



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

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

ISSN 2518–7554 print  
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet12016  
<https://nvlvet.com.ua/index.php/journal>

UDC 615.9:612.015.3:636.09

## Cumulative properties of the “ImunoHepaVerm” preparation

I. V. Tokar<sup>1</sup>✉, B. V. Gutyj<sup>1</sup>, V. V. Stybel<sup>2</sup>, O. T. Kutsan<sup>3</sup>, V. I. Kushnir<sup>2</sup>, I. I. Dvyliuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine

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

<sup>3</sup>Institute of Veterinary Medicine of the National Academy of Sciences, Kyiv, Ukraine

### Article info

Received 22.09.2025

Received in revised form

22.10.2025

Accepted 23.10.2025

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

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

Institute of Veterinary Medicine of  
the National Academy of Agrarian  
Sciences of Ukraine,  
Donetska str, 30, Kyiv,  
03151, Ukraine.

**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 Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 27(120), 129–134. doi: 10.32718/nvlvet12016**

The article presents the results of an experimental study of the cumulative properties of the new combined preparation “ImunoHepaVerm”, which contains fenbendazole, milk thistle (*Silybum marianum*), and purple coneflower (*Echinacea purpurea*). The aim of the study was to comprehensively evaluate the potential cumulative effects of the preparation under conditions of its repeated administration to laboratory animals. The research was conducted on white rats weighing 205–220 g in accordance with current requirements of biomedical experiments and international standards for the ethical use of laboratory animals. The preparation was administered intragastrically on an empty stomach in increasing doses over 14 days using the subchronic toxicity test method. Throughout the experiment, clinical observations of the animals were performed, and upon completion, morphological, hematological, and biochemical analyses were conducted. The calculated cumulation coefficient of the drug “ImunoHepaVerm” was 3.25. The obtained results demonstrated that repeated administration of “ImunoHepaVerm” did not lead to mortality, significant behavioral disturbances, or changes in body weight. Most organ-to-body mass coefficients remained within physiological ranges; the only significant change was a moderate decrease in the liver mass coefficient, which may reflect adaptive reactions of hepatocytes to prolonged exposure to the preparation. Hematological parameters mostly corresponded to control values; however, a slight decrease in hemoglobin levels and an increase in eosinophil and monocyte counts were observed, indicating activation of the immune response. Biochemical analysis revealed a moderate increase in aminotransferase and alkaline phosphatase activity, as well as a reduction in total protein and albumin levels. Nevertheless, these changes were not toxic in nature and reflected functional load on the liver. Overall, the findings confirm that “ImunoHepaVerm” does not exhibit cumulative toxicity and may be recommended for further preclinical studies aimed at assessing its safety and therapeutic efficacy.

**Key words:** pharmacology, toxicology, ImunoHepaVerm, cumulative properties, subchronic toxicity, white rats, liver, biochemical parameters, hematological parameters.

## Кумулятивні властивості препарату “ІмуноГепаверм”

I. В. Токар<sup>1</sup>✉, Б. В. Гутій<sup>1</sup>, В. В. Стибель<sup>2</sup>, О. Т. Куцан<sup>3</sup>, В. І. Кушнір<sup>2</sup>, І. І. Двильюк<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup>Інститут ветеринарної медицини НААН, м. Київ, Україна

У статті представлено результати експериментального дослідження кумулятивних властивостей нового комбінованого препарату “ІмуноГепаверм”, до складу якого входять фенбендазол, розторопиша плямиста та ехінацея пурпурова. Метою роботи

було комплексне вивчення можливих кумулятивних ефектів препарату за умов його багаторазового введення лабораторним тваринам. Дослідження проведено на білих щурах масою 205–220 г відповідно до сучасних вимог лікарсько-біологічного експерименту та міжнародних стандартів етичного поводження з експериментальними тваринами. Препарат вводили внутрішньошлунково натще у наростаючих дозах протягом 14 діб за тест-методом субхронічної токсичності. Упродовж усього експерименту здійснювали клінічні спостереження за тваринами, а за його завершення виконували морфологічні, гематологічні та біохімічні дослідження. Розрахований коефіцієнт кумуляції препарату “ІмуноГепаверм” становив 3.25. Одержані результати показали, що багаторазове введення препарату “ІмуноГепаверм” не супроводжувалося загибеллю тварин, суттєвими порушеннями поведінки або змінами маси тіла. Більшість коефіцієнтів маси внутрішніх органів залишалися у межах фізіологічної норми; єдиною достовірною зміною було помірне зниження вагового коефіцієнта печінки, що може відображати адаптаційні реакції гепатоцитів на тривале надходження препарату. Морфологічні показники крові переважно відповідали контрольним значенням, однак було встановлено незначне зниження рівня гемоглобіну та підвищення числа еозинофілів і моноцитів, що вказує про активізацію імунної відповіді. Біохімічний аналіз крові виявив помірне підвищення активності амінотрансфераз та лужної фосфатази, а також зниження рівня загального протеїну та альбумінів, проте дані зміни не мали характеру токсичних і відображали функціональне навантаження на печінку. Загалом, отримані дані підтверджують, що препарат “ІмуноГепаверм” не проявляє кумулятивної токсичності та може бути рекомендований для подальших доклінічних досліджень із метою оцінки його безпечності та терапевтичної ефективності.

