



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/nvlvet11214

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

UDC 619:615.038

Definition of Acute Toxicity and Cumulative Properties of the Drug “Lipointersil”

Yu. Yu. Lavryshyn¹, B. V. Gutyj^{1✉}, B. M. Verveha², O. T. Kutsan³, V. M. Hunchak¹, I. I. Khariv¹,
V. I. Kushnir⁴, R. O. Vasiv¹, Kh. Ya. Leskiv¹, Z. A. Guta¹

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

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

³Institute of Veterinary Medicine of the National Academy of Sciences, Kyiv, Ukraine

⁴State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives, Lviv, Ukraine

Article info

Received 29.08.2023

Received in revised form

02.10.2023

Accepted 27.09.2023

Stepan Gzhytskyi National
University of Veterinary Medicine
and Biotechnologies Lviv,
Pekarska Str., 50, Lviv,
79010, Ukraine.
Tel.: +38-068-136-20-54
E-mail: bvh@ukr.net

Danylo Halytsky Lviv
National Medical University,
Pekarska str., 69, Lviv,
79010, Ukraine.

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

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

Lavryshyn Yu. Yu., Gutyj B. V., Verveha B. M., Kutsan O. T., Hunchak V. M., Khariv I. I., Kushnir V. I., Vasiv R. O., Leskiv Kh. Ya., & Guta Z. A. (2023). Definition of Acute Toxicity and Cumulative Properties of the Drug “Lipointersil”. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 25(112), 83–89. doi: 10.32718/nvlvet11214

The research aimed to determine the acute toxicity and cumulative properties of the liposomal drug “Lipointersil” based on interferon and spotted milk thistle. The acute toxicity of the “Lipointersil” drug was assessed in white rats, aged 2–3 months, with a body weight of 170–180 g through intragastric and intramuscular administration. After administration of the drug, the dose and the number of animals that died were recorded, and the median lethal dose (DL_{50}) of the investigated drug was calculated using the method of H. Kerber. The cumulative properties were determined in white rats aged 2–3 months, weighing 170–185 g, using the subchronic toxicity test method by K. S. Lim et al., modified by K. K. Sydorov. Based on the conducted research, it was established that the “Lipointersil” drug, according to the State Standard of Ukraine 85.2-37-736:2011, belongs to class IV toxicity (slightly toxic substances). The LD_{50} for intragastric and intramuscular administration in white rats is 5166.66 and 5833.33 mg/kg of body weight, respectively. In determining of the cumulative properties of the “Lipointersil” drug, no deaths of experimental animals were observed during the study. Moreover, the animals remained active, fed well, and had dense, shiny fur. The coefficient of accumulation of the “Lipointersil” drug was more than 8.31 units, indicating its weakly pronounced cumulative properties. Prolonged daily administration for 24 days of “Lipointersil” had no significant impact on the functional state of the liver and kidneys. Under long-term (24 days) daily administration in increasing doses, the drug “Lipointersil” caused slight destruction of hepatocyte membranes, as indicated by the increased activity of alanine and aspartate aminotransferases and alkaline phosphatase.

Key words: toxicity, liposomal drug, cumulative, interferon, milk thistle.

Визначення параметрів гострої токсичності та кумулятивних властивостей препарату “Ліпоінтерсил”

Ю. Ю. Лавришин¹, Б. В. Гутий^{1✉}, Б. М. Вервега², О. Т. Куцан³, В. М. Гунчак¹, І. І. Харів¹,
В. І. Кушнір⁴, Р. О. Васів¹, Х. Я. Леськів¹, З. А. Гута¹

