.104036>

198. Said, A., Khattak, I., Abbas, R. Z., Khan, M. K., Saleemi, M. K., Budke, C. M., & Verocai, G. G. (2023). Toxocara canis seropositivity in different exposure groups in the Khyber Pakhtunkhwa province of Northwest Pakistan. *Parasitology research*, 122(5), 1159–1166. <https://doi.org/10.1007/s00436-023-07816-4>

199. Said, V. S., Stybel, V. V., Gytyj, B. V., Pryima, O. B., & Sobolta, A. G., (2020). Leskiv, K. Y. Morphological parameters of dogs' blood under experimental toxocariasis. *Colloquium-journal*, 23(75), 7–10.

200. Said, W. S., Stybel, V. V., Gutyj, B. V., Pryima, O. B., Sobolta, A. G., Leskiv, K. Y., & Dytiuk, M. P. (2020). The state of the immune system of dogs in experimental toxocariasis. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 3(3), 20-24. <https://doi.org/10.32718/ujvas3-3.04>

201. Salama, A. A. A., Elgohary, R., Elwahab, S. A., & Mostafa, R. E. (2025). Echinacea purpurea ameliorates Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats through modulating NADPH oxidase-4 and endothelin-1/connective tissue growth

factor/matrix metalloproteinases signalling axis. *Scientific reports*, 15(1), 32332. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-06559-9>

202. Santarém, V. A., Doline, F. R., Ferreira, I. B., Farinhas, J. H., Biondo, L. M., de Souza Filho, R. T., Pettan-Brewer, C., Giuffrida, R., Lescano, S. A. Z., Dos Santos, A. P., Kmetiuk, L. B., & Biondo, A. W. (2023). One health approach to toxocariasis in Brazilian indigenous populations, their dogs, and soil contamination. *Frontiers in public health*, 11, 1220001. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1220001>

203. Sieng, S., Chen, P., Wang, N., Xu, J. Y., & Han, Q. (2023). Toxocara canis-induced changes in host intestinal microbial communities. *Parasites & vectors*, 16(1), 462. <https://doi.org/10.1186/s13071-023-06072-w>

204. Singla, R. K., Singh, D., Verma, R., Kaushik, D., Echeverría, J., Garg, V., Gupta, P., Rahman, M. A., Sharma, A., Mittal, V., & Shen, B. (2024). Fermented formulation of Silybum marianum seeds: Optimization, heavy metal analysis, and hepatoprotective assessment. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 124, 155286. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155286>

205. Slobodian, S. O., Gutyj, B. V., Sachuk, R. M., Martyshuk, T. V., Holovach, P. I., Vus, U. M., Kalyn, B. M., Khariv, I. I., Slobodiuk, N. M., Prysiashniuk, V. Y., Androniak, V. V., & Reznichenko, M. I. (2024). The effect of the liposomal drug “Lipointersil” on the antioxidant status of the body of bulls under heavy metal loading. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 26(116), 134-141. <https://doi.org/10.32718/nvlvet11620>

206. Slobodian, S. O., Gutyj, B. V., Sachuk, R. M., Martyshuk, T. V., Holovach, P. I., Vus, U. M., Kalyn, B. M., Khariv, I. I., Slobodiuk, N. M., Prysiashniuk, V. Ya., Androniak, V. V., & Reznichenko, M. I. (2024). The effect of the liposomal drug “Lipointersil” on the antioxidant status of the body of bulls under heavy metal loading. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences*, 26(116), 134–141. <https://doi.org/10.32718/nvlvet11620>

207. Smychok, L., Gutyj, B., Sachuk, R., Khalak, V., Ilchyshyn, M., Vus, U., Stadnytska, O., Todoriuk, V., Martyshuk, T., Sobolta, A., Vysotskyi, A., & Magrelo, V. (2023). System of antioxidant protection of young cattle under cadmium load. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Agricultural Sciences*, 25(99), 182-189. <https://doi.org/10.32718/nvlvet-a9930>