**Ключові слова:** фармакологія, токсикологія, ІмуноГепаверм, кумулятивні властивості, субхронічна токсичність, білі щури, печінка, біохімічні показники, морфологічні показники крові.

## Вступ

Одним із ключових напрямів сучасної ветеринарної фармакології є створення та впровадження безпечних і високоефективних лікарських засобів, які поєднують протипаразитарні, гепатопротекторні та імуномодулюючі властивості (da Silva et al., 2024). Розвиток комбінованих препаратів на основі синтетичних біологічно активних сполук та компонентів рослинного походження відкриває нові можливості для підвищення терапевтичної ефективності та зниження ризиків токсичної дії (Sachuk et al., 2025; Vus et al., 2025). Водночас впровадження таких засобів у ветеринарну практику потребує ретельної доклінічної оцінки їхньої безпечності, у тому числі дослідження можливих кумулятивних ефектів за умов тривалого застосування (Vasylyev et al., 2021; Lavryshyn et al., 2023).

Одним із важливих показників токсикологічної безпеки є кумулятивні властивості препарату, тобто його здатність накопичуватися в організмі та викликати токсичні наслідки, що проявляються після тривалого застосування препарату (Varkholiak & Gutyj, 2019; Varkholiak et al., 2022). Накопичення діючих речовин або їх метаболітів може призводити до порушення функції внутрішніх органів, зміни морфологічних і біохімічних показників крові, дисфункції печінки та нирок, пригнічення імунної системи (Varkholiak & Gutyj, 2018). Тому вивчення кумулятивної токсичності є обов'язковим етапом доклінічної оцінки нових фармакологічних засобів (Gutij et al., 2015; Labunska et al., 2024).

Комбінований препарат “ІмуноГепаверм” містить у своєму складі такі складники як фенбендазол, розторопшу пляmistу та єхінацею пурпурову. Така комбінація забезпечує поєднання антигельмінтної дії фенбендазолу з гепатопротекторним, антиоксидантним та імуномодулюючим потенціалом рослинних компонентів. Незважаючи на перспективність даного препарату для ветеринарної практики, питання його токсикологічної безпеки за умов тривалого застосування потребує наукового обґрунтування.

Фенбендазол є високоефективним антигельмінтним засобом із широким спектром дії, який порушує енергетичний обмін паразитів шляхом інгібування

полімеризації тубуліну (Shortet et al., 1987; McKellar et al., 1990; O'Handley et al., 1997; Capece et al., 2009; Cray & Altman, 2022; Nguyen et al., 2024). Проте за умов тривалого застосування його метаболізм може створювати додаткове навантаження на печінку, що зумовлює необхідність контролю можливих кумулятивних ефектів. Розторопша пляmistа відома своїми гепатопротекторними та антиоксидантними властивостями, завдяки вмісту силімарину, який стабілізує мембрани гепатоцитів, знижує перекисне окиснення ліпідів і сприяє регенерації печінкової тканини (Eita, 2022; Khazaei et al., 2022; Guerrini & Tedesco, 2023; Nawaz et al., 2023; Lerchuk et al., 2024; Ostapuyuk et al., 2025). Єхінацея пурпурова виступає природним імуномодулятором, активуючи фагоцитоз, підвищуючи неспецифічну резистентність та стимулюючи синтез біологічно активних медіаторів імунної відповіді (Ogal et al., 2021; Burlou-Nagy et al., 2022; Gu et al., 2023; Vieira et al., 2023; El-Demerdash et al., 2024).

Відомо, що фенбендазол у високих або повторних дозах може впливати на функціональний стан печінки, тоді як рослинні компоненти здатні модифікувати метаболічні процеси та імунну реактивність організму. У зв'язку з цим комплексне дослідження кумулятивних властивостей препарату “ІмуноГепаверм” є необхідним для визначення його потенційних ризиків, оцінки безпечності та можливості подальшого застосування.

