



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/nvlvet10606

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

UDC 619:618.312.2-002:637.438

Dynamics of individual biochemical parameters of blood of intact white mice under the action of the drug “Vitosept”

V. M. Hunchak¹, M. P. Soltys¹✉, B. V. Gutyj¹, A. V. Hunchak², R. O. Vasiv¹, I. I. Khariv¹

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

²Institute of Animal Biology NAAS, Lviv, Ukraine

Article info

Received 21.03.2022

Received in revised form

21.04.2022

Accepted 22.04.2022

Stepan Gzhytskyi National
University of Veterinary Medicine
and Biotechnologies Lviv,
Pekarska Str., 50, Lviv,
79010, Ukraine.
Tel.: +38-067-323-51-40
E-mail: soltysmaria88@gmail.com

Institute of Animal Biology NAAS,
Vasyl Stus Str., 38, Lviv, 79034,
Ukraine.

Hunchak, V. M., Soltys, M. P., Gutyj, B. V., Hunchak, A. V., Vasiv, R. O., & Khariv, I. I. (2022). Dynamics of individual biochemical parameters of blood of intact white mice under the action of the drug “Vitosept”. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 24(106), 34–42. doi: 10.32718/nvlvet10606

The active substance of the drug “Vitosept” is high-purity sodium hypochlorite (HPSH), obtained by the direct electrochemical reaction on a newly developed diaphragm-free flow cell, bypassing the formation of molecular chlorine. The developers (Altapharm, Dnipro) used an isotonic (0.9 %) sodium chloride solution prepared in water purified by special technology as the starting electrolyte. The study aimed to determine the effect of different concentrations of Vitosept on the dynamics of serum biochemical parameters of intact white mice. During our research, we found that intragastric administration of even the highest concentrations (500 mg/L) of the drug “Vitosept” did not cause the death of animals or visible signs of intoxication. According to the analysis of clinical manifestations, behavioral reactions, assessment of discomfort, reflex reactions, and the course of metabolic processes, the animals of the experimental groups did not differ from the analogs of the control group. Assessing the protein-synthesizing function of the liver, it was found that the total protein content in the serum of white mice depended on the concentrations of the studied hypochlorite-containing drug and the duration of its receipt. In the animals of the first, second, and third experimental groups during the whole period of the experiment (20 days), the level of total protein in the serum was close to that of the animals of the control group. In animals of groups R4 and R5, on the 10th day of the experiment with the highest applied concentrations of Vitosept (400 and 500 mg/L), the content of total protein in the serum of white mice probably decreased by 8.3 and 7.7 %. It is established that such reduction occurs against the background of changes in the fractional composition of proteins. In white mice of group R5 on the 10th day of the experiment revealed a decrease in blood glucose by 5.9 % ($P < 0.05$), urea – by 7.4 % ($P < 0.05$), creatinine – by 9.1 % ($P < 0.05$). The activity of alkaline phosphatase was 32.1 % ($P < 0.05$) and GGTP – 70 % ($P < 0.05$) higher than in the blood of animals of the control group. On the 20th day of the experiment, the level of the studied indicators decreased slightly compared to the similar ones on the 10th day. It was within the limit values, although in most cases, it still differed from the indicators of the animals of the control group. It is obvious that when too high concentrations of even a slightly toxic drug are received, the animal's body reacts with a compensatory-adaptive reaction to the arrival of a foreign substance. Thus, we state that the hypochlorite-containing drug “Vitosept” with the long-term intragastric intake of white mice did not cause hepato- and nephrotoxic effects and revealed some deviations in biochemical parameters in animals of the fourth and fifth groups, on the background of 400–500 mg/L, is most likely the result of adaptive-compensatory response to the intake of the test substance.

Key words: sodium hypochlorite, subacute toxicity, white mice, blood biochemical parameters.

Динаміка окремих біохімічних показників крові інтактних білих мишей за дії препарату “Вітосепт”

В. М. Гунчак¹, М. П. Солтис¹✉, Б. В. Гутій¹, А. В. Гунчак², Р. О. Васів¹, І. І. Харів¹

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

²Інститут біології тварин НААН, м. Львів, Україна

Діючою речовиною препарату “Вітосепт” є високочистий натрію гіпохлорит (ВНГХ), одержаний в прямій електрохімічній реакції на новорозробленому бездіафрагмовому проточному електролізері, минаючи процес утворення молекулярного хлору. Як вихідний електроліт розробники (фірма “Альтафарм”, м. Дніпро) використовували ізотонічний (0,9 %) розчин натрію хлориду, приготовлений на воді, очищений за спеціальною технологією. Завданням досліджень було з’ясувати вплив різних концентрацій “Вітосепту” на динаміку біохімічних показників сироватки крові інтактних білих мишей. У процесі проведених досліджень нами встановлено, що внутрішньошлункове введення навіть найвищих концентрацій (500 мг/л) препарату “Вітосепт” не викликало загібелі тварин чи видимих ознак інтоксикації. За аналізом клінічного прояву, поведінкових реакцій, оцінкою дискомфорту, рефлексорними реакціями, перебігом метаболічних процесів тварини дослідних груп нічим не відрізнялися від аналогів групи контролю. Оцінюючи протейнсинтезувальну функцію печінки, встановлено, що вміст протейну загального в сироватці крові білих мишей залежав від концентрацій досліджуваного гіпохлоритвмісного препарату і тривалості його поступлення. У тварин першої, другої і третьої дослідних груп упродовж всього періоду досліду (20 діб) рівень загального протейну в сироватці крові був близьким до показника тварин контрольної групи. У тварин групи Д₁ і Д₅ на 10 добу досліду за поступлення найвищих стосованих концентрацій “Вітосепту” (400 і 500 мг/л) вміст загального протейну в сироватці крові білих мишей вірогідно знижувався на 8,3 і 7,7 %. Встановлено, що таке зменшення відбувається на тлі зміни фракційного складу протейнів. У білих мишей групи Д₅ на 10 добу досліду виявлено зменшення в крові концентрації глюкози на 5,9 % ($P < 0,05$), сечовини – на 7,4 % ($P < 0,05$), креатиніну – на 9,1 % ($P < 0,05$). При цьому активність лужної фосфатази була на 32,1 % ($P < 0,05$) а ГГТП – на 70 % ($P < 0,05$) вищою, ніж у крові тварин групи контролю. На 20 добу досліду рівень досліджуваних показників порівняно з аналогічними на 10 добу децю зменшувався, перебував у межах лімітних величин, хоч у більшості випадків це відрізнявся від показників тварин контрольної групи. Очевидно, що за поступлення надто високих концентрацій навіть слаботоксичного препарату організм тварин реагує компенсаторно-приспосувальною реакцією на поступлення чужорідної речовини. Таким чином констатуємо, що гіпохлоритвмісний препарат “Вітосепт” за довшотривалого внутрішньошлункового поступлення в організм білих мишей не спричиняє гепато- і нефротоксичної дії, а виявлені окремі відхилення біохімічних показників у тварин четвертої і п’ятої груп, на тлі введення препарату в концентрації 400-500 мг/л, є, найімовірніше, результатом пристосувально-компенсаторної реакції на поступлення досліджуваної речовини.

Ключові слова: натрію гіпохлорит, підгостра токсичність, білі миші, біохімічні показники крові.

Вступ

Проблема якості й безпеки лікарських засобів стає все більш актуальною у світі та в Україні зокрема. Це пов’язано насамперед з тим, що у медичній і ветеринарній практиці зростає впровадження нових лікарських засобів з високою біологічною активністю, застосування яких може супроводжуватись виникненням різних за проявом побічних ефектів (Mandyhra et al., 2012; Palii et al., 2014; Khalifa et al., 2021).

Появі нового лікарського засобу на ринку ветеринарних препаратів передують тривалі і складні процеси його дослідження, в якому токсикологічним експериментам відводиться значна роль (Litvinova et al., 2001; Kotsiumbas, 2006; Issa et al., 2017).

Лікарські речовини, які визначають фармакологічну активність нових препаратів відповідно до вимог нормативно-технічної документації, мають зараховуватися до класу високочистих. Наявність в них навіть незначної кількості домішок може призводити до небажаних наслідків (Zhungietu & Granik, 2000; Dajani et al., 2016; Guttyj et al., 2017; 2018; Varkholiak et al., 2021). Джерелами забруднення лікарської субстанції часто є недостатня очистка сировини і допоміжних матеріалів, які використовують у синтезі, а також відхилення від технологічних процесів або їхня недосконалість, що ведуть до утворення побічних продуктів (Todorik et al., 2018). Проблемою часто виступає недостатня очистка кінцевих продуктів, неправильне зберігання препарату тощо (Lide, 2005; Panas & Kornichuk, 2014; Girenko & Velichenko, 2014).

Останнім часом все більше з’являється наукових повідомлень про використання електрохімічних методик в лікуванні гнійних ран у тварин. Найчастіше мова йде про оксигенвмісні препарати та гіпохлорит

натрію (Abuhaimeed & Abou Neel, 2017; Osono et al., 2021). Не піддаючи сумніву здатність останнього проявляти антисептичну дію, вважають, що безпечність цієї хімічної компоненти в токсикологічному плані (наявність чи відсутність як домішок хлоритів, хлорорганічних сполук, іонів перехідних метаболітів) не завжди ідеальна і залежить від технології утримання гіпохлоритів і зокрема – від типу електролізера (Kotsiumbas et al., 2009; Diab et al., 2013; Brezvyun et al., 2020).

Пропонований нами фрагмент наукових досліджень є результатом проведених спільних досліджень із фірмою “Альтафарм” (м. Дніпро) щодо з’ясування доклінічних характеристик безпеки і якості препарату “Вітосепт” за умови застосування його у практиці ветеринарної медицини. Діючою речовиною наданого нам для дослідження препарату “Вітосепт” є високочистий натрію гіпохлорит, одержаний за прямої електрохімічної реакції в спеціально розробленому бездіафрагмовому проточному електролізі, минаючи процес утворення молекулярного хлору. Як вихідний електроліт розробники використовували ізотонічний (0,9 %) розчин натрію хлориду, приготовлений на воді, очищений за спеціальною технологією. Вважається, що за такого способу отримання натрію гіпохлориту в одержаному розчині відсутні домішки органічних речовин та іонів перехідних металів, які впливають на організм тварин (Kotsiumbas et al., 2009; Girenko & Velichenko, 2014).

І. Я. Коцюмбас і співавтори (2006) у своїй монографії визначають, що дослідження токсичності досліджуваного засобу або його діючої субстанції дозволяє встановити рівень токсичності та визначити співвідношення між дозою і токсичним ефектом, з’ясувати видову та статеву чутливість лабораторних тварин до дії

досліджуваної речовини в умовах гострого і підгострого дослідів. Основою ж хронічних токсикологічних досліджень є виявлення ступеня шкідливої дії препарату, за умови довготривалого його поступлення в організм піддослідних тварин та установлення найбільш чутливих органів і систем організму (Kotsiumbas, 2006; Yoshino et al., 2019; Li et al., 2020). До того ж практичне значення має також вивчення ступеня зворотного відновлення функції на тлі дії досліджуваного препарату. Нами проведено дослідження токсичності препарату “Вітосепт” не лише на лабораторних щурах, а й на білих мишах, оскільки це відповідає сучасним вимогам щодо доклінічних досліджень нових засобів для практики ветеринарної медицини, а подібність отриманих результатів на різних видах піддослідних тварин підтверджуватиме ймовірність безпомилкового прогнозу за екстраполяції токсикологічних даних на сільськогосподарські тварини (Litvinova et al., 2001).

Метою досліджень було з’ясувати в умовах підгострого дослідів вплив різних концентрацій препарату “Вітосепт” на динаміку біохімічних показників сироватки крові інтактних білих мишей, оскільки біохімічна оцінка дії лікарських препаратів відіграє важливу роль у прогнозі його побічних впливів на організм тварин.

Матеріал і методи досліджень

Експериментальні дослідження, пов’язані з вивченням токсикологічних параметрів новоствореного гіпохлоритвмісного препарату “Вітосепт” проводились в умовах віварію Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів і кормових добавок (ДНДКІ ветпрепаратів і кормових добавок, м. Львів) на лабораторних тваринах, зокрема на білих інтактних мишах.

Експерименти на тваринах проводили відповідно до правил Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментах і для інших наукових цілей (ETS 123. Страсбург, 1986) та ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001) (Yevropeiska konventsiiia).

Для вивчення впливу різних концентрацій препарату “Вітосепт” на біохімічні показники крові білих мишей було сформовано 6 груп тварин масою тіла 19–24 г (одну контрольну (К) і п’ять дослідних (Д₁–Д₅) по 15 у кожній).

За планування експерименту важливим було обрати шлях введення досліджуваного засобу. Нами використано один із поширених способів перорального заведення, а саме препарат “Вітосепт” в різних концентраціях вводили білим мишам безпосередньо в шлунок за допомогою шприца з металевим зондом (голка з тупим кінцем). За такого поступлення досліджуваної речовини забезпечується точність дозування і, крім того, нівелюється можливість її місцевого впливу на слизові оболонки ротової порожнини і стравоходу. Стосовно досліджуваних доз виходили з того, що основним завданням хронічного експерименту є встановлення граничних (мінімальних) концентрацій досліджуваної речовини, а також з’ясування залежності доза–ефект і доза–час–ефект. Нами вивчено дію пре-

парату “Вітосепт” у 5 концентраціях, розрив між якими становив 5 разів (Zhungietu & Granik, 2000).

Отже, інтактним білим мишам впродовж 20 діб після 3–4 год. голодної дієти щоденно, внутрішньошлунково вводили по 0,5 мл досліджуваного розчину. При цьому тварини групи К (контроль) отримували ізотонічний розчин натрію хлориду, а білі миші дослідних груп розчин “Вітосепту” в різних концентраціях (Д₁ – 100 мг/л; Д₂ – 200 мг/л; Д₃ – 300 мг/л; Д₄ – 400 мг/л і Д₅ – 500 мг/л). Після заведення препарату тварин впродовж 3–4 годин не допускали до води і корму. На 5, 10 і 20 доби дослідів їх зважували, відбирали по 5 тварин з кожної групи і за легкого ефірного наркозу проводили декапітацію та відбирали кров для проведення біохімічних досліджень. Клінічні спостереження впродовж дослідів проводили, реєструючи періоди можливого розвитку токсикозу чи загибелі тварин. В сироватці крові тварин досліджували показники: вміст загального протеїну і його фракційний склад, концентрацію глюкози, сечовини, креатиніну та активність ензимів-аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ) і гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП). Дослідження біохімічних показників крові проводили за методами, описаними в довіднику “Фізіологічні і біохімічні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині” (Vlizlo, 2012).

Результати та їх обговорення

У процесі проведених досліджень встановлено, що внутрішньошлункове введення навіть найвищих концентрацій препарату “Вітосепт” (500 мг/л) не викликало загибелі тварин чи видимих ознак інтоксикації. За спостереженнями у всі періоди дослідів з’ясовано, що в лабораторних мишей контрольної і дослідних груп суттєвих клінічних відхилень, зміни поведінкових реакцій чи ознак фізіологічного дискомфорту не було. Тварини за збереженої активності та рефлекторної діяльності з апетитом поїдали корм. Будь-яких видимих порушень фізіологічних процесів в організмі тварин не спостерігалось, а про відповідний перебіг метаболічних процесів в їхньому організмі підтвердження є відповідна маса тіла та окремих органів мишей контрольної і дослідних груп. Препарат істотно не впливав на процеси травлення і сечовиділення у піддослідних тварин.

Вплив препарату “Вітосепт” на морфологічні показники крові у інтактних мишей за вивчення підгострої форми токсичності подано нами в одній з попередніх наукових статей (Soltys et al., 2020; 2022).

Фізіолого-морфологічна і біохімічна оцінка дії лікарських препаратів відіграє важливу роль у прогнозі побічних впливів на організм тварин. Токсикологічні реакції, які виникають після введення особливо великих доз (концентрацій) препаратів, зазвичай зумовлені тропізмом його складників до різних тканин організму. Діагностувати нейро-, гепато- чи нефротоксичні зміни можна після всебічного вивчення токсичності з урахуванням біохімічних і морфологічних змін. Печінка як орган метаболічних процесів та центральний дезінтоксикаційний фільтр в організмі тварин забезпечує проте-

інсинтезувальні процеси та знешкодження токсичних продуктів екзо- і ендogenous походження. Вона на-самперед реагує на дію несприятливих чинників.

Вплив речовин, які володіють гепатотропним ефектом, здебільшого позначається на пригнічені протеїнсинтезувальної функції печінки. Розвивається гіпопротеїнемія, яка зумовлена в основному гіпоальбумінемією. Ступінь вираженості останньої є критерієм тяжкості перебігу процесів в печінці. За тривалого надходження чужорідних сполук до організму лабораторних тварин, як вказує ряд авторів, змінюються біохімічні процеси в тканинах, а це відповідно веде до порушення функціонування окремих органів і систем. Ступінь напруги регуляторних систем, в тому числі тонуусу симпатичного відділу вегетативної нервової системи, впливає на рівень функціонування кровообігу, мобілізації тієї чи іншої частини функціонального резерву. При цьому печінка виконує ряд важливих функцій, зокрема синтезує безліч необхідних організму специфічних білків, жирів і вуглеводів та знешкоджує і виводить з організму чужорідні сполуки, які утворилися в процесі життєдіяльності тощо.