208. Smychok, T., Gutyj, B., Kozenko, O., Todoriuk, V., Martyshuk, T., Kushnir, V., Krempa, N., Vus, U., Rudenko, O., Vozna, O., & Senechyn, V. (2023). The influence of the feed additive “Metisevit” on the activity of the antioxidant defense system of piglets under conditions of nitrate-nitrite load. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Agricultural Sciences*, 25(99), 176-181. <https://doi.org/10.32718/nvlvet-a9929>

209. Stybel, V. V., Gutyj, B. V., Said, W. S., Kubiak, K., Jankowski, M., Maksymovych, I. A., Guta, Z. A., Martyshuk, T. V., & Karpovskyi, V. I. (2021). Effect of fenbenzyl and fenbendazole on the antioxidant status in dogs during experimental infection with causative agent of toxocariasis. *Ukrainian journal of veterinary sciences*, 12(2), 5-14. http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujvs_2021_12_2_3

210. Stybel, V. V., Gutyj, B. V., & Said, W. S. (2021). Effect of fenbenzyl and fenbendazole on peroxide intensity oxidation of lipids in the blood of dogs in experimental toxocariasis. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 23(101), 107-112. <https://doi.org/10.32718/nvlvet10118>

211. Sudeep, H. V., Gouthamchandra, K., Ramanaiah, I., Raj, A., Naveen, P., & Shyamprasad, K. (2023). A standardized extract of *Echinacea purpurea* containing higher chicoric acid content enhances immune function in murine macrophages and cyclophosphamide-induced immunosuppression mice. *Pharmaceutical biology*, 61(1), 1211–1221. <https://doi.org/10.1080/13880209.2023.2244000>

212. Tokar, I. (2025). Toxocariasis in dogs: etiology, pathogenesis, clinical features, and preventive measures. The XXXIII International scientific and practical conference «Scientific trends in the development of modern technologies and theories», August 18-20, 2025, Plovdiv, Bulgaria, 88-90. URL: <https://eu->

[conf.com/en/events/scientific-trends-in-the-development-of-modern-technologies-and-theories](https://doi.org/10.32718/nvlvet11930)

213. 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 LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 27(119), 214-222. <https://doi.org/10.32718/nvlvet11930>

214. Tokar, I. V., Gutyj, B. V., Stybel, V. V., Kutsan, O. T., Kushnir, V. I., & Dvyliuk, I. I. (2025). Cumulative properties of the “ImunoHepaVerm” preparation. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 27(120), 129-134. <https://doi.org/10.32718/nvlvet12016>

215. 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 toxocariasis. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences*, 26(115), 64–69. <https://doi.org/10.32718/nvlvet11509>

216. Tokar, I. V., Stybel, V. V., & Gutyj, B. V. (2025). State of the protective systems of rats during the development of experimental toxocariasis. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 8(3), 91-95. <https://doi.org/10.32718/ujvas8-3.12>

217. 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 toxocariasis invasion. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 7(2), 60–66. <https://doi.org/10.32718/ujvas7-2.09>

218. Tokar, I., Stybel, V., & Gutyj, B. (2025). Antioxidant defense mechanisms in dogs during toxocariasis. European congress of scientific discovery. Proceedings of the 9th International scientific and practical conference. Barca Academy Publishing. Madrid, Spain. 2025. Pp. 24-29. URL: <https://sci-conf.com.ua/ix-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-european-congress-of-scientific-discovery-18-20-08-2025-madrid-ispaniya-arhiv>

219. Tokar, I., Stybel, V., & Gutyj, B. (2025). Morphological and biochemical blood parameters in rats during experimental toxocariasis. *Scientific Progress & Innovations*, 28(4), 122–126. <https://doi.org/10.31210/spi2025.28.04.17>

220. Tokar, I. V., (2026). Comparative evaluation of the effects of Fenbendazole and ImunoHepaVerm on morphological and biochemical blood parameters in rats with experimental toxocariasis. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences*, 28(121), 3–8. <https://doi.org/10.32718/nvlvet12101>

221. Tokar, I. V., Gutyj, B. V. (2026). Effect of ImunoHepaVerm on morphological and biochemical blood parameters in rats with experimental toxocariasis. *The 5th International scientific and practical conference “Innovations of modern science and education” (January 29-31, 2026) Perfect Publishing, Vancouver, Canada*, 32-39.