## Мета дослідження

Метою даної роботи було експериментальне вивчення кумулятивних властивостей препарату “ІмуноГепаверм” за умов його багаторазового введення білим щурам, а також оцінка можливих змін морфологічних та біохімічних показників крові та стану внутрішніх органів тварин.

## Матеріал і методи досліджень

Експериментальні дослідження проведені у відповідності до вимог лікарсько-біологічного експерименту з підбору аналогів, постановці контролю, дотриманню однакових умов годівлі та утримання під час

проведення досліду та обліку результатів. У досліді використовували препарат “ІмуноГепаверм”, який у своєму складі має такі діючі речовини: фенбендазол, розторопша плямиста, ехінацея пурпурова.

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. З цією метою було сформовано контрольну та дослідну групи по 5 тварин у кожній. Препарат вводили щоденно у наростаючих дозах упродовж 14 діб, натще внутрішньощлунково 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 (Labunska et al., 2024):

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

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 тварин (Gutiy et al., 2015; Labunska et al., 2024).

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

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

### Результати та їх обговорення

При визначенні кумулятивних властивостей препарату “ІмуноГепаверм” тест-методом “субхронічної токсичності” упродовж 14 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 експе-

рименту 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 1.

**Таблиця 1**

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 1 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 ± 0,9 ( $P < 0,01$ ) проти 31,5 ± 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 ± 3,3 г) також не відрізнялася від контролю (210,6 ± 2,4 г), що вказує про відсутність негативного впливу препарату “ІмуноГепаверм” на загальний фізіологічний стан та ріст тварин.

Морфологічні показники крові білих щурів на 14-ту добу досліду з вивчення кумулятивних властивостей препарату “ІмуноГепаверм” наведені у таблиці 2.

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  $21,68 \pm 0,24$  пг, а у контрольної групи  $22,63 \pm 0,23$  пг.

**Таблиця 2**

Морфологічні показники крові білих щурів на 15-у добу досліду з вивчення кумулятивних властивостей препарату “ІмуноГепаВерм” ( $M \pm m, n = 5$ )

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

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

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 спостерігали достовірне підвищення числа еозинофілів до  $0,5 \pm 0,01$  % ( $P < 0,001$ ). Таке збільшення може бути маркером активації імунної відповіді або помірної сенсифікаційної 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 знизилося відносно контрольної групи до  $10,1 \pm 0,99$  % проти  $13,3 \pm 1,21$  % у контрольної групи, проте зміни не мали статистичного значення. Число лімфоцитів у крові щурів дослідної групи залишалося на рівні контрольних значень.

Біохімічні показники крові білих щурів на 15-ту добу досліду з вивчення кумулятивних властивостей препарату “ІмуноГепаВерм” наведено у таблиці 3. 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 змінювався. 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 залишалася в межах фізіологічних величин, що вказує про відсутність суттєвого порушення екскреторної функції.

**Таблиця 3**

Біохімічні показники крові білих щурів на 15-у добу досліду з вивчення кумулятивних властивостей препарату “ІмуноГепаВерм” ( $M \pm m, n = 5$ )

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

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

Загалом, отримані результати біохімічних показників вказують на те, що багаторазове введення препарату “ІмуноГепаВерм” протягом 14 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”.

### Висновки

Препарат “ІмуноГепаВерм” володіє слабо вираженими кумулятивними властивостями: коефіцієнт кумуляції становив 3,25, загибелі тварин не спостерігали.

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.

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

Сукупність результатів вказує, що препарат “ІмуноГепаВерм” за умов повторного введення протягом 14 діб не чинить кумулятивної токсичної дії, а виявлені зміни є адаптаційними та не виходять за межі фізіологічної реактивності організму.