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

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

³Інститут ветеринарної медицини НААН, м. Київ, Україна

⁴Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок, м. Львів, Україна

Метою досліджень було визначення гострої токсичності, а також кумулятивних властивостей ліпосомального препарату “Ліпоінтерсил” на основі інтерферону та розторопші плямистої. Гостру токсичність препарату “Ліпоінтерсил” визначали на білих щурах, 2–3-місячного віку, масою тіла 170–180 г за внутрішньошлункового та внутрішньом’язового введення. Після введення препарату враховували дозу та кількість тварин, які загинули, та вираховували середньосмертельну дозу (DL_{50}) досліджуваного препарату за методом Г. Кербера. Визначення кумулятивних властивостей проводили на білих щурах 2–3-місячного віку, масою тіла 170–185 г тест-методом “субхронічної токсичності” за К. S. Lim із співавторами, у модифікації К. К. Сидорова. На основі проведених досліджень встановлено, що препарат “Ліпоінтерсил” згідно СОУ 85.2-37-736:2011 належить до IV класу токсичності (малотоксичні речовини). DL_{50} за внутрішньошлункового та внутрішньом’язового введення білим щурам становить, відповідно 5166,66 та 5833,33 мг/кг маси тіла. При визначенні кумулятивних властивостей препарату “Ліпоінтерсил” загибелі дослідних тварин упродовж дослідів не було виявлено. При цьому тварини були активними добре поїдали корми, шерсть була густою, блискучою. Коефіцієнт кумуляції препарату “Ліпоінтерсил” становив більше 8,31 одиниці, що вказує про слабо виражені його кумулятивні властивості. Довготривале щоденне введення протягом 24 діб “Ліпоінтерсилу” мало вплив на функціональний стан печінки та нирок. За умов довготривалого (24 доби) щоденного введення у зростаючих дозах препарат “Ліпоінтерсил” викликає незначну деструкцію мембран гепатоцитів, про що вказує підвищення активності аланін-, аспартат-аміотрансфераз та лужної фосфатази.

Ключові слова: токсичність, ліпосомальний препарат, кумуляція, інтерферон, розторопша плямиста.

Вступ

У практиці ветеринарної медицини для посилення імунної системи використовують інтерферон (Stravskyi & Stravska, 2013; Oksamytnyi, 2017). Інтерферон як один з ключових чинників захисних механізмів імунної системи тварин проявляє свій вплив завдяки системній дії на організм за умов різних негативних чинників (Kramariev & Yevtushenko, 2019). Нині ефективність застосування ліпосомальних препаратів на основі інтерферонів, в тому числі й у ветеринарній медицині, не викликає сумнівів. Вона доведена численними клінічними дослідженнями (Leshovska et al., 2010). І якщо спочатку такі дослідження були виконані на лабораторних тваринах, то згодом вони були проведені майже на всіх видах сільськогосподарських і домашніх тварин (Leshovska et al., 2010). Інтерферони істотно впливають на В- і Т-ланцюг імунітету (Kuznietsov & Kopeichenko, 2016), завдяки чому стабілізується імунний гомеостаз організму тварин (Maslianko et al., 2010). Варто зазначити, що γ -інтерферони є особливо ефективними стимуляторами імунобіологічної реактивності організму, α - і β -типів (Fediak & Semeniv, 2011; Hrynychuk et al., 2020). Антибактеріальна активність інтерферону обумовлена підвищенням під його впливом синтезу імуноглобулінів, фагоцитарної активності, а також посиленням цитотоксичної активності природних кілерів (Maslianko & Levkivskyi, 2010). Інтерферони впливають на імунну систему організму тварин різними шляхами, викликаючи зміну експресії мембранних рецепторів і антигенів системи ГКГ; функціональної активності імункомпетентних клітин; кількісного і якісного складу виділених цитокінів та продукції і секреції внутрішньоклітинних білків (Loshak et al., 2014).

Інтерферон виконує контрольну-регуляторну функцію, яка спрямована на підтримку сталості фізіологічних процесів (Kens et al., 2018). Під впливом інтерферону підвищується ефективність імунного розпізнавання антигену й фагоцитоз, спрямовані на елімінацію збудника або антигенно змінених клітин, а також відбувається корекція вторинних імунodefіци-

тів (Dziublyk, 2016). Інтерферон є важливим фактором неспецифічної резистентності та проявляє антимікробні, антивірусні, антипроліферативні і імуномодуючі властивості завдяки посиленню експресії поверхневих антигенів головного комплексу гістосумісності I і II класів, підвищенню ефекторних функцій макрофагів, зокрема продукції супероксидних та нітроксидних радикалів, збільшенню антигеносередкованої цитотоксичності макрофагів, пов’язаної із експресією Fc γ -рецепторів IgG (Zotsenko et al., 2010).

Імуностимулювальну дію розторопші плямистої проявляють флаволігнани об’єднані під загальною назвою – “Силімарин” (Gutyj et al., 2022, 2023). Це суміш трьох ізомерів: силібіліну, силікрістину та силідіаніну (Slobodian et al., 2021, 2022). Біологічна дія флаволігнанів на організм тварин і птиці досить різноманітна, і особливо важлива, гепатопротекторна і імуностимулювальна (Martyshuk et al., 2023). Вони пролонгують дію адреналіну і пригнічують гіалуронідазу, активують ряд ензимів – протеїнкіназу, фосфодіестеразу, циклооксигеназу. Розторопша містить високий рівень вітамінів групи B, A, E, K, попередники вітаміну D, каротиноїди, широкий набір макроелементів – Магній, Ферум, Кальцій, Калій, та мікроелементів – Цинк, Купрум, Йод та Марганець (Ostapyyuk et al., 2021).