Таблиця 1

Вміст загального протеїну в сироватці крові білих мишей за вивчення токсичності препарату “Вітосепт”, г/л (M ± m)

№п/п	Група тварин	Доби досліді		
		5 доба (n = 15)	10 доба (n = 10)	20 доба (n = 5)
1	Контроль (К)	54,84 ± 3,16	56,32 ± 0,88	55,72 ± 0,66
2	Дослідна I (Д ₁)	55,10 ± 1,13	56,7 ± 1,12	55,16 ± 1,02
3	Дослідна II (Д ₂)	55,12 ± 1,27	55,28 ± 1,18	56,60 ± 0,94
4	Дослідна III (Д ₃)	55,06 ± 0,82	53,88 ± 0,66	52,00 ± 1,44
5	Дослідна IV (Д ₄)	53,82 ± 0,90	53,12 ± 0,90	51,08 ± 1,20*
6	Дослідна V (Д ₅)	53,16 ± 0,75	52,42 ± 0,88*	51,44 ± 0,42*

Примітка: в цій та інших таблицях: * – P < 0,05

Вміст загального протеїну в сироватці крові тварин групи Д₁, Д₂ і Д₃ впродовж всього періоду досліді не зазнав значних відхилень від аналогічного показника тварин контрольної групи. Лише за введення найвищої досліджуваної концентрації досліджуваного препарату, зокрема в мишей п'ятої дослідної групи (500 мг/л) виявлено вірогідне на 6,9 % (P < 0,05) зниження вмісту загального протеїну в сироватці крові на 10 добу досліді, а в четвертій та п'ятій групах – на 8,3 та 7,7 % (P < 0,05) – на 20 добу досліді. Очевидно, що надто високі концентрації препарату за тривалого їх поступлення в організм тварин мають пригнічувальний вплив на протеїнсинтезувальну функцію печінки. Останню оцінюють головним чином за якісним складом сироватки крові. При цьому особливо важливе діагностичне значення мають кількісні взаємозв'язки між окремими протеїновими фракціями в ній. Альбуміни є головним секреторним протеїном, який синтезується в печінці, а виявлена закономірність чи навіть тенденція до зниження його вмісту є до певної міри результатом гепатотоксичної дії досліджуваної речовини чи субстанції. Для токсичного ураження печінки характерне помірне зниження вмісту альбумінів в сироватці крові та підвищення рівня глобулінів.

Тому вивчення морфофункціонального стану печінки за поступлення ксенобіотичних речовин в організм тварин є визначальним. Дослідження біохімічних показників крові піддослідних тварин відображає функціональний стан окремих органів, які зазвичай є органами-мішенями токсичної дії.

Оцінюючи протеїнсинтезувальну функцію печінки на тлі дії препарату “Вітосепт” нами встановлено, що вміст загального протеїну в сироватці крові білих мишей залежав як від концентрації досліджуваного гіпохлоритвмісного препарату, так і від тривалості його поступлення. За аналізом вмісту загального протеїну у сироватці крові білих інтактних мишей можна зробити висновок, що натрію гіпохлорит, який є в основі препарату “Вітосепт” – малотоксична сполука, тривале поступлення його в організм піддослідних тварин суттєво не впливає на рівень досліджуваного показника (табл. 1).

З'ясовано, що на 5 добу досліді концентрація загального протеїну не зазнавала суттєвих відхилень порівняно із показником інтактних мишей групи контролю.

Подальші наші експериментальні дослідження стосовно фракційного складу протеїнів власне показали, що концентрація останніх, на тлі дії вітосепту міняється здебільшого за рахунок зниження вмісту альбумінів (табл. 2).

Так, концентрація останніх в сироватці крові білих мишей групи Д₄ і Д₅ на 10-ту добу досліді була нижчою порівняно з контролем на 19,9 % і 18,4. За більш тривалого введення досліджуваного препарату (20 діб) у концентраціях 400 і 500 мг/л нами відзначено вірогідне зменшення протеїнів альбумінової фракції на відповідно 17,6 і 17,9 (P < 0,05). Стосовно піддослідних тварин першої, другої і третьої груп, то вміст протеїнів цієї фракції в сироватці крові був близьким до аналогічного показника у групі контролю.

Дослідження фракції глобулінів має велике значення, оскільки дає можливість виявляти патологію, за якої вміст загального протеїну сироватки крові може не змінюватися. Результати наших досліджень щодо вивчення впливу препарату “Вітосепт” на організм білих мишей, зокрема на вміст глобулінів в їхній крові, подано у табл. 3.

Таблиця 2

Вміст альбумінів в сироватці крові білих мишей за внутрішньошлункового введення препарату “Вітосепт” в різних концентраціях, г/л ($M \pm m$)

№ п/п	Група тварин	Доби дослідю		
		5 доба (n = 15)	10 доба (n = 10)	20 доба (n = 5)
1	Контроль (К)	31,18 ± 1,12	32,74 ± 0,78	32,06 ± 1,18
2	Дослідна I (Д ₁)	31,25 ± 0,9	32,42 ± 1,12	31,84 ± 1,78
3	Дослідна II (Д ₂)	32,06 ± 2,24	32,06 ± 0,96	32,26 ± 0,98
4	Дослідна III (Д ₃)	30,62 ± 1,18	28,26 ± 2,02	28,28 ± 2,02
5	Дослідна IV (Д ₄)	29,20 ± 2,02	26,23 ± 3,02*	26,42 ± 1,66*
6	Дослідна V (Д ₅)	28,18 ± 0,92	26,72 ± 1,16*	26,32 ± 1,48*

Таблиця 3

Вплив препарату “Вітосепт” у різних концентраціях на вміст глобулінів в сироватці крові інтактних мишей, г/л ($M \pm m$)

№ п/п	Група тварин	Доби дослідю		
		5 доба (n = 15)	10 доба (n = 10)	20 доба, (n = 5)
1	Контроль (К)	23,66 ± 0,42	23,58 ± 0,42	23,66 ± 0,92
2	Дослідна I (Д ₁)	23,85 ± 0,24	24,28 ± 0,72	23,32 ± 1,22
3	Дослідна II (Д ₂)	23,06 ± 0,80	23,22 ± 0,18	24,34 ± 0,5
4	Дослідна III (Д ₃)	24,44 ± 1,06	24,02 ± 0,64	23,72 ± 0,3
5	Дослідна IV (Д ₄)	24,62 ± 0,5	24,59 ± 0,60	24,66 ± 0,9
6	Дослідна V (Д ₅)	24,98 ± 0,6	25,70 ± 0,90	25,12 ± 1,0

З’ясовано, що концентрація глобулінів в сироватці крові мишей контрольної і дослідних груп не зазнавала вірогідних змін, хоч незначна тенденція щодо зростання цього показника на 20 добу дослідю зберігається у тварин групи Д₄ і Д₅, або тих, які внутрішньошлунково отримували значні концентрації препарату “Вітосепт” (400 і 500 мг/л). Отже, як видно з результатів досліджень, зниження вмісту загального протеїну в сироватці крові тварин, відзначене нами за введення максимально досліджуваних концентрацій гіпохлоритвмісного препарату відбувається за рахунок знижен-

ня протеїнів альбумінової фракції на тлі порівняно стабільного рівня глобулінів. При цьому альбумін-глобуліновий коефіцієнт був відносно стабільним у тварин всіх дослідних груп.

Найбільш важливим показником вуглеводного обміну в організмі тварин є вміст глюкози в крові. Нами встановлено, що її рівень в сироватці крові білих мишей, які отримували препарат “Вітосепт”, теж був залежним від концентрації натрію гіпохлориту і періоду дослідю (табл. 4).

Таблиця 4

Концентрація глюкози в сироватці крові білих мишей за поступлення в їх організм препарату “Вітосепт” в різних концентраціях, ммоль/л ($M \pm m$)

№ п/п	Група тварин	Доби дослідю		
		5 доба (n = 15)	10 доба (n = 10)	20 доба (n = 5)
1	Контроль (К)	4,90 ± 0,66	4,78 ± 0,16	4,96 ± 0,34
2	Дослідна I (Д ₁)	4,66 ± 0,36	4,82 ± 0,42	4,80 ± 0,60
3	Дослідна II (Д ₂)	4,88 ± 0,24	4,74 ± 0,20	5,04 ± 0,22
4	Дослідна III (Д ₃)	4,72 ± 0,18	4,86 ± 0,26	5,10 ± 0,20
5	Дослідна IV (Д ₄)	5,06 ± 0,54	5,0 ± 0,32*	4,98 ± 0,34
6	Дослідна V (Д ₅)	5,12 ± 0,24	5,06 ± 0,14*	5,00 ± 0,60

Так, ознаки незначної гіпоглікемії виявлено у тварин дослідних груп Д₄ і Д₅. Вміст глюкози в сироватці їх крові на 10 добу дослідю був меншим за показник тварин контрольної групи на 4,7 і 5,9 % відповідно. При цьому під кінець дослідю (20 доба) досліджуваний показник в сироватці тварин контрольної і дослідних груп був відносно рівним.

За дослідженням токсичного впливу досліджуваних фармакологічних препаратів чи синтетичних субстанцій важливим є з’ясувати активність органос-

пецифічних і неспецифічних ензимів. Зростання активності окремих із них є ознакою більш чи менш виражених гепатотоксичних ефектів. На наявність гепатотоксичної дії, за вивчення токсичності препарату “Вітосепт”, вказує динаміка активності трансаміназ крові піддослідних тварин. На тлі внутрішньошлункового введення різних концентрацій (100–500 мг/л) препарату “Вітосепт” вивчено активність АЛАТ, АсАТ, ГГТП і ЛФ. Отримані результати подані у табл. 5 і 6.

Таблиця 5

Динаміка активності аланінамінотрансферази в сироватці крові білих мишей за впливу препарату “Вітосепт” у різних концентраціях, од/л ($M \pm m$)

№ п/п	Група тварин	Доби досліджу		
		5 доба (n = 15)	10 доба (n = 10)	20 доба (n = 5)
1	Контроль (К)	90,42 ± 2,14	106,64 ± 4,12	104,70 ± 4,54
2	Дослідна I (Д ₁)	92,18 ± 3,30	100,42 ± 2,88	98,4 ± 2,88
3	Дослідна II (Д ₂)	91,20 ± 4,20	99,10 ± 5,16	104,17 ± 6,16
4	Дослідна III (Д ₃)	94,88 ± 2,88	98,82 ± 4,24	99,10 ± 4,22
5	Дослідна IV (Д ₄)	94,16 ± 1,44	124,88 ± 3,88	104,12 ± 3,76
6	Дослідна V (Д ₅)	98,20 ± 5,16	142,4 ± 2,60*	116,60 ± 5,12

Таблиця 6

Активність аспартатамінотрансферази у білих мишей за впливу препарату “Вітосепт”, од/л ($M \pm m$)

№ п/п	Група тварин	Доби досліджу		
		5 доба (n = 15)	10 доба (n = 10)	20 доба (n = 5)
1	Контроль (К)	96,16 ± 4,40	102,12 ± 3,16	102,84 ± 4,46
2	Дослідна I (Д ₁)	100,50 ± 6,60	102,16 ± 2,88	104,10 ± 5,16
3	Дослідна II (Д ₂)	100,0 ± 4,18	102,60 ± 6,06	102,08 ± 4,82
4	Дослідна III (Д ₃)	104,18 ± 4,64	108,10 ± 4,82	110,90 ± 3,16
5	Дослідна IV (Д ₄)	105,18 ± 6,16	112,44 ± 2,18	114,16 ± 5,10
6	Дослідна V (Д ₅)	108,16 ± 6,06	128,32 ± 5,72	122,44 ± 4,88

Встановлено, що вірогідно значущого зростання в сироватці крові білих мишей активність амінотрансферази набуває у тварин п'ятої дослідної групи на 10 добу. Збільшення активності АлАТ у білих мишей на 33,5 % є, очевидно, результатом прояву компенсаторно-приспосувальної реакції їх організму на поступлення висококонцентрованого розчину чужорідної для нього сполуки. Ймовірно, власне цим можна пояснити і те, що подальше введення у шлунок мишей досліджуваної речовини спричиняло на 20 добу дослідження певне зниження активності АлАТ щодо показника 10 доби, хоч порівняно з контролем і навіть показником 5 доби активність АлАТ була ще вищою.

Стосовно дослідних першої, другої і третьої груп – активність досліджуваних ензимів не виходила за межі лімітованих величин і була близькою до показника контролю. На відсутність вираженої гепатотоксичної дії навіть найбільш концентрованих досліджуваних розчинів гіпохлоритовмісного препарату вказує порівняно стабільна в сироватці крові білих мишей активність ще одного ензиму, а саме аспартатамінотрансферази, яка є внутрішньоклітинним ензимом і з'являється в крові зазвичай за більш глибоких порушень у структурі гепатоцитів.

Таблиця 7

Динаміка активності лужної фосфатази у сироватці крові білих мишей за дослідження токсичності препарату “Вітосепт”, од/л ($M \pm m$)

№ п/п	Група тварин	Доби досліджу		
		5 доба (n = 15)	10 доба (n = 10)	20 доба (n = 5)
1	Контроль (К)	254,2 ± 13,16	268,16 ± 15,02	280,0 ± 14,02
2	Дослідна I (Д ₁)	260,16 ± 19,18	270,06 ± 12,16	268,88 ± 20,10
3	Дослідна II (Д ₂)	270,82 ± 15,10	278,18 ± 21,16	276,66 ± 10,54
4	Дослідна III (Д ₃)	264,66 ± 8,82	284,14 ± 12,14	282,20 ± 16,16
5	Дослідна IV (Д ₄)	274,22 ± 20,12	314,16 ± 10,82	294,24 ± 20,24
6	Дослідна V (Д ₅)	294,3 ± 18,18	354,26 ± 18,4*	306,16 ± 12,82

Одним із показників дослідження токсичного впливу лікарських препаратів чи новостворених фармакологічних субстанцій на організм лабораторних тварин є зміна активності лужної фосфатази. Нами вивчено динаміку активності цього ензиму в сироватці крові інтактних білих мишей за поступлення в організм розчинів препарату “Вітосепт” в різних концентраціях (табл. 7).

З'ясовано, що за найбільш високої досліджуваної концентрації натрію гіпохлориту в складі препарату “Вітосепт” у тварин п'ятої дослідної групи вірогідно на 32,1 % ($P < 0,05$) зростала активність лужної фосфатази на 10 добу досліджу. Стосовно 5 та 20 діб у тварин цієї групи виявлено лише тенденцію до незначного збільшення цього показника.

Стосовно піддослідних тварин інших груп, то встановлено, що внутрішньошлункове введення білим мишам натрію гіпохлориту в концентрації 100–300 мг/л не спричиняло вірогідних змін активності досліджуваного ензиму в усіх періодах досліджу. Характерним, як і для трансаміназ, було тенденційне зниження активності ЛФ у тварин всіх дослідних груп на 20 добу досліджу порівняно із 10 добою.

Нами досліджено активність ще одного ензиму, а саме гамма-глутамілтранспептидази в сироватці крові білих мишей. Він за своєю фізіологічною приналежністю каталізує перенесення глутамілового залишку та гамма-глутамінлпептиду на альфаамінокислоту. Крім нирок, має високу активність в тканині печінки. Зростання активності ГГТП в сироватці крові є свідченням прояву гепатоцитолізу. При цьому гіперфер-

ментемія є раннім і надійним тестом інтергепатитного стази жовчі та пошкодження мембран гепатоцитів.

Нами у процесі експериментальних досліджень встановлено, що активність ГГТП набувала окремих змін залежно від концентрації стосованого препарату і тривалості його застосування. Отримані результати подано в табл. 8.

Таблиця 8

Активність гамма-глутамілтранспептидази у сироватці крові білих мишей за перорального введення в їх організм препарату “Вітосепт”, од/л ($M \pm m$)

№ п/п	Група тварин	Доби дослідю		
		5 доба (n = 15)	10 доба (n = 10)	20 доба (n = 5)
1	Контроль (К)	7,16 ± 0,78	7,42 ± 0,92	7,44 ± 0,88
2	Дослідна I (Д ₁)	6,88 ± 1,10	7,16 ± 0,66	7,02 ± 0,46
3	Дослідна II (Д ₂)	7,28 ± 0,70	7,56 ± 0,54	7,18 ± 1,12
4	Дослідна III (Д ₃)	7,88 ± 0,66	8,10 ± 1,06	8,08 ± 0,78
5	Дослідна IV (Д ₄)	8,10 ± 1,12	9,10 ± 1,02	8,72 ± 0,70
6	Дослідна V (Д ₅)	9,16 ± 1,44	12,62 ± 0,72*	10,12 ± 0,54

Вірогідне зростання активності ГГТП відзначено лише на 10 добу дослідю в сироватці крові білих мишей групи Д₅. Так, порівняно з контролем цей показник зростав на 70 %. Про тенденцію до зростання активності ГГТП в сироватці крові можна до певної міри говорити стосовно мишей групи Д₃ і Д₄, хоч отримані результати і не виходили за межі показників тварин контрольної групи.

Дослідження концентрації сечовини в сироватці крові є важливим тестом на з'ясування функціонального стану печінки, де вона синтезується, і нирок – через які піддається елімінації. Нами вивчено динаміку цього показника в крові білих мишей, які впродовж 20 діб отримували в умовах підгострого дослідю досліджуваний препарат “Вітосепт”.

Таблиця 9

Концентрація сечовини в сироватці крові інтактних білих мишей за впливу препарату “Вітосепт”, ммоль/л ($M \pm m$)

№п/п	Група тварин	Доби дослідю		
		5 доба (n = 15)	10 доба (n = 10)	20 доба (n = 5)
1	Контроль (К)	4,64 ± 0,26	4,42 ± 0,30	4,62 ± 0,18
2	Дослідна I (Д ₁)	4,83 ± 0,20	4,48 ± 0,18	4,42 ± 0,14
3	Дослідна II (Д ₂)	4,80 ± 0,38	4,32 ± 0,16	4,48 ± 0,10
4	Дослідна III (Д ₃)	4,34 ± 0,12	4,18 ± 0,26	4,26 ± 0,32
5	Дослідна IV (Д ₄)	4,30 ± 0,46	4,10 ± 0,30	4,22 ± 0,24
6	Дослідна V (Д ₅)	4,32 ± 0,24	4,02 ± 0,22	4,12 ± 0,18

Із даних, наведених у таблиці 9, видно, що рівень сечовини на 5 добу дослідю мав тенденцію до зниження. У білих мишей групи Д₄ і Д₅, які отримували внутрішньошлунково вітосепт в концентраціях 400 і 500 мг/л концентрація сечовини була на 7,3–7,4 % меншою, ніж у контролі. Подібна картина була характерною і на 10 добу дослідю.

Динаміка рівня сечовини в крові тварин дослідних груп Д₁–Д₃ на 5, 10 і 20 доби була нехарактерною, а сам вміст був близьким до аналогічного показника мишей контрольної групи. В останній період дослідю, зокрема на 20 добу концентрація сечовини в крові мишей четвертої і п'ятої дослідних груп була дещо вищою, ніж на 10 добу, хоч порівняно з контролем мала ще деяке відхилення.

Компенсаторно-приспосувальною реакцією організму на тривале поступлення Вітосепту можна також, очевидно, пояснити динаміку рівня креатиніну в сироватці крові білих мишей (табл. 10).

За введення в шлунок мишей перших трьох дослідних груп (Д₁–Д₃) натрію гіпохлориту в складі препарату “Вітосепт” в концентраціях 100–300 мг/л на 10 добу дослідю рівень креатиніну в сироватці крові був на рівні 55,4–59,2 мкмоль/л, перебував у межах лімітів, характерних для тварин цього виду і віку та був наближеним до показника тварин контрольної групи. Вірогідне зниження концентрації креатиніну на 8,1 % нами виявлено в цей період лише у мишей п'ятої дослідної групи (500 мг/л), хоч в подальшому, на 20 добу, і в цій групі тварин характерним було зниження цього показника.

Таблиця 10

Вплив препарату “Вітосепт” на концентрацію креатиніну в сироватці крові інтактних білих мишей, ммоль/л (M ± m)

№ п/п	Група тварин	Доба досліджу		
		5 доба (n = 15)	10 доба (n = 10)	20 доба (n = 5)
1	Контроль (К)	56,8 ± 2,12	56,2 ± 2,42	56,8 ± 3,12
2	Дослідна I (Д ₁)	58,2 ± 2,17	58,8 ± 1,18	57,4 ± 1,88
3	Дослідна II (Д ₂)	56,6 ± 1,64	59,2 ± 2,80	59,0 ± 2,02
4	Дослідна III (Д ₃)	55,2 ± 3,18	55,4 ± 3,12	54,8 ± 1,66
5	Дослідна IV (Д ₄)	54,0 ± 1,30	52,3 ± 2,02	53,0 ± 1,34
6	Дослідна V (Д ₅)	54,2 ± 1,66	51,6 ± 1,92*	52,8 ± 2,12

Висновки

1. За оцінкою досліджуваних біохімічних показників встановлено, що гіпохлоритовмісний препарат “Вітосепт” є малотоксичним засобом із відсутньою гепатоксичною і нефротоксичною дією.

2. За внутрішньошлункового введення білим мишам натрію гіпохлоритвмісного препарату “Вітосепт” в концентраціях 100–300 мг/л рівень досліджуваних показників перебував у межах лімітованих величин і був близьким до показників тварин контрольної групи.

3. Зниження на 10 добу досліджу вмісту в сироватці крові білих мишей групи Д₄ і Д₅ (400–500 мг/л) вмісту загального протеїну (на 8,3 і 7,7 %), альбумінів (на 19,9 і 18,4 %), глюкози (4,7 і 5,9 %), сечовини (на 7,3–7,4 %), креатиніну (в групі Д₅ на 9,1) та зростання активності ензимів сироватки крові білих мишей п’ятої групи (АлАТ на 33,5; ЛФ на 32,1 %; ГГТП на 70 %) є результатом компенсаторно-приспосувальної реакції на поступлення висококонцентрованих розчинів досліджуваної речовини. Підтвердженням цього є зміна досліджуваних показників в бік наближення до аналогічних у тварин групи контролю та вихідних величин на 20 добу досліджу.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

Abuhaimed, T.S., & Abou Neel, E. A. (2017). Sodium Hypochlorite Irrigation and Its Effect on Bond Strength to Dentin. *Biomed Res Int*, 2017, 1930360. DOI: 10.1155/2017/1930360.

Brezvyn, O. M., Hunchak, V. M., Soltys, M. P., Rudyk, H. V., & Kurylas, L. V. (2020). Tekhnichni umovy na preparat “Vitosept”. TU U 21.2-02070758-001:2020 (in Ukrainian).

Dajani, E. Z., Shahwan, T. G., & Dajani, N. E. (2016). Overview of the preclinical pharmacological properties of *Nigella sativa* (black seeds): a complementary drug with historical and clinical significance. *J Physiol Pharmacol*, 67(6), 801-817. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28195061>.

Diab, K., Overchenko, A. I., & Tulsyky, H. H. (2013). Udoskonalennia elektrokhimichnoi tekhnolohii kontsentrovanykh rozchyniv NaClO. *Visnyk NTU*

“KhPI”, 47(1020), 159–163. URL: <http://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/5057> (in Ukrainian).

Girenko, D. V., & Velichenko, A. B. (2014). Jelektrohimicheskij reaktor dlja poluchenija nizekoncentrovannyh rast-vorov hlorida natrija visokoj chistoty. *Visnik NTU “HPI”*, 51(1993), 25–36. URL: <http://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/13424> (in Russian).

Gutyj, B., Grymak, Y., Hunchak, V., Mysak, A., Nazaruk, N., Brezvyn, 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., Khariv, I., Binkevych, V., Binkevych, O., Levkivska, N., Levkivskyj, D., & Vavrysevich, Y. (2017). Research on acute and chronic toxicity of the experimental drug Amprolinsyl. *Regul. Mech. Biosyst.*, 8(1), 41–45. DOI: 10.15421/021708.

Issa, N. T., Wathieu, H., Ojo, A., Byers, S. W., & Dakshanamurthy, S. (2017). Drug Metabolism in Preclinical Drug Development: A Survey of the Discovery Process, Toxicology, and Computational Tools. *Curr Drug Metab*, 18(6), 556–565. DOI: 10.2174/1389200218666170316093301.

Khalifa, S. A. M., Yosri, N., El-Mallah, M. F., Ghonaim, R., Guo, Z., Musharraf, S. G., Du, M., Khatib, A., Xiao, J., Saeed, A., El-Seedi, H. H. R., Zhao, C., Efferth, T., & El-Seedi, H. R. (2021). Screening for natural and derived bio-active compounds in preclinical and clinical studies: One of the frontlines of fighting the coronaviruses pandemic. *Phytomedicine*, 85, 153311. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153311.

Kotsiumbas, I. Ia. (2006). *Doklinichni doslidzhennia veterynarnykh likarskykh zasobiv*. Lviv: Triada plus (in Ukrainian)

Kotsiumbas, I. Ia., Velichenko, O. B., & Kotsiumbas, H. I. (2009). *Perspektyvy zastosuvannia hipokhlorytiv u vetery-narnii medytsyni*. Lviv: Vydvo “Afisha” (in Ukrainian).

Li, P., Wu, H., Wang, Y., Peng, W., & Su, W. (2020). Toxicological evaluation of naringin: Acute, subchronic, and chronic toxicity in Beagle dogs. *Regul Toxicol Pharmacol*, 111, 104580. DOI: 10.1016/j.yrtph.2020.104580.

Lide, D. R. (2005). *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. 86th. Boca Raton (FL): CRPress.

Litvinova, N. V., Filonenko-Patrusheva, M. A., Frantsuzova, S. B., & Khrapak, V. V. (2001). *Doklinichni*

- doslidzhennia likarskykh zasobiv. *Metodychni rekomendatsii*. Kyiv: Avitsena (in Ukrainian).
- Mandyhra, M. S., Lysytsia, A. V., Zhyhaliuk, S. V., Dmytriiev, I. M., Velychko, Yu. M., Andrushchuk, I. L., Mandyhra, Yu. M., & Romanishyna, O. O. (2012). Analiz zasobiv dlia veterynarnoi dezinfektsii. *Veterynarna medytsyna*, 96, 163–166. URL: <http://jvm.kharkov.ua/sbornik/96/65.pdf> (in Ukrainian).
- Osono, E., Honda, K., Inoue, Y., Ichimura, K., Kamano, C., Akimoto, T., Kawamoto, S., Norose, Y., Takaku, S., & Morita, R. (2021). Sodium Hypochlorite is Effective against Biofilms in Dialysis Equipment. *Biocontrol Sci*, 26(1), 1–7. DOI: 10.4265/bio.26.1.
- Palii, H. K., Kovalchuk, V. P., & Fomina, N. S. (2014). Kharakterystyka suchasnoho arsenalu dezinfikuiuchykh zasobiv ta problemy dezinfektolohii. *Biomedical and Biosocial anthropology*, 22, 82–85 (in Ukrainian).
- Panas, M. A., & Korniiichuk, O. P. (2014). Poiednanyi vplyv nyzkointensyvnoho lazernoho vyprominiuvannia ta antybakterialnykh preparativ na modeli *Escherichia coli*. *Biomedical and biosocial anthrology*, 22, 85–89. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/bba_2014_22_24 (in Ukrainian).
- Soltys, M. P., Hunchak, V. M., Rudyk, H.V., & Vasiv R. O. (2020). Dynamika morfolohichnykh i biokhimichnykh pokaznykiv u krovi bilykh myshei za dii preparatu “Vitosept”. *Naukovyi visnyk LNUVMB imeni S.Z.Hzhytskoho. Serii: Veterynarni nauky*, 22(99), 167–172. DOI: 10.32718/nvlvet9925 (in Ukrainian).
- Soltys, M. P., Rudyk, H. V., Brezvyn, O. M., Hunchak, V. M., Gutyj, B. V., Hunchak, A. V., & Vasiv, R. O. (2022). The antiseptic activity of the drug, based on sodium hypochlorite in experimental and spontaneously infected wounds in animals. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences*, 24(105), 73–82. doi: 10.32718/nvlvet10511.
- Todoriuk, V. B., Hunchak, V. M., Gutyj, B. V., Gufriy, D. F., Hariv, I. I., Khomyk, R. I., & Vasiv, R. O. (2018). Preclinical research of the experimental preparation “Ferosel T”. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 1(1), 3–9. DOI: 10.32718/ujvas1-1.01.
- Varkholiak, I. S., Gutyj, B. V., Gufriy, D. F., Sachuk, R. M., Mylostyvyi, R. V., Radzykhovskiy, M. L., Sedilo, H. M., & Izhboldina, O. O. (2021). The effect of the drug “Bendamine” on the clinical and morphological parameters of dogs in heart failure. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 4(3), 76–83. DOI: 10.32718/ujvas4-3.13.
- Vlizlo, V. V. (2012). *Laboratorni metody doslidzen u biolohii, tvarynnytstvi ta veterynarnii medytsyni*. Dovidnyk. Lviv: Spolom (in Ukrainian).
- Yevropeiska konventsiiia pro zakhyst khrebetnykh tvaryn, shcho vykorystovuiuetsia dlia doslidnykh ta inshykh naukovykh tsilei, Strasburh, 18 bereznia 1986 roku. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137#Text (in Ukrainian).
- Yoshino, S., Awa, R., Ohto, N., Miyake, Y., & Kuwahara, H. (2019). Toxicological evaluation of standardized *Kaempferia parviflora* extract: Subchronic and mutagenicity studies. *Toxicol Rep*, 6, 544–549. DOI: 10.1016/j.toxrep.2019.06.003.
- Zhugietu, G. I., & Granik, V. G. (2000). *Osnovnye principy konstruirovaniia lekarstv*. Kishinev (in Russian).