222. Trakh, V. N. (1992). Recommendations for the application of a new method for counting helminth eggs and protozoan cysts in animal feces. Kyiv: NPO VASTA.

223. Trivadila, T., Iswantini, D., Rahminiwati, M., Rafi, M., Salsabila, A. P., Sianipar, R. N. R., Indariani, S., & Murni, A. (2025). Herbal Immunostimulants and Their Phytochemicals: Exploring *Morinda citrifolia*, *Echinacea purpurea*, and *Phyllanthus niruri*. *Plants (Basel, Switzerland)*, 14(6), 897. <https://doi.org/10.3390/plants14060897>

224. Verma, A., Jakhar, R., Kumar, D., Kumar, V., Dhillon, T., Dangi, M., & Chhillar, A. K. (2023). A computational approach to discover antioxidant and anti-inflammatory attributes of silymarin derived from *Silybum marianum* by comparison with hydroxytyrosol. *Journal of biomolecular structure & dynamics*, 41(20), 11101–11121. <https://doi.org/10.1080/07391102.2022.2159879>

225. Verveha, B. M., Gutyj, B. V., Lishchuk, S. H., Holubiev, M. I., & Mylostyvyi, R. V. (2023). Oxidative modification of proteins and antioxidant status in blood of the rats with experimental acute generalized peritonitis against the background

of streptozotocin-induced diabetes. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 14(2), 260-265. <https://doi.org/10.15421/022338>

226. Vieira, S. F., Gonçalves, S. M., Gonçalves, V. M. F., Llaguno, C. P., Macías, 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. <https://doi.org/10.3390/antiox12020425>

227. Vieira, S. F., Gonçalves, S. M., Gonçalves, V. M. F., Tiritan, M. E., Cunha, C., Carvalho, A., Reis, R. L., Ferreira, H., & Neves, N. M. (2024). Evaluation of Echinacea purpurea Extracts as Immunostimulants: Impact on Macrophage Activation. *Planta medica*, 90(15), 1143–1155. <https://doi.org/10.1055/a-2436-9664>

228. Vieira, S. F., Gonçalves, V. M. F., Llaguno, C. P., Macías, F., Tiritan, M. E., Reis, R. L., Ferreira, H., & Neves, N. M. (2022). On the Bioactivity of Echinacea purpurea Extracts to Modulate the Production of Inflammatory Mediators. *International journal of molecular sciences*, 23(21), 13616. <https://doi.org/10.3390/ijms232113616>

229. Vilahur, G., Sutelman, P., Mendieta, G., Ben-Aicha, S., Borrell-Pages, M., Peña, E., Crespo, J., Casaní, L., & Badimon, L. (2021). Triglyceride-induced cardiac lipotoxicity is mitigated by Silybum marianum. *Atherosclerosis*, 324, 91–101. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.014>

230. 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. <https://doi.org/10.3390/plants13233397>

231. 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.
<https://doi.org/10.32718/nvlvet11433>

232. Wadhwa, K., Pahwa, R., Kumar, M., Kumar, S., Sharma, P. C., Singh, G., Verma, R., Mittal, V., Singh, I., Kaushik, D., & Jeandet, P. (2022). Mechanistic Insights into the Pharmacological Significance of Silymarin. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(16), 5327. <https://doi.org/10.3390/molecules27165327>

233. Wang, N., Sieng, S., Liang, T., Xu, J., & Han, Q. (2024). Intestine proteomic and metabolomic alterations in dogs infected with *Toxocara canis*. *Acta tropica*, 252, 107140. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2024.107140>