У процесі біотрансформації “Силімарину” в печінці тварин утворюються парні сполуки з глюкуроноювою кислотою і фосфосульфатами. Після кон’югації 80 % цих сполук виділяються зі жовчу в кишечник і там розщеплюються сапрофітною мікрофлорою. Варто зазначити, що в кишечнику 40 % виділеного “Силімарину” повторно реабсорбується і надходить у печінку, а звідти проникає у кров (Martyshuk et al., 2021). За такої ситуації можна стверджувати про ентеро-гепато-ентеральний кругообіг “Силімарину” (Martyshuk & Gutyj, 2019).

В експериментальних дослідженнях на лабораторних тваринах (Martyshuk et al., 2019), встановлено що ліпосомальні препарати, які містять розторопшу плямисту гальмують утворення токсичних продуктів пероксидації – гідроперекисів ліпідів, дієнових кон’югатів, ТБК-активних продуктів та відновлюють

резерв печінкових ліпідів – і водорозчинних антиоксидантів (Gutyj et al., 2018).

Загалом, комплексне застосування інтерферонів на розторопші плямистій є перспективним для застосування у клінічній ветеринарній медицині. Це в першу чергу стосується використання цих чинників як засобів нормалізації антиоксидантного та імунного гомеостазу, стимуляції Т- і В-клітинної ланки імунітету.

На кафедрі фармакології та токсикології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького було розроблено ліпосомальний препарат на основі інтерферону та розторопші плямистої.

Мета дослідження

Вивчити параметри гострої токсичності, а також кумулятивні властивості ліпосомального препарату “Ліпоінтерсил”.

Матеріал і методи досліджень

Гостру токсичність препарату “Ліпоінтерсил” визначали на білих щурах, 2–3-місячного віку, масою тіла 170–180 г за внутрішньошлункового та внутрішньом’язового введення. При цьому, параметри гострої токсичності досліджуваного препарату визначали у два етапи: орієнтовному та розгорнутому досліді. В орієнтовному досліді на кожну дозу препарату використовували по 3 тварини. При проведенні розгорнутого досліді було сформовано за принципом аналогів шість груп тварин по шість тварин у кожній.

При визначенні гострої токсичності за внутрішньошлункового введення в орієнтовному досліді препарат застосовували в дозах 1000, 3000, 5000 та 7000 мг/кг маси тіла. При проведенні розгорнутого досліді препарат вводили в діапазоні доз 3000, 4000, 5000, 6000 та 7000 мг/кг маси тіла. Досліджуваний препарат вводили зранку, натще внутрішньошлунково, одноразово за допомогою шприца із зондом.

При визначенні гострої токсичності за внутрішньом’язового введення в орієнтовному досліді препарат “Ліпоінтерсил” застосовували в дозах 2000, 4000, 6000 та 8000 мг/кг маси тіла. При проведенні розгорнутого досліді препарат застосовували в діапазоні доз 3000, 4000, 5000, 6000, 7000 та 8000 мг/кг маси тіла.

Після введення препарату, спостереження за лабораторними тваринами вели протягом 14 діб. При цьому враховували такі показники: зовнішній вигляд, поведінку тварин, стан шерсті, видимих слизових оболонок, відношення до корму, ритм, частоту

дихання, час виникнення та характер інтоксикації, її важкість, перебіг, час загибелі тварин або їх одужання.

Після введення препарату враховували дозу та кількість тварин, які загинули, та вираховували середньосмертельну дозу (DL₅₀) досліджуваного препарату за методом Г. Кербера (Vasylyev et al., 2021; Kushnir et al., 2022).

Визначення кумулятивних властивостей проводили на білих щурах 2–3-місячного віку, масою тіла 170–185 г тест-методом “субхронічної токсичності” за К. С. Lim із співавторами, у модифікації К. К. Сидорова. Для проведення досліджень було сформовано 2 групи тварин (контрольну та дослідну) по 6 щурів в кожній. Тваринам дослідної групи досліджуваний засіб вводили упродовж 24 діб у дозі 1/10 DL₅₀. При цьому через кожні 4 доби дозу препарату збільшували у 1,5 рази. Середню сумарну введену дозу препарату на одну дослідну тварину визначали за К. К. Сидоровим. Коефіцієнт кумуляції вираховували за формулою Ю. Г. Кагана і В. В. Станкевич (Sachuk et al., 2021; Karpenko et al., 2022; Kushnir et al., 2022):

$$K_{\text{кум}} = \text{DL}_{50\text{ n}} : \text{DL}_{50\text{ i}}$$

де: K_{кум} – коефіцієнт кумуляції,

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

DL_{50 i} – середні летальні дози при одноразовому введенні

З метою вивчення впливу препарату на організм лабораторних тварин, на наступну добу після припинення застосування препарату “Ліпоінтерсил” щурів декапітували за умов легкого ефірного наркозу та відбирали кров для проведення гематологічних і біохімічних досліджень за загальноновизначеними методами та проводили визначення вагових коефіцієнтів маси внутрішніх органів.