### Відомості про конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

## Подяка

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

## References

- Burlou-Nagy, C., Bănică, F., Jurca, T., Vicaș, L. G., Marian, E., Muresan, M. E., Bácskay, I., Kiss, R., Fehér, P., & Pallag, A. (2022). *Echinacea purpurea* (L.) Moench: Biological and Pharmacological Properties. A Review. *Plants* (Basel, Switzerland), 11(9), 1244. DOI: 10.3390/plants11091244.
- Capece, B. P., Virkel, G. L., & Lanusse, C. E. (2009). Enantiomeric behaviour of albendazole and fenbendazole sulfoxides in domestic animals: pharmacological implications. *Veterinary journal* (London, England : 1997), 181(3), 241–250. DOI: 10.1016/j.tvjl.2008.11.010.
- Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. *Official Journal of the European Communities L 358*, 1986, 1–29.
- Cray, C., & Altman, N. H. (2022). An Update on the Biologic Effects of Fenbendazole. *Comparative medicine*, 72(4), 215–219. DOI: 10.30802/AALAS-CM-22-000006.
- da Silva, Y. B., Bedogni, G., de Andrade Picanço, G., de Souza, J. Y., Nunes, W. S., da Costa, T. L., de Campos, G. B., Vargas Michelena, L., Salomon, C. J., & Vinaud, M. C. (2024). Nanoformulated fenbendazole as an attractive approach for treating neurocysticercosis: in vitro and in vivo studies. *Pharmaceutical development and technology*, 29(10), 1093–1100. DOI: 10.1080/10837450.2024.2422936.
- Eita, A. A. B. (2022). Milk thistle (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.): An overview about its pharmacology and medicinal uses with an emphasis on oral diseases. *Journal of oral biosciences*, 64(1), 71–76. DOI: 10.1016/j.job.2021.12.005.
- El-Demerdash, F. M., Karhib, M. M., Ghanem, N. F., Abdel-Daim, M. M., & El-Sayed, R. A. (2024). *Echinacea purpurea* root extract mitigates hepatotoxicity, genotoxicity, and ultrastructural changes induced by hexavalent chromium via oxidative stress suppression. *Environmental science and pollution research international*, 31(18), 26760–26772. DOI: 10.1007/s11356-024-32763-7.
- European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe. Strasbourg, 1986, 53.
- Gu, D., Wang, H., Yan, M., Li, Y., Yang, S., Shi, D., Guo, S., Wu, L., & Liu, C. (2023). *Echinacea purpurea* (L.) Moench extract suppresses inflammation by inhibition of C3a/C3aR signaling pathway in TNBS-induced ulcerative colitis rats. *Journal of ethnopharmacology*, 307, 116221. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116221.
- Guerrini, A., & Tedesco, D. E. A. (2023). Restoring Activity of Milk Thistle (*Silybum marianum* L.) on Serum Biochemical Parameters, Oxidative Status, Immunity, and Performance in Poultry and Other Animal Species, Poisoned by Mycotoxins: A Review. *Animals : an open access journal from MDPI*, 13(3), 330. DOI: 10.3390/ani13030330.
- Gutiy, B. V., Hufriy, D., & Hunczak, V. (2015). Study of properties cumulative Mevesel-injecting. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 17(1), 20–24. URL: <https://nvlvet.com.ua/index.php/journal/article/view/259>.
- Khazaei, R., Seidavi, A., & Bouyeh, M. (2022). A review on the mechanisms of the effect of silymarin in milk thistle (*Silybum marianum*) on some laboratory animals. *Veterinary medicine and science*, 8(1), 289–301. DOI: 10.1002/vms3.641.
- Labunska, O.-L. I., Hunchak, V. M., Gutiy, B. V., & Soltys, M. P. (2024). To study the cumulative properties of an immunostimulant based on 1,2,4-triazole. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 26(116), 47–53. DOI: 10.32718/nvlvet11607.
- Lavryshyn, Y. Y., Gutiy, B. V., Verveha, B. M., Kutsan, O. T., Hunchak, V. M., Khariv, I. I., Kushnir, V. I., Vasiv, R. O., Leskiv, K. Y., & Guta, Z. A. (2023). Definition of Acute Toxicity and Cumulative Properties of the Drug “Lipointersil”. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 25(112), 83–89. DOI: 10.32718/nvlvet11214.
- Lerchuk, Y. V., Tkach, A. K., Kruk, V. O., Gutiy, B. V., Khariv, I. I., Vasiv, R. O., Vyniarska, A. V., Sloboduk, N. M., Martyschuk, 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. DOI: 10.32718/nvlvet11633.
- McKellar, Q. A., Harrison, P., Galbraith, E. A., & Inglis, H. (1990). Pharmacokinetics of fenbendazole in dogs. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 13(4), 386–392. DOI: 10.1111/j.1365-2885.1990.tb00793.x.
- Nawaz, A., Zaib, S., Khan, I., Ahmed, A., Shahzadi, K., & Riaz, H. (2023). *Silybum marianum*: An Overview of its Phytochemistry and Pharmacological Activities with Emphasis on Potential Anticancer Properties. *Anticancer agents in medicinal chemistry*, 23(13), 1519–1534. DOI: 10.2174/1871520623666230412111152.
- Nguyen, J., Nguyen, T. Q., Han, B. O., & Hoang, B. X. (2024). Oral Fenbendazole for Cancer Therapy in Humans and Animals. *Anticancer research*, 44(9), 3725–3735. DOI: 10.21873/anticancer.17197.
- Ogal, M., Johnston, S. L., Klein, P., & Schoop, R. (2021). *Echinacea* reduces antibiotic usage in children through respiratory tract infection prevention: a randomized, blinded, controlled clinical trial. *European journal of*