234. Wang, X., Chen, J., Chan, Y., Li, S., Li, M., Lin, F., Mehmood, K., Idrees, A., Lin, R., Su, Y., Wang, C., & Shi, D. (2024). Effect of *Echinacea purpurea* (L.) Moench and its extracts on the immunization outcome of avian influenza vaccine in broilers. *Journal of ethnopharmacology*, 319(Pt 3), 117306. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117306>

235. Winders, W. T., & Menkin-Smith, L. (2023). *Toxocara Canis*. In StatPearls. StatPearls Publishing. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30860759>

236. Winterfeld, D. T., Schauer, B., Globokar, M., Pantchev, N., Mouchantat, S., Conraths, F. J., Kampen, H., Dups-Bergmann, J., Schares, G., & Maksimov, P. (2024). Comparison of different diagnostic protocols for the detection of *Toxocara* spp. in faecal samples of cats and dogs. *Parasites & vectors*, 17(1), 436. <https://doi.org/10.1186/s13071-024-06524-x>

237. Wu, J., Wen, L., Liu, X., Li, Q., Sun, Z., Liang, C., Xie, F., & Li, X. (2024). Silybin: A Review of Its Targeted and Novel Agents for Treating Liver Diseases Based on Pathogenesis. *Phytotherapy research : PTR*, 38(12), 5713–5740. <https://doi.org/10.1002/ptr.8347>

238. Xu, W., Hu, B., Cheng, Y., Guo, Y., Yao, W., & Qian, H. (2022). Material basis research for *Echinacea purpurea* (L.) Moench against hepatocellular carcinoma in a mouse model through integration of metabolomics and molecular docking. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 98, 153948. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.153948>

239. Xu, W., Zhu, H., Hu, B., Cheng, Y., Guo, Y., Yao, W., & Qian, H. (2021). Echinacea in hepatopathy: A review of its phytochemistry, pharmacology, and safety. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 87, 153572. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153572>
240. Xue, C. H., A, S. X., Wang, M. J., Wu, Q., Liu, J. H., Zhang, L. F., Wu, Y., Wu, H., & Chai, S. T. (2021). Echinacea Purpurea Extract (cichoric Acid) Exerts an Anti-inflammatory Effect on Yak PBMCs and Regulates the TLR4 Signalling Pathway. *Journal of veterinary research*, 65(1), 109–115. <https://doi.org/10.2478/jvetres-2021-0016>
241. Yalçın, E., Macar, O., Kalefetoğlu Macar, T., Çavuşoğlu, D., & Çavuşoğlu, K. (2021). Multi-protective role of Echinacea purpurea L. water extract in Allium cepa L. against mercury(II) chloride. *Environmental science and pollution research international*, 28(44), 62868–62876. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-15097-6>
242. Yassin, N. Y. S., AbouZid, S. F., El-Kalaawy, A. M., Ali, T. M., Almeahadi, M. M., & Ahmed, O. M. (2022). Silybum marianum total extract, silymarin and silibinin abate hepatocarcinogenesis and hepatocellular carcinoma growth via modulation of the HGF/c-Met, Wnt/ β -catenin, and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 145, 112409. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112409>
243. Yevstafieva, V., & Kryvoruchenko, D. (2025). Efficacy of laboratory diagnostic methods for associative trichurosis–toxocarosis infection in dogs. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 27(120), 253-257. <https://doi.org/10.32718/nvlvet12031>
244. Yıldız, B., Ergüç, E. İ., Carpio, L. E., Gozalbes, R., Ortiz-González, C., Orhan, H., Demeyer, K., Vinken, M., & Tabernilla, A. (2025). Silybin, silychristin and silydianin are potential novel plant-based Pannexin1 channel inhibitors. *International immunopharmacology*, 164, 115316. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.115316>
245. Yu, T., He, Y., Chen, H., Lu, X., Ni, H., Ma, Y., Chen, Y., Li, C., Cao, R., Ma, L., Li, Z., Lei, Y., Luo, X., & Zheng, C. (2022). Polysaccharide from Echinacea

purpurea plant ameliorates oxidative stress-induced liver injury by promoting Parkin-dependent autophagy. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 104, 154311. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154311>

246. Yuan, Y., Zhao, Q., Suo, X., Liu, X., & Hao, Z. (2024). Anthelmintic efficacy of nitazoxanide in dogs naturally infected with *Toxocara canis*. *Parasitology research*, 123(3), 162. <https://doi.org/10.1007/s00436-024-08168-3>

247. Zebeaman, M., Tadesse, M. G., Bachheti, R. K., Bachheti, A., Gebeyhu, R., & Chaubey, K. K. (2023). Plants and Plant-Derived Molecules as Natural Immunomodulators. *BioMed research international*, 2023, 7711297. <https://doi.org/10.1155/2023/7711297>

248. Zhang, T., Ren, Y., Yang, C., Gebeyew, K., Gao, M., He, Z., & Tan, Z. (2023). An integrated transcriptome and microbial community analysis reveals potential mechanisms for increased immune responses when replacing silybum marianum meal with soybean meal in growing lambs. *Frontiers in microbiology*, 14, 1093129. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1093129>

249. Zhang, X., Liu, M., Wang, Z., Wang, P., Kong, L., Wu, J., Wu, W., Ma, L., Jiang, S., Ren, W., Du, L., Ma, W., & Liu, X. (2024). A review of the botany, phytochemistry, pharmacology, synthetic biology and comprehensive utilization of *Silybum marianum*. *Frontiers in pharmacology*, 15, 1417655. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1417655>

250. Zhang, Z., Peng, S., Jung, H., She, P., Li, W., Xiao, Y., Shan, A., Huang, X., & Shi, D. (2025). Effects of Echinacea Purpurea Polysaccharides on Growth Performance, Serum Biochemistry, and Intestinal Health of Immunosuppressed Broilers. *Animals : an open access journal from MDPI*, 15(20), 3036. <https://doi.org/10.3390/ani15203036>

251. Zhao, H., Zendejas-Heredia, P. A., Colella, V., Arguello, I., Brookes, K., Panicker, I. S., Williams, J. M., Patterson, K. N., Singh, G., Hobbs, C. V., & Bradbury, R. S. (2024). Surveillance of soil-transmitted helminths and other intestinal parasites in shelter dogs, Mississippi, USA. *One health (Amsterdam, Netherlands)*, 20, 100956. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2024.100956>

252. Zheng, W. B., Cai, L., Zou, Y., Gao, W. W., Liu, Q., & Zhu, X. Q. (2023). Altered miRNA Expression Profiles in the Serum of Beagle Dogs Experimentally Infected with *Toxocara canis*. *Animals : an open access journal from MDPI*, 13(2), 299. <https://doi.org/10.3390/ani13020299>
253. Zheng, W. B., Qiu, H. J., Xiao, H. D., Zou, Y., & Zhu, X. Q. (2024). Proteomic change in the upper lobe of the left lung of Beagle dogs at the lung migration stage of *Toxocara canis* infection. *Parasites & vectors*, 17(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s13071-024-06302-9>
254. Zheng, W. B., Zou, Y., He, J. J., Liu, G. H., Hu, M. H., & Zhu, X. Q. (2021). Proteomic alterations in the plasma of Beagle dogs induced by *Toxocara canis* infection. *Journal of proteomics*, 232, 104049. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2020.104049>
255. Zheng, W. B., Zou, Y., Liu, Q., Hu, M. H., Elsheikha, H. M., & Zhu, X. Q. (2021). *Toxocara canis* Infection Alters lncRNA and mRNA Expression Profiles of Dog Bone Marrow. *Frontiers in cell and developmental biology*, 9, 688128. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.688128>
256. Zibaei, M., Kiani Sefiddasht, P., Firoozeh, F., Miahipour, A., & Bahadory, S. (2022). Serosurvey of anti-*Toxocara* antibodies and associated risk factors in domestic dogs and cats owners in Karaj, Alborz Province of Iran. *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM*, 29(1), 50–55. <https://doi.org/10.26444/aaem/146318>

ДОДАТКИ

**НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ
РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ**

Статті у фахових наукових виданнях України:

1. 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 toxocariasis invasion. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 7(2), 60–66. <https://doi.org/10.32718/ujvas7-2.09>
2. 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 toxocariasis. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences*, 26(115), 64–69. <https://doi.org/10.32718/nvlvet11509>
3. 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 LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 27(119), 214-222. <https://doi.org/10.32718/nvlvet11930>
4. Tokar, I. V., Gutyj, B. V., Stybel, V. V., Kutsan, O. T., Kushnir, V. I., & Dvyljuk, I. I. (2025). Cumulative properties of the “ImunoHepaVerm” preparation. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 27(120), 129-134. <https://doi.org/10.32718/nvlvet12016>
5. Tokar, I. V., Stybel, V. V., & Gutyj, B. V. (2025). State of the protective systems of rats during the development of experimental toxocariasis. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 8(3), 91-95. <https://doi.org/10.32718/ujvas8-3.12>
6. Tokar, I., Stybel, V., & Gutyj, B. (2025). Morphological and biochemical blood parameters in rats during experimental toxocariasis. *Scientific Progress & Innovations*, 28(4), 122–126. <https://doi.org/10.31210/spi2025.28.04.17>

7. Tokar, I. V. (2026). Comparative evaluation of the effects of Fenbendazole and ImunoHepaVerm on morphological and biochemical blood parameters in rats with experimental toxocariasis. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences*, 28(121), 3–8. <https://doi.org/10.32718/nvlvet12101>

8. Tokar, I. V., Gutyj, B. V., Stybel, V. V., Horalskyi, L. P., Mylostyvyi, R. V., Sokulskyi, I. M., & Martyshuk, T. V. (2026). Antioxidant and immune status of puppies spontaneously infected with toxocariasis. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 9(1), 3–7. <https://doi.org/10.32718/ujvas9-1.01>

Наявність завершеної наукової розробки – технічні умови

9. Токар І. В., Стибель В. В., Гутий Б. В., Курилас Л. В. (2025). Технічні умови України ТУ У 21.2-00492990-001:2025. Препарат «ІмуноГепаверм». Затверджені ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок від 09.10.2025.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

Тези наукових доповідей:

10. Стибель В., Токар І. (2023). Сучасний погляд на проблему токсокарозної інвазії у собак. Матеріали науково-практичної онлайн конференції «Безпечність та якість харчових продуктів у концепції «Єдине здоров'я» (м. Львів, 1–2 червня 2023 р.). Львів, 100-102. <https://doi.org/10.32718/konf.1-2.06.2023>

11. Tokar, I., Stybel, V., & Gutyj, B. (2025). Antioxidant defense mechanisms in dogs during toxocariasis. European congress of scientific discovery. Proceedings of the 9th International scientific and practical conference. Barca Academy Publishing. Madrid, Spain. 2025. Pp. 24-29. URL: <https://sci-conf.com.ua/ix-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-european-congress-of-scientific-discovery-18-20-08-2025-madrid-ispaniya-arhiv>

12. Tokar, I. (2025). Toxocariasis in dogs: etiology, pathogenesis, clinical features, and preventive measures. The XXXIII International scientific and practical

conference «Scientific trends in the development of modern technologies and theories», August 18-20, 2025, Plovdiv, Bulgaria, 88-90. URL: <https://eu-conf.com/en/events/scientific-trends-in-the-development-of-modern-technologies-and-theories/>

13. Tokar, I. V., Gutyj, B. V. (2026). Effect of ImmunoHepaVerm on morphological and biochemical blood parameters in rats with experimental toxocariasis. The 5th International scientific and practical conference “Innovations of modern science and education” (January 29-31, 2026) Perfect Publishing, Vancouver, Canada, 32-39. <https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2026/01/INNOVATIONS-OF-MODERN-SCIENCE-AND-EDUCATION-29-31.01.26.pdf>

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

III Наукова конференція «Сучасні методи діагностики, лікування та профілактика у ветеринарній медицині (до 240-річчя започаткування викладання ветеринарної медицини у Львові)» (17-18 жовтня 2024, Львів) – *виступ на секційному засіданні.*

XXXIII International Scientific and Practical Conference: Scientific trends in the development of modern technologies and theories. Plovdiv, Bulgaria (August 18-20, 2025) – *виступ на секційному засіданні.*

9th International scientific and practical conference “European congress of scientific discovery”. Barca Academy Publishing, Madrid, Spain (August 18-20, 2025) – *виступ на секційному засіданні.*

5th International scientific and practical conference “Innovations of modern science and education”. Perfect Publishing, Vancouver, Canada (January 29-31, 2026) – *виступ на секційному засіданні.*

ДКПП 21.20.11

ПОГОДЖЕНО

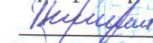
Заступник директора ДНДКІ
ветпрепаратів та кормових добавок,
к.вет.н.


_____ І. Я. Мазур
" 9 " 10 2025 р.

УКНД 11.220

ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор Львівського національного
університету ветеринарної
медицини та біотехнологій
імені С.З. Гжицького
професор


_____ І. О. Парубчак
" 09 " 10 2025 р.


Препарат "ІмуноГепаВерм"**ТЕХНІЧНІ УМОВИ**

ТУ У 21.2 – 00492990-001:2025

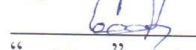
(Введено вперше) _____
Дата надання чинності _____
Чинні до _____

РОЗРОБЛЕНО

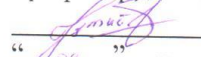
Аспірант кафедри паразитології
та іхтіопатології ЛНУВМБ імені
С.З. Гжицького


_____ І. В. Токар
" 09 " 10 2025 р.


Директор ДНДКІ ветпрепаратів та
кормових добавок, професор, д.вет.н.


_____ В. В. Стибель
" 09 " 10 2025 р.

Завідувач кафедри гігієни, санітарії
та загальної ветеринарної
профілактики імені Михайла Демчука
ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького,
професор, д.вет.н.


_____ Б.В. Гутий
" 09 " 10 2025 р.

Старший науковий співробітник
ДНДКІ ветпрепаратів та
кормових добавок, відділ
науково-технічної інформації, взаємодії
з громад кістю та медіа


_____ Л. В. Курилас
" 09 " 10 2025 р.

CERTIFICATE

is awarded to

Tokar Iryna

for being an active participant in

V International Scientific and Practical Conference

“INNOVATIONS OF MODERN SCIENCE AND EDUCATION”

24 Hours of Participation

(0,8 ECTS credits)

VANCOUVER

29-31 January 2026

sci-conf.com.ua



 EUROPEAN CONFERENCE

CERTIFICATE OF PARTICIPATION

The XXXIII International Science Conference
«Scientific trends in the development
of modern technologies and theories»

This is to certify the participation in the conference
and the publication of the article in the corresponding proceedings

Tokar Iryna

12 Hours of Participation (0,4 ECTS credits)
AUGUST 18-20, 2025,
PLOVDIV, BULGARIA



CERTIFICATE

is awarded to

Tokar Iryna

for being an active participant in
IX International Scientific and Practical Conference

“EUROPEAN CONGRESS OF SCIENTIFIC DISCOVERY”

24 Hours of Participation

(0,8 ECTS credits)

MADRID

18-20 August 2025

sci-conf.com.ua