Результати та їх обговорення

Визначення параметрів гострої токсичності препарату “Ліпоінтерсил” проводили в орієнтовному та розгорнутих досліді.

За визначення в орієнтовному досліді гострої токсичності препарату на білих щурах за внутрішньошлункового застосування, було встановлено, що застосування препарату “Ліпоінтерсил” у дозах 1000 та 3000 мг/кг не викликало загибелі тварин. Тоді як, за застосування препарату у дозі 5000 та 7000 мг/кг викликало загибель, відповідно, 66,6 та 100 % тварин. Результати визначення гострої токсичності в орієнтовному досліді наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Показники токсичності препарату “Ліпоінтерсил” на білих щурах

Кількість тварин у групі	Доза препарату, мг/кг	Число загиблих тварин	
		всього	у %
3	1000	0	0
3	3000	0	0
3	5000	2	66,6
3	7000	3	100

При проведенні розгорнутого дослідження було встановлено, що застосування препарату “Ліпоінтерсил” у дозі 4000 мг/кг маси тіла і вище спричиняв клінічні ознаки інтоксикації через 5–7 годин, які характеризувалися порушенням координації рухів, тремором

окремих м’язів. Загибель щурів проходила протягом 1–4 доби в прямій залежності від дози введеного препарату. Результати визначення DL_{50} на білих щурах наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Визначення DL_{50} препарату “Ліпоінтерсил” за внутрішньо шлункового введення білим щурах

Доза препарату, (мг/кг)	3000	4000	5000	6000	7000
Вижило	6	5	3	2	0
Загинуло	0	1	3	4	6
Z	0,5	2	3,5	5	
d	1000	1000	1000	1000	
z d	500	2000	3500	5000	

DL_{50} розраховували за формулою:

$$DL_{50} = DL_{100} - \Sigma (z d) / m,$$

де: DL_{100} – доза, від якої загинули всі тварини;

Σ – символ суми;

z – половина загальної кількості тварин, які загинули від двох наступних доз;

d – різниця двох наступних доз;

m – кількість тварин у групі на кожну дозу

Згідно з формулою DL_{50} препарату “Ліпоінтерсил” складала:

$$DL_{50} = 7000 - (11000:6) = 7000 - 1833,33 = 5166,66 \text{ мг/кг.}$$

У подальшому проводили визначення гострої токсичності препарату “Ліпоінтерсил” за внутрішньом’язового застосування. В орієнтовному досліді було встановлено, що застосування препарату у дозі

2000 мг/кг не викликало загибелі тварин, тоді як за введення Ліпоінтерсилу в дозі 8000 мг/кг відзначали 100 % загибель. Результати визначення гострої токсичності в орієнтовному досліді наведено у таблиці 3.

При проведенні розгорнутого дослідження було встановлено, що застосування препарату “Ліпоінтерсил” у дозі 5000 мг/кг маси тіла і вище, вже через 4–5 годин відмічали появу клінічних ознак інтоксикації, які характеризувалися тремором окремих м’язів, порушенням координації рухів. Загибель тварин наступала протягом 1–5 діб. Кількість тварин, що загинули, була в прямій залежності від дози введеного препарату. Результати визначення DL_{50} на білих щурах наведено у таблиці 4.

Таблиця 3

Показники токсичності препарату “Ліпоінтерсил” на білих щурах

Кількість тварин у групі	Доза препарату, мг/кг	Число загиблих тварин	
		всього	у %
3	2000	0	0
3	4000	1	33,3
3	6000	2	66,6
3	8000	3	100

Таблиця 4

Визначення DL_{50} препарату “Ліпоінтерсил” за внутрішньом’язового введення білим щурам

Доза препарату, (мг/кг)	3000	4000	5000	6000	7000	8000
Вижило	6	5	4	3	2	0
Загинуло	0	1	2	3	4	6
Z	0,5	1,5	2,5	3,5	5	
d	1000	1000	1000	1000	1000	
z d	500	1500	2500	3500	5000	

DL_{50} розраховували за формулою:

$$DL_{50} = DL_{100} - \Sigma (z d) / m,$$

де: LD_{100} – доза, від якої загинули всі тварини;

Σ – символ суми;

z – половина загальної кількості тварин, які загинули від двох наступних доз;

d – різниця двох наступних доз;

m – кількість тварин у групі на кожну дозу

Згідно з формулою DL_{50} препарату «Ліпоінтерсил» складала:

$$DL_{50} = 8000 - (13000:6) = 8000 - 2166,66 = 5833,33 \text{ мг/кг.}$$

Отже, препарат “Ліпоінтерсил” згідно СОУ 85.2-37-736:2011 належить до IV класу токсичності (малотоксичні речовини). DL_{50} за внутрішньом’язового та внутрішньом’язового введення білим щурам становить, відповідно 5166,66 та 5833,33 мг/кг маси тіла.

При визначенні кумулятивних властивостей

препарату “Ліпоінтерсил” загибелі дослідних тварин упродовж дослідів не було виявлено. При цьому тварини були активними добре поїдали корми, шерсть була густою, блискучою.

Сумарна середня введена доза на одного щура становила:

$$DL_{50n} = (583,3 \cdot 4) + (874,95 \cdot 4) + (1312,4 \cdot 4) + (1968,6 \cdot 4) + (2952,9 \cdot 4) + (4429,4 \cdot 4) = 48486,2 \text{ мг/кг.}$$

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

$$K_{\text{кум}} = 48486,2:5833,3 = 8,31 \text{ одиниць}$$

Отже, коефіцієнт кумуляції препарату “Ліпоінтерсил” становив більше 8,31 одиниці, що вказує про слабо виражені його кумулятивні властивості.

У подальшому проводили визначення вагових коефіцієнтів маси внутрішніх органів. Результати досліджень наведено у таблиці 5.

Таблиця 5

Коефіцієнти маси внутрішніх органів білих щурів ($M \pm m, n = 6$)

Органи	Групи тварин	
	контроль	дослід
Печінка	31,3 $\pm$ 1,1	28,2 $\pm$ 1,0*
Серце	4,07 $\pm$ 0,26	4,16 $\pm$ 0,22
Селезінка	3,87 $\pm$ 0,42	4,11 $\pm$ 0,39
Нирка ліва	3,71 $\pm$ 0,21	3,51 $\pm$ 0,23
Нирка права	3,52 $\pm$ 0,21	3,34 $\pm$ 0,17
Легені	9,82 $\pm$ 0,59	10,81 $\pm$ 1,01
Маса	210,2 $\pm$ 2,3	205,9 $\pm$ 3,6

Як видно з даних наведених у таблиці 5, 24-добове введення препарату “Ліпоінтерсил” у наростаючих дозах у тварин дослідної групи викликало вірогідне зменшення коефіцієнтів маси печінки на 9,9 % ($P < 0,05$) та тенденцію до зниження вагових коефіцієнтів маси нирок. Зокрема, коефіцієнти маси правої нирки були зниженими на 5,1 % та лівої на 5,4 %, порівняно до показників контрольної групи тварин. Вагові коефіцієнти маси серця, селезінки і легень тварин дослідної групи дещо були вищими за показники контрольної групи.

Отже, довготривале щоденне введення протягом 24 діб “Ліпоінтерсилу” мало вплив на функціональний стан печінки та нирок.

За дослідження морфологічних показників крові щурів за внутрішньом’язового введення препарату “Ліпоінтерсил” у зростаючих дозах, нами встановлено підвищення рівня гемоглобіну на 7,7 % та кількості еритроцитів на 4 % відносно показників контрольної групи.

Нами виявлені зміни показників лейкоцитарного профілю. Встановлено збільшення, порівняно з контрольною групою, кількості нейтрофілів на 4,2 % та зниження кількості лімфоцитів на 3,3 %, еозинофілів – на 0,26 % та моноцитів – на 0,6 %.

Довготривале введення препарату “Ліпоінтерсил” у зростаючих дозах суттєво впливало на деякі біохімічні показники дослідних тварин (табл. 7). А саме, активність АлАТ вірогідно підвищилась, на

14,8 % ($P < 0,05$), АсАТ – на 12,3 % ($P < 0,05$) та лужної фосфатази – на 28,6 % ($P < 0,05$) порівняно з щурами контрольної групи.

При дослідженні рівня загального протеїну встановлено, що у дослідній групі даний показник становив $63,3 \pm 1,30$ г/л тоді як у контрольній групі він був дещо вищим і відповідно становив $68,5 \pm 1,74$ г/л.

На порушення функціонального стану нирок та печінки, за таких умов, вказувало зростання на 15,8 % ($P < 0,05$) рівня креатиніну та зниження концентрації сечовини у сироватці крові на 13,1 % відносно показників контрольної групи.

Таблиця 6

Морфологічні показники крові білих щурів на 24-ту добу дослідів з вивчення кумулятивних властивостей препарату “Ліпоінтерсил” ($M \pm m, n = 6$)

Показники	Група	
	контроль	дослідна
Гемоглобін, г/л	121,4 $\pm$ 1,89	130,7 $\pm$ 2,75**
Еритроцити, Т/л	6,21 $\pm$ 0,67	6,46 $\pm$ 0,69
Гематокрит, %	37,9 $\pm$ 1,01	39,6 $\pm$ 1,24
Лейкоцити, Г/л	11,20 $\pm$ 2,11	11,91 $\pm$ 3,14
Еозинофіли, %	2,11 $\pm$ 0,11	1,85 $\pm$ 0,10
Нейтрофіли, %	23,3 $\pm$ 1,68	27,5 $\pm$ 0,79*
Лімфоцити, %	72,4 $\pm$ 1,75	69,1 $\pm$ 1,61
Моноцити, %	2,1 $\pm$ 0,42	1,5 $\pm$ 0,69

Таблиця 7

Біохімічні показники крові білих щурів у кінці дослідів з визначення кумулятивних властивостей препарату “Ліпоінтерсил” ($M \pm m, n = 6$)

Показники	Групи тварин	
	контроль	дослідна
Протеїн загальний, г/л	68,5 $\pm$ 1,74	63,3 $\pm$ 1,30*
Альбуміни, г/л	29,3 $\pm$ 0,89	26,09 $\pm$ 1,53
Глобуліни, г/л	39,2 $\pm$ 2,16	37,21 $\pm$ 4,08
АлАТ, Од/л	83,1 $\pm$ 3,52	95,4 $\pm$ 3,44*
АсАТ, Од/л	161,1 $\pm$ 4,68	180,9 $\pm$ 5,52*
ЛФ, Од/л	147,0 $\pm$ 25,6	189,0 $\pm$ 19,5*
Креатинін, мкмоль/л	91,2 $\pm$ 3,8	105,6 $\pm$ 5,5*
Сечовина, ммоль/л	6,02 $\pm$ 0,23	5,23 $\pm$ 0,57

Отже, за умов довготривалого (24 доби) щоденного введення у зростаючих дозах препарат “Ліпоінтерсил” викликає незначну деструкцію мембран гепатоцитів, про що вказує підвищення активності аланін-, аспартат-аміотрансфераз та лужної фосфатази.

Висновки

За визначеними параметрами гострої токсичності на лабораторних тваринах ліпосомальний препарат “Ліпоінтерсил” належить до IV класу токсичності – малотоксичні сполуки. DL_{50} ліпосомального препарату за внутрішньощункового та внутрішньом’язового введення білим щурам становить, відповідно 5166,66 та 5833,33 мг/кг маси тіла. Коефіцієнт кумуляції препарату “Ліпоінтерсил” становить більше 8,31 одиниці, що вказує про слабо

виражені його кумулятивні властивості.

References

- Dziublyk, I. V. (2016). Interferony: pryroda, mekhanizmy dii ta klinichne zastosuvannya preparativ interferonu. *Zdorove rebenka*, 5, 79–84. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2016_5_14 (in Ukrainian).
- Fediak, I. O., & Semeniv, D. V. (2011). Doslidzhennia dynamiky farmatsevtichnoho rynku v Ukraini interferoniv-alfa, yaki rekomendovano dlia etiotropnoi terapii khvorykh na virusni hepatyty. *Farmatsevtichni zhurnal*, 6, 12–18 (in Ukrainian).
- Gutyj, B. V., Martyshuk, T. V., Parchenko, V. V., Kaplaushenko, A. H., Bushueva, I. V., Hariv, I. I., Bilash, Y. P., Brygadyrenko, V. V., Turko, Y. I., & Radzykhovskiy, M. L. (2022). Effect of liposomal drug based on interferon and extract from *Silybum marianum* on antioxidative status of bulls against the background of contamination of fodders by cadmium and plumbum. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 13(4), 419–425. DOI: 10.15421/022255.
- Gutyj, B., Grymak, Y., Hunchak, V., Mysak, A., Nazaruk, N., Brezvyin, O., Hariv, I., Shcherbatyy, A., Semeniv, B., Bushueva, I., Parchenko, V., & Kaplaushenko, A. (2018). Preclinical searches of the preparation Threomagnile. *Ukrainian Journal of Ecology*, 8(1), 688–695. DOI: 10.15421/2018_267.
- 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 Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies*. 20(83), 51–55. DOI: 10.15421/nvlvet8310.
- Gutyj, B., Martyshuk, T., Khalak, V., Zezekalo, M., Omelchenko, O., Todoriuk, V., Khymynets, P., Vyslotska, L., Vus, U., & Prysiashniuk, V. (2023). The influence of feed additive “Sylimevit” on indicators of the immune system of piglets at weaning. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 25(110), 104–109. DOI: 10.32718/nvlvet11017.
- Gutyj, B., Voloshyn, R., Stybel, V., Verveha, B., Sachuk, R., Starostenko, I., Mylostyvyi, R., Kushnir, V., Mazur, I., Khariv, I., Turko, Y., Khalak, V., & Magrelo, V. (2023). The state of the immune system of rats under conditions of oxidative stress and the influence of the feed additive “Sylimevit”. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 25(110), 131–136. DOI: 10.32718/nvlvet11022.
- Hrynychuk, A. F., Davydenko, I. S., Hrynychuk, F. V., & Polianskyi, I. Yu. (2020). Eksperymentalne obgruntuвання intraocherevynnoho zastosuvannya interferonu $\alpha 2b$ dlia likuvannya hostroho perytonitu. *Shpytalna khirurhiia. Zhurnal imeni L. Ya. Kovalchuka*, 1, 46–50. DOI: 10.11603/2414-4533.2020.1.10736 (in Ukrainian).
- Karpenko, Y., Hunchak, Y., Gutyj, B., Hunchak, A., Parchenko, M., & Parchenko, V. (2022). Advanced research for physico-chemical properties and parameters of toxicity piperazinium 2-((5-(furan-2-YL)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-YL)THIO)acetate. *Science Rise: Pharmaceutical Science*, 2(36), 18–25. DOI: 10.15587/2519-4852.2022.255848.
- Kens, O. V., Lukianenko, N. S., & Hnateiko, O. Z. (2018). Vplyv imunomoduliuchoi terapii interferonom alfa-2b rekombinantnym liudyny na riven tsytokiniv u krovii ditei z povtornymi epizodamy hostroho obstruktyvnoho bronkhitu. *Sovremennaia pedyatryia*, 1, 30–38. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped_2018_1_7 (in Ukrainian).
- Kramariiev, S. O., & Yevtushenko, V. V. (2019). Dosvid zastosuvannya nazalnykh form interferonu v likuvanni y profilaktytsii hostrykh respiratornykh infektsii. *Aktualna infektolohiia*, 7(4), 217–223. URL: <http://ir.library.nmu.com/handle/123456789/6887> (in Ukrainian).
- Kushnir, V. I., Kushnir, I. M., Patereha, I. P., Kutsan, O. T., Zhovnir, O. M., & Gutyj, B. V. (2022). Comparative assessment of various methods of studying the skin toxicity of a wound-healing drug. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 5(2), 3–7. DOI: 10.32718/ujvas5-2.01.
- Kuznietsov, S. V., & Kopeichenko, T. S. (2016). Interferonoterapiia hostrykh respiratornykh virusnykh infektsii u ditei. *Aktualnaia ynfektolohiia*, 1, 48–50. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/akinf_2016_1_12 (in Ukrainian).
- Leshovska, N. M., Broda, N. A., Ratskyi, M. I., & Mudrak, D. I. (2010). Vplyv vitaminiv A, D3, E, selenitu natriiu ta interferonu na vmist vitaminiv A ta E u plazmi krovii koriv i teliat. *Biolohiia tvaryn*, 12(2), 156–159. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/bitv_2010_12_2_23 (in Ukrainian).
- Loshak, O. O., Novyk, I. I., Petrytsiuk, T. V., & Pysariiev, A. O. (2014). Interferon alfa-2b v kompleksnii terapii vnutrishnoutrobnykh infektsii u novonarodzenykh z bakterialno-virusnymi mikst-infektsiiamy. *Neonatalogiia, khirurhiia ta perynatalna medytsyna*, 4(1), 136–139. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nkhp_m_2014_4_1_24 (in Ukrainian).
- Martyschuk, T. V., & Gutyj, B. V. (2019). Influence of feed additive “Butaselmavit Plus” on the indicators of rats blood under the conditions of their poisoning with Tetrachloromethane. *Theoretical and Applied Veterinary Medicine*, 7(2), 79–83. DOI: 10.32819/2019.71014.
- Martyschuk, T. V., & Gutyj, B. V. (2019). Influence of feed additive “Butaselmavit-Plus” on antioxidant status of rats in conditions of oxidative stress. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Agricultural sciences*, 21(90), 76–81. DOI: 10.32718/nvlvet-a9013.
- Martyschuk, T. V., Gutyj, B. V., & Khalak, V. I. (2021). System of antioxidant protection of the body of piglets under the action of feed additive “Butaselmavit-plus”. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 4(2), 38–43. DOI: 10.32718/ujvas4-2.07.
- Martyschuk, T. V., Gutyj, B. V., Vishchur, O. I., & Todoriuk, V. B. (2019). Biochemical indices of piglets blood under the action of feed additive “Butaselmavit-plus”. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 2(2), 27–30. DOI: 10.32718/ujvas2-2.06.

- Martyshuk, T., Gutyj, B., Sobolieva, S., Khalak, V., Vozna, O., & Todoruk, V. (2023). The effectiveness of the use of the feed additive “Butaselmavit-plus” as part of compound feed for young pigs. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Agricultural Sciences*, 25(98), 92–98. DOI: 10.32718/nvlvet-a9816.
- Maslianko, R. P., & Levkivskyi, D. M. (2010). Osoblyvosti funktsionuvannia systemy interferonu u neonatalnykh tvaryn. *Naukovyi visnyk Lvivskoho natsionalnoho universytetu veterynarnoi medytsyny ta biotekhnolohii im. S. Z. Gzhytskoho*, 12, 3(2), 102–107. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/nvlnu_2010_12_3%282%29__20 (in Ukrainian).
- Maslianko, R. P., Padovskiy, A. I., Fliunt, R. B., Shekel, V. F. (2010). Systema interferonu i yii rol u zakhysnykh funktsiiakh orhanizmu. *Naukovyi visnyk Lvivskoho natsionalnoho universytetu veterynarnoi medytsyny ta biotekhnolohii im. S. Z. Gzhytskoho*, 12, 3(2), 108–114. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistema-interferonu-i-yiyi-rol-u-zahisnih-funktsiyah-organizmu> (in Ukrainian).
- Oksamytnyi, V. M. (2017). Interferony: zastosuvannia u veterynarii. *Biolohiia tvaryn*, 19(3), 55–68. DOI: 10.15407/animbiol19.03.055 (in Ukrainian).
- Ostapuk, A. Y., Holubieva, T. A., Gutyj, B. V., & Slobodian, S. O. (2021). The effect of sylimevit, metifen, and milk thistle on the intensity of the processes of peroxidation of lipids in the body of laying hens in experimental chronic cadmium toxicosis. *Ukrainian Journal of Ecology*, 11(4), 57–63. DOI: 10.15421/2021_199.
- Sachuk, R., Stravskyy, Y., Gutyj, B., Velesyk, T., Katsaraba, O., & Zhyhaliuk, S. (2021). Study of acute toxicity of the drug «Kolidev 8M» with a single intragastric injection in laboratory animals. *ScienceRise: Biological Science*, 2(27), 44–48. DOI: 10.15587/2519-8025.2021.235952.
- Slobodian, S. O., Gutyj, B. V., Shalovylo, S. H., Holovach, P. I., Pavliv, O. V., Kalyn, B. M., Kurtyak, B. M., Hachak, Yu. R., Martyshuk, T. V., Demus, N. V., & Shnaider, V. L. (2022). Influence of “Metisevit Plus” feed additive on morphological and biochemical parameters of bull blood under conditions of lead-cadmium loading. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences*, 24(106), 54–61. DOI: 10.32718/nvlvet10609.
- Slobodian, S. O., Gutyj, B. V., Darmohray, L. M., & Povochnikov, M. G. (2021). Antioxidant status of the organisms of young bulls in the conditions of lead-cadmium load and effect of correcting factors. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 12(2), 315–320. DOI: 10.15421/022142.
- Stravskiy, Ya. S., & Stravska, S. M. (2013). Vykorystannya hermatranolu v liposomalnii emulsii u profilaktytsi pisliaotelnoi patolohii koriv. *Veterynarna biotekhnolohiia*, 22, 574–578 (in Ukrainian).
- 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.
- Zotsenko, V. M., Spivak, M. Ya., Yushchysyna, O. A. (2010). Osoblyvosti interferonovoho ta tsytokinovoho statusu koriv za fastsiolozu. *Naukovyi visnyk Lvivskoho natsionalnoho universytetu veterynarnoi medytsyny ta biotekhnolohii im. S. Z. Gzhytskoho*, 12, 2(1), 112–117. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/nvlnu_2010_12_2%281%29__24 (in Ukrainian).