- medical research, 26(1), 33. DOI: 10.1186/s40001-021-00499-6.
- O'Handley, R. M., Olson, M. E., McAllister, T. A., Morck, D. W., Jelinski, M., Royan, G., & Cheng, K. J. (1997). Efficacy of fenbendazole for treatment of giardiasis in calves. *American journal of veterinary research*, 58(4), 384–388. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9099384>.
- 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. DOI: 10.32718/nvlvet11830.
- Sachuk, R. M., Gutiy, B. V., Velesyk, T. A., Katsaraba, O. A., Buchko, O. M., Hunchak, R. V., Barilo, B. S., & Pepko, V. O. (2025). Determination of subacute toxicity of an injectable meloxicam-containing preparation in the white rat model as a basis for safe use in wild ungulates. *Scientific and Technical Bulletin of State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medical Products and Fodder Additives and Institute of Animal Biology*, 26(2), 253–262. DOI: 10.36359/scivp.2025-26-2.27.
- Sachuk, R. M., Velesyk, T. A., Gutyj, B. V., Kolinko, I. Y., Vyhovskyi, I. V., Kalabska, O., & Katsaraba, O. A. (2025). Toxicological evaluation of an iron-containing veterinary drug and environmental aspects of its residue disposal. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 8(2), 32–37. DOI: 10.32718/ujvas8-2.06.
- Short, C. R., Barker, S. A., Hsieh, L. C., Ou, S. P., McDowell, T., Davis, L. E., Neff-Davis, C. A., Koritz, G., Bevill, R. F., & Munsiff, I. J. (1987). Disposition of fenbendazole in cattle. *American journal of veterinary research*, 48(6), 958–961. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3605812>.
- Stattia 26 Zakonu Ukrainy № 5456-VI vid 16.10.2012 r. (2012). “Pro zakhyst tvaryn vid zhorstokoho povodzhennia” (in Ukrainian).
- Varkholiak, I. S., & Gutyj, B. V. (2019). The degree of cumulation of the “Bendamin” drug in the body of white rats. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 21(94), 82–85. DOI: 10.32718/nvlvet9415.
- Varkholiak, I., & Gutyj, B. (2018). Determination of acute toxicity of “Bendamin” drug in laboratory animals. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 20(92), 209–212. DOI: 10.32718/nvlvet9243.
- Varkholiak, I., Gutyj, B., Zolototska, O., Goralskyi, L., Sokulskyi, I., Khalak, V., Parchenko, V., Shcherbatyy, A., Martyshuk, T., & Guta, Z. (2022). Experimental assessment of the toxicity of a cardiac drug based on a phosphodiesterase-3 inhibitor and ethylmethylhydroxypyridine succinate. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 24(105), 109–119. DOI: 10.32718/nvlvet10516.
- Vasylyev, D., Priimenko, B., Aleksandrova, K., Mykhalchenko, Y., Gutyj, B., Mazur, I., Magrelo, N., Sus, H., Dashkovskyy, O., Vus, U., & Kamratska, O. (2021). Investigation of the acute toxicity of new xanthine xenobiotics with noticeable antioxidant activity. *Ukrainian Journal of Ecology*, 11(1), 315–318. DOI: 10.15421/2021\_47.
- Vieira, S. F., Gonçalves, S. M., Gonçalves, V. M. F., Llaguno, C. P., Macias, F., Tiritan, M. E., Cunha, C., Carvalho, A., Reis, R. L., Ferreira, H., & Neves, N. M. (2023). Echinacea purpurea Fractions Represent Promising Plant-Based Anti-Inflammatory Formulations. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 12(2), 425. DOI: 10.3390/antiox12020425.
- Vlizlo, V. V., Fedoruk, R. S., Ratyck, I. B., Vishchur, O. I. ta in (2012). *Laboratorni metody doslidzhen u biolohii, tvarynnytstvi ta veterynarii medytsyni. Dovidnyk. Lviv: SPOLOM (in Ukrainian)*.
- Vus, U., Gutyj, B., Sachuk, R., & Kushnir, V. (2025). Study of the toxicity of the drug “Devivit Carnitine” during prolonged intragastric administration. *Scientific Progress & Innovations*, 28(3), 205–209. DOI: 10.31210/spi2025.28.03.31.