



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/nvlvet11106
<https://nvlvet.com.ua/index.php/journal>

UDC 619:616.21:636.082.612.11

Research on the specific toxicity of the drug “BTF plus” – a means for normalizing metabolic processes in animals and poultry

R. M. Sachuk¹✉, B. V. Gutyj², Ya. S. Stravskyy³, O. A. Katsaraba², O. V. Dyshkant⁴, L. V. Kalynovska⁵

¹Rivne State University of the Humanities, Rivne, Ukraine

²Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine

³I. Gorbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

⁴National University of Bioresources and Nature Management of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁵State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives, Lviv, Ukraine

Article info

Received 12.05.2023

Received in revised form

13.06.2023

Accepted 14.06.2023

Rivne State University of the
Humanities, Plastova str., 29-a,
Rivne, 33028, Ukraine.
Tel.: +38-097-671-90-63
E-mail: sachuk.08@ukr.net

Stepan Gzhytskyi Lviv
National University of Veterinary
Medicine and Biotechnologies,
Pekarska Str., 50, Lviv, 79010,
Ukraine.

I. Gorbachevsky Ternopil National
Medical University, maidan Voli, 1,
Ternopil, 46002, Ukraine.

National University of
Bioresources and Nature
Management of Ukraine,
Heroes of Defense, Str., 15,
Kyiv, 03041, Ukraine.

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

Sachuk, R. M., Gutyj, B. V., Stravskyy, Ya. S., Katsaraba, O. A., Dyshkant, O. V., & Kalynovska, L. V. (2023). Research on the specific toxicity of the drug “BTF plus” – a means for normalizing metabolic processes in animals and poultry. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 25(111), 33–42. doi: 10.32718/nvlvet11106

Laboratory studies were conducted to determine the subacute toxicity and tolerance of the veterinary drug “BTF plus” on white rats, dogs, and guinea pigs. The “BTF plus” preparation is a complex vitamin and mineral preparation based on butophosphane, L-carnitine, and cyanocobalamin, which normalizes and corrects metabolic processes in animals and poultry. The drug is used for various types of animals and poultry as a stimulating, tonic and general strengthening agent for obstetric pathologies (difficult births, postpartum complications, paresis, eclampsia, sexual cycle disorders); metabolic disorders caused by irrational feeding, malnutrition, asthenic syndrome, etc.; anemia with helminthiasis; secondary anemias, as an additional means in the treatment of magnesium and calcium deficiency; to increase muscle activity, with significant loads, overstrain and exhaustion in animals; to increase the body's resistance to various pathogens; to stimulate growth, development and live weight gain in young animals and poultry; as an additional means in the treatment of diseases caused by various factors (infectious and non-infectious origin). When administered subcutaneously to rats, the drug “BTF plus” under the conditions of a subacute toxicological experiment in doses (by absolute weight of the drug) of 200.0, 1000.0, and 2000.0 mg/kg of body weight does not cause hemo-, hepato- and nephrotoxic effects on the body of laboratory animals, but on the contrary, stimulates hematopoietic processes and has a positive effect on metabolic processes in their body. Subcutaneous administration of the drug “BTF plus” to dogs in doses (by absolute weight of the drug) of 200.0, 1000.0, and 2000 mg/kg of body weight for ten days does not cause hepatotoxic and nephrotoxic effects on the body under the conditions of a subacute toxicological experiment, but on the contrary, stimulates hematopoietic processes and has a positive effect on metabolic processes in the body of target animals. The tolerance of guinea pigs to the drug “BTF plus” was studied. It was established that the drug does not hurt the body and behavior of ants when administered subcutaneously in doses (based on the absolute weight of the drug) (5000,0–15000,0) mg/kg of body weight. Further studies will be the next stage of pre-registration tests aimed at studying the embryotoxic and carcinogenic effect of “BTF plus”, which is mandatory material of the “Safety and residue studies” section of the dossier for this medicinal product.

Key words: “BTF plus”, rats, dogs, guinea pig, subacute toxicity, dose, lethality, toxicity.

Дослідження специфічної токсичності препарату “БТФ плюс” – засобу для нормалізації обмінних процесів у тварин і птиці

Р. М. Сачук¹✉, Б. В. Гутій², Я. С. Стравський³, О. А. Кацараба², О. В. Дишкант⁴, Л. В. Калиновська⁵

¹Рівненський державний гуманітарний університет, м. Рівне, Україна

²Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, м. Львів, Україна

³Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

⁴Національний університет біоресурсів і природокористування України, м. Київ, Україна

⁵Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок, м. Львів, Україна

Проведені лабораторні дослідження з визначення підгострої токсичності та толерантності ветеринарного препарату “БТФ плюс” на білих щурах, собаках і мурчаках. Препарат “БТФ плюс” – комплексний вітамінно-мінеральний препарат на основі бутіофосфану, L-карнітину та ціанкобаламіну, який застосовується для нормалізації та корекції обмінних процесів у тварин і птиці. Препарат застосовують різним видам тварин та птиці як стимулюючий, тонізуючий та загальнозміцнюючий засіб при: акушерських патологіях (складні пологи, післяпологові ускладнення, парези, еклампсії, порушення статевого циклу); порушеннях обміну речовин, що викликані нераціональною годівлею, недоїданням, астенічному синдромі тощо; анеміях при гельмінтозах; вторинних анеміях, як додатковий засіб при лікуванні дефіциту Магнію та Кальцію; для підвищення м’язової активності, при значних навантаженнях, перенапруженнях та виснаженні у тварин; для підвищення резистентності організму до дії різноманітних патогенів; для стимулювання росту, розвитку та приросту живої ваги у молодих тварин і птиці; як додатковий засіб при лікуванні захворювань, спричинених різними факторами (інфекційного та неінфекційного походження). При підшкірному введенні щурам препарат “БТФ плюс” за умов підгострого токсикологічного експерименту в дозах (за абсолютною масою препарату) 200,0; 1000,0 і 2000,0 мг/кг маси тіла не спричинює гемо-, гепато- та нефротоксичної дії на організм лабораторних тварин, а навпаки, стимулює процеси кровотворення та позитивно впливає на обмінні процеси в їх організмі. Підшкірне введення собакам препарату “БТФ плюс” у дозах (за абсолютною масою препарату) 200,0; 1000,0 і 2000 мг/кг маси тіла протягом 10 діб не спричиняє гепато- та нефротоксичної дії на організм за умов підгострого токсикологічного експерименту, а навпаки, стимулює процеси кровотворення та позитивно впливає на обмінні процеси в організмі цільових тварин. Досліджено толерантність мурчаків щодо препарату “БТФ плюс”. Установлено, що препарат не чинить негативного впливу на організм та поведінку мурчаків при підшкірному введенні в дозах (за абсолютною масою препарату) (5000,0–15000,0) мг/кг маси тіла. Подальші дослідження будуть черговим етапом передресстраційних випробувань, спрямованих на вивчення ембріотоксичної та канцерогенної дії “БТФ плюс”, що є обов’язковим матеріалом розділу “Дослідження щодо безпеки і залишків” досьє на даний лікарський засіб.

Ключові слова: “БТФ плюс”, щури, собаки, мурчаки, підгостра токсичність, доза, летальність, токсичність.

Вступ

Ефективна боротьба з незаразними хворобами різноманітної етіології тварин в Україні можлива за наявності застосування високоефективних та доступних лікарських засобів-супроводу (Sachuk et al., 2019; Katsaraba et al., 2021; Kostyshyn et al., 2021; Sachuk et al., 2022; Pepko et al., 2022; Gutyj et al., 2023).

Тому на сьогодні не втрачає актуальності розробка тонізуючих, стимулюючих та загальнозміцнюючих засобів, які є невід’ємною складовою частиною системної терапії та володіють значною ефективністю і екологічною безпечністю (Sachuk, 2019). Так, ТОВ “ДЕВІЕ” запропоновано новий препарат – “БТФ плюс”. Один мілілітр препарату містить діючі речовини: бутіофосфан – 100 мг, L-карнітин – 100 мг, вітамін В₁₂ – 0,05 мг. Допоміжні речовини: вода для ін’єкцій, бутиловий спирт – до 1 мл.

Препарат “БТФ плюс” – комплексний препарат, який застосовується для корекції та нормалізації обмінних процесів у тварин та птиці.

Бутіофосфан – похідне фосфонової кислоти. Володіє тонізуючою дією, є адаптогеном та стимулятором обмінних процесів, підвищує резистентність організму до комплексу негативних факторів, сприяє росту та розвитку тварин (Gutyj et al., 2022; Martyshuk et al., 2023).

L-карнітин – амінокислота, яка бере участь у транспорті жирних кислот через мітохондріальну мембрану, є важливим фактором підтримання певного рівня коензиму ацилювання (коензим А) у всіх типах клітин. L-карнітин володіє вираженою анаболічною дією: стимулює синтез білків м’язової тканини, мобілізує ліпіди з жирового депо (печінка, м’язи, жирова

тканина), сприяє росту та розвитку. L-карнітин покращує апетит та секреторну функцію травного каналу, сприяє засвоєнню поживних речовин кормів. L-карнітин зменшує інтенсивність апоптозу всіх типів клітин, підвищує інтенсивність надходження органічних кислот (оцтової, пропіонової, молочної, тощо) та кетонів тіл до циклу Кребса, чим запобігає розвитку ацидозу та кетозу. Також L-карнітин підвищує тонус скелетних м’язів та міокарда, сприяє швидкому відновленню після фізичних навантажень.

Ціанкобаламін (вітамін В₁₂) – фактор метилювання, який є кофактором ферментів гемопоєзу та метаболізму органічних кислот, володіє ліпотропною дією.

Таким чином, комплексний вплив діючих речовин препарату призводить до підвищення інтенсивності росту і розвитку тварин, резистентності та продуктивності через стимуляцію протікання обмінних процесів.

Препарат “БТФ плюс” застосовують всім видам тварин та птиці як тонізуючий, стимулюючий та загальнозміцнюючий засіб при: акушерських патологіях (складні пологи, післяпологові ускладнення, парези, еклампсії, порушення статевого циклу); порушеннях обміну речовин, що викликані нераціональною годівлею, недоїданням, астенічному синдромі тощо; вторинних анеміях, анеміях при гельмінтозах; як додатковий засіб при лікуванні дефіциту кальцію та Магнію; для підвищення м’язової активності, при значних навантаженнях, перенапруженнях та виснаженні у тварин; для підвищення резистентності організму до дії різноманітних патогенів; для стимулювання росту, розвитку та приросту живої ваги у молодих тварин; як додатковий засіб при лікуванні захворювань, спричи-

нених різними факторами (інфекційного та неінфекційного походження).

Мета дослідження

Мета роботи – проведення токсикологічної оцінки ветеринарного препарату “БТФ плюс” виробництва ТОВ “ДЕВІЕ” (сmt Літин, Україна) за умов підгострого токсикологічного експерименту на моделі білих щурів, собак і мурчаків.

Матеріал і методи досліджень

Доклінічне вивчення комплексного вітамінно-мінерального препарату на основі бутофосфану, L-карнітин та ціанкобаламіну, який застосовується для нормалізації та корекції обмінних процесів у тварин і птиці, проведене на базі лабораторії з контролю якості, безпечності та реєстрації ветеринарних лікарських засобів і кормових добавок ТОВ “ДЕВІЕ”. Препарат застосовують різним видам тварин та птиці як стимулюючий, тонізуючий та загальнозміцнюючий засіб при: акушерських патологіях (складні пологи, післяпологові ускладнення, парези, еклампсії, порушення статевого циклу); порушеннях обміну речовин, що викликані нераціональною годівлею, недоїданням, астеничному синдромі тощо; анеміях при гельмінтозах; вторинних анеміях, як додатковий засіб при лікуванні дефіциту Магнію та Кальцію; для підвищення м'язової активності, при значних навантаженнях, перенапруженнях та виснаженні у тварин; для підвищення резистентності організму до дії різноманітних патогенів; для стимулювання росту, розвитку та приросту живої ваги у молодих тварин і птиці; як додатковий засіб при лікуванні захворювань, спричинених різними факторами (інфекційного та неінфекційного походження). Фармакологічні дослідження проведені в об'ємі, що визначається за стандартною методикою випробувань (Kotsiumbas et al., 2006; Gutyj et al., 2017; 2018; Todoriuk et al., 2018; Hunchak et al., 2020).

Дослідження проведено у віварії ТОВ “ДЕВІЕ”. Приміщення загальною площею 50 м², де під контролем спеціалістів ТОВ “ДЕВІЕ” здійснюється утримання порівняно невеликої кількості тварин з науковою метою. Раціон харчування включає всі необхідні інгредієнти. Лабораторні тварини містилися в звичайних клітках (8 кліток) з площею підлоги 40×60 см, тобто з достатньою площею для вільного пересування та двох клітках розміром 20×40 см, де площа для пересування була зменшена в 3 рази.

Підгостру токсичність препарату “БТФ плюс” досліджували на 96 лабораторних статевозрілих щурах-самцях, масою (230,0–240,0) г.

Препарат “БТФ плюс” вводили підшкірно протягом 10 діб, потім введення завершували і спостерігали за тваринами ще 7 діб.

Для досліджу було сформовано одну контрольну та три дослідні групи по 24 щура у кожній (n = 24): контрольна група – тварини, яким підшкірно вводили воду для ін'єкцій, I група – тварини, яким підшкірно вводили дослідний препарат (за абсолютною масою) у дозі 200,0 мг/кг (2,0 мл на 10 кг маси тіла, (терапевти-

чна, згідно з листівкою-вкладкою), II група – 1000,0 мг/кг (п'ятикратна) та III група – 2000,0 мг/кг (десятикратна) відповідно.

Відбір проб крові для гематологічних та біохімічних досліджень проводили за умов тотального знекровлення під легким хлороформним наркозом до введення препарату, на 6-у, 11-у і 18-у добу експерименту відповідно.

Оцінювання функціонального стану організму дослідних тварин, порівняно з контрольними, впродовж експерименту проводили за визначенням клініко-біохімічних показників у крові за загальноприйнятими методиками.

У стабілізованій крові тварин визначали: кількість еритроцитів, лейкоцитів, рівень гематокриту та вміст загального гемоглобіну; у сироватці крові – активність індикаторних ензимів аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ), рівень загальних протеїнів, альбумінів, а також вміст кінцевих продуктів протеїнового розкладу – сечовини та креатиніну відповідно.

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням пакета програм дисперсійного аналізу (ANOVA) StatPlus 7(7.6.5.0) (AnalystSoft Inc., США). Вірогідність отриманих результатів оцінювали за критерієм Стьюдента за рівня вірогідності 95,0 % (P < 0,05).

У динаміці підгострого експерименту (щоденно) у щурів вивчали інтегральні показники (поведінка тварин, зовнішній вигляд, реакції на зовнішні подразники, споживання води та корму), а також показники, які характеризують функції органів і систем, з використанням загальноприйнятих методів.

Підгостру токсичність препарату “БТФ плюс” досліджували на 20 безпородних собаках масою (6,4–7,9) кг. Препарат вводили підшкірно один раз на добу протягом 10 діб, потім введення завершували і спостерігали за тваринами ще 7 діб.

Для досліджу було сформовано одну контрольну та три дослідні групи по 5 тварин у кожній. Собакам контрольної групи підшкірно вводили воду для ін'єкцій. Тваринам I дослідної групи підшкірно вводили препарат (за абсолютною масою) в дозі 200,0 мг/кг (2,0 мл на 10 кг маси тіла, (терапевтична, згідно з листівкою-вкладкою), II група – 1000,0 мг/кг (п'ятикратна) та III група – 2000,0 мг/кг (десятикратна) відповідно.

У динаміці підгострого експерименту (щоденно) у собак вивчали інтегральні показники (поведінка тварин, зовнішній вигляд, реакції на зовнішні подразники, споживання води та їжі), а також показники, які характеризують функції органів і систем, з використанням загальноприйнятих методів.

Відбір проб крові для гематологічних та біохімічних досліджень проводили натщесерце з підшкірної вени передпліччя до введення препарату, на 6-у, 11-у і 18-у добу експерименту відповідно.

Оцінювання функціонального стану організму дослідних тварин порівняно з контрольними впродовж експерименту проводили за визначенням клініко-біохімічних показників у крові за загальноприйнятими методиками.

У стабілізованій крові тварин визначали: кількість еритроцитів, лейкоцитів, рівень гематокриту та вміст загального гемоглобіну; у сироватці крові – активність індикаторних ензимів аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ), рівень загальних протеїнів, альбумінів, а також вміст кінцевих продуктів протеїнового розкладу – сечовини та креатиніну відповідно.

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням пакета програм дисперсійного аналізу (ANOVA) StatPlus 7(7.6.5.0) (AnalystSoft Inc., США). Вірогідність отриманих результатів оцінювали за критерієм Стьюдента за рівня вірогідності 95,0 % ($P < 0,05$).

Толерантність щодо препарату “БТФ плюс” випробовували на 6 групах мурчаків-самців ($n = 5$, масою 370–410 г): тваринам дослідних груп препарат вводили підшкірно, в дозах за абсолютною масою 5000,0; 7500,0; 10000,0; 12500,0 і 15000,0 мг/кг маси тіла; тварини 6 групи були контрольними.

Спостереження за тваринами проводили впродовж 10 днів після введення. Фізіологічний стан дослідних тварин оцінювали за показниками рухливості, наявності апетиту, поведінки (зокрема реакції на больовий та зоровий подразники), стану волосяного покриву.

Результати та їх обговорення

Установлено, що під час дослідження загального клінічного стану щурів дослідних груп суттєвих змін у поведінці та зовнішньому вигляді не виявлено – порівняно з контролем.

Протягом всього терміну спостереження (18 днів) тварини були активними, мали задовільний апетит, добре реагували на звукові подразники та подразники світла, у них дуже добре зберігалась рефлекторна збудливість; дефекації та сечовиділення, важкого дихання не виявляли.

Результати дослідження рівня гематологічних показників у крові щурів у динаміці нанесення на шкіру препарату “БТФ плюс” наведено в [табл. 1](#).

З результатів, наведених у [табл. 1](#), виявляється, що під час визначення гематологічних показників крові дослідних щурів патологічних змін, які свідчать про гемотоксичний вплив препарату “БТФ плюс”, у тварин не зареєстровано. Навпаки, за введення препарату у всіх досліджуваних дозах спостерігали стимулюючий вплив на кровотворну систему. Так, вміст загального гемоглобіну за введення терапевтичної дози (200,0 мг/кг живої маси тіла) через 5 і 10 днів після введення перевищував контроль ($P < 0,05$) на 12,9 і 16,8 %, а через 7 днів після припинення введення препарату також залишався вищим за контроль на 14,1 %. За введення препарату у п'ятикратній дозі (1000,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 днів після введення перевищував контроль ($P < 0,05$) на 12,2 і 19,1 %, а через 7 днів після припинення введення препарату також залишався вищим за контроль на 14,8 %. За введення препарату у десятикратній дозі (2000,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 днів після введення перевищував контроль ($P < 0,05$) на 13,1 і 19,8 %, а через 7 днів після припинення введення препарату також залишався вищим за контроль на 14,6 %.

Таблиця 1

Рівень гематологічних показників крові щурів за підгострого підшкірного введення препарату БТФ ПЛЮС ($M \pm m$; $n = 6$, * – $P < 0,05$ – щодо контролю)

Дослідні групи	Терміни дослідження, доба			
	до введення	6-а доба	11-а доба	Через 7 днів після припинення введення
Загальний гемоглобін (HGB), г/дм ³				
Контроль	98,65 ± 1,43	97,41 ± 2,73	98,06 ± 1,23	97,95 ± 1,54
200,0 мг/кг	98,87 ± 2,18	109,93 ± 1,55*	114,58 ± 2,18*	111,76 ± 2,26*
1000,0 мг/кг	97,05 ± 2,56	109,31 ± 1,41*	116,83 ± 1,54*	112,44 ± 1,71*
2000,0 мг/кг	98,11 ± 2,17	110,16 ± 2,56*	117,47 ± 2,35*	112,27 ± 2,32*
Гематокрит (HCT), %				
Контроль	38,44 ± 0,83	38,44 ± 0,85	38,26 ± 0,73	38,83 ± 0,76
200,0 мг/кг	38,53 ± 0,70	39,29 ± 0,90	39,21 ± 0,81	39,05 ± 0,78
1000,0 мг/кг	38,71 ± 0,78	39,15 ± 0,76	39,11 ± 0,88	39,28 ± 0,72
2000,0 мг/кг	38,57 ± 0,84	39,92 ± 0,82	39,19 ± 0,72	39,22 ± 0,80
Еритроцити (RBC), 10 ¹² /дм ³				
Контроль	7,35 ± 0,33	7,31 ± 0,31	7,27 ± 0,23	7,17 ± 0,31
200,0 мг/кг	7,28 ± 0,24	8,95 ± 0,27*	9,03 ± 0,28*	8,11 ± 0,24*
1000,0 мг/кг	7,31 ± 0,28	9,23 ± 0,34*	9,16 ± 0,24*	8,23 ± 0,27*
2000,0 мг/кг	7,14 ± 0,25	9,18 ± 0,29*	9,94 ± 0,37*	8,14 ± 0,22*
Лейкоцити (WBC), 10 ⁹ /дм ³				
Контроль	9,20 ± 0,30	9,21 ± 0,34	9,18 ± 0,21	9,17 ± 0,26
200,0 мг/кг	9,17 ± 0,25	8,23 ± 0,38*	7,21 ± 0,26*	7,15 ± 0,30*
1000,0 мг/кг	9,16 ± 0,28	8,17 ± 0,24*	7,19 ± 0,33*	7,18 ± 0,27*
2000,0 мг/кг	9,12 ± 0,40	7,98 ± 0,35*	7,19 ± 0,32*	7,12 ± 0,34*

Рівень гематокриту протягом усього терміну досліджень мав тенденцію до підвищення у крові шурів усіх дослідних груп.

Аналогічно загальному гемоглобіну – вірогідні зміни спостерігали і за кількістю еритроцитів у крові шурів. За введення терапевтичної дози (200,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення кількість еритроцитів у крові шурів перевищувала контроль ($P < 0,05$) на 22,4 і 24,2 %, а через 7 діб після припинення введення препарату також залишалася вірогідно вищою за контроль на 13,1 %. За введення препарату у п'ятикратній дозі (1000,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення перевищення контрольного показника ($P < 0,05$) за кількістю еритроцитів становило 26,3 і 26,0 %, а через 7 діб після припинення введення препарату вірогідне перевищення складало 14,8 %. За введення препарату у десятикратній дозі (2000,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення кількість еритроцитів була вищою за контроль ($P < 0,05$) на 25,6 і 36,7 %, а через 7 діб після припинення введення препарату також залишалася вірогідно вищою на 13,5 %.

На відміну від вищевказаних показників, кількість лейкоцитів у крові шурів, які отримували “БТФ

плюс”, знижувалася протягом терміну досліджень. Так, за введення терапевтичної дози (200,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення кількість лейкоцитів у крові шурів була нижчою за контроль ($P < 0,05$) на 10,6 і 21,4 %, а через 7 діб після припинення введення препарату також залишалася вірогідно нижчою за контроль на 22,0 %. За введення препарату у п'ятикратній дозі (1000,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення зниження щодо контрольного показника ($P < 0,05$) за кількістю лейкоцитів становило 11,3 і 21,7 %, а через 7 діб після припинення введення препарату вірогідне зниження залишалось на такому ж рівні. За введення препарату у десятикратній дозі (2000,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення кількість лейкоцитів була нижчою за контроль ($P < 0,05$) на 13,4 і 21,7 %, а через 7 діб після припинення введення препарату також залишалася вірогідно нижчою на 22,4 % (табл. 1).

Результати дослідження рівня показників функціонального стану печінки та нирок у сироватці крові шурів у динаміці підшкірного введення препарату “БТФ плюс” наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Динаміка рівня основних біохімічних показників сироватки крові шурів за підгострого підшкірного введення препарату “БТФ плюс” ($M \pm m$; $n = 6$)

Дослідні групи	Терміни дослідження, доба			
	до введення	6-а доба	11-а доба	Через 7 діб після припинення введення
Активність АЛТ, мкмоль/год \times см ³				
Контроль	3,17 \pm 0,10	3,19 \pm 0,11	3,23 \pm 0,16	3,21 \pm 0,15
200,0 мг/кг	3,20 \pm 0,10	3,23 \pm 0,12	3,26 \pm 0,15	3,19 \pm 0,11
1000,0 мг/кг	3,18 \pm 0,14	3,22 \pm 0,15	3,28 \pm 0,17	3,18 \pm 0,10
2000,0 мг/кг	3,22 \pm 0,12	3,24 \pm 0,14	3,29 \pm 0,09	3,22 \pm 0,17
Активність АСТ, мкмоль/год \times см ³				
Контроль	4,26 \pm 0,21	4,25 \pm 0,18	4,27 \pm 0,21	4,23 \pm 0,11
200,0 мг/кг	4,31 \pm 0,20	4,29 \pm 0,18	4,22 \pm 0,14	4,19 \pm 0,10
1000,0 мг/кг	4,27 \pm 0,18	4,27 \pm 0,14	4,26 \pm 0,14	4,17 \pm 0,08
2000,0 мг/кг	4,30 \pm 0,12	2,24 \pm 0,11	4,31 \pm 0,13	4,16 \pm 0,10
Загальні протеїни, г/дм ³				
Контроль	67,52 \pm 0,64	66,37 \pm 1,08	66,20 \pm 1,10	65,94 \pm 1,14
200,0 мг/кг	67,40 \pm 0,88	70,00 \pm 1,11*	72,40 \pm 0,82*	71,10 \pm 0,77*
1000,0 мг/кг	67,43 \pm 1,05	71,03 \pm 0,70*	71,15 \pm 0,95*	70,80 \pm 1,04*
2000,0 мг/кг	67,65 \pm 1,14	71,50 \pm 1,17*	71,11 \pm 0,83*	70,45 \pm 1,12*
Альбуміни, г/дм ³				
Контроль	34,91 \pm 1,12	34,80 \pm 1,13	34,82 \pm 1,03	34,05 \pm 0,98
200,0 мг/кг	34,70 \pm 0,87	37,12 \pm 0,82*	38,47 \pm 1,05*	37,25 \pm 0,64*
1000,0 мг/кг	34,98 \pm 1,10	36,73 \pm 0,73*	37,21 \pm 0,92*	36,23 \pm 0,62*
2000,0 мг/кг	34,64 \pm 0,82	36,90 \pm 1,02*	37,05 \pm 0,80*	36,12 \pm 0,73*
Креатинін, мкмоль/дм ³				
Контроль	106,25 \pm 2,50	106,93 \pm 1,12	107,73 \pm 2,48	108,00 \pm 2,40
200,0 мг/кг	105,02 \pm 2,49	96,47 \pm 2,76*	92,31 \pm 1,25*	96,21 \pm 1,30*
1000,0 мг/кг	107,01 \pm 2,38	98,10 \pm 2,58*	93,58 \pm 2,75*	95,23 \pm 2,12*
2000,0 мг/кг	106,05 \pm 2,12	98,02 \pm 1,08*	93,50 \pm 2,05*	95,18 \pm 1,40*
Сечовина, ммоль/дм ³				
Контроль	6,05 \pm 0,15	6,10 \pm 0,17	6,12 \pm 0,13	6,11 \pm 0,16
200,0 мг/кг	6,11 \pm 0,14	6,68 \pm 0,14*	6,80 \pm 0,17*	6,73 \pm 0,17*
1000,0 мг/кг	6,07 \pm 0,11	6,79 \pm 0,16*	6,88 \pm 0,12*	6,79 \pm 0,10*
2000,0 мг/кг	6,11 \pm 0,10	6,83 \pm 0,10*	6,91 \pm 0,13*	6,81 \pm 0,14*

Примітка: * – $P < 0,05$ – щодо контролю

З даних [табл. 2](#) видно, що значення показників активності обох амінотрансфераз (АЛТ і АСТ) в сироватці крові щурів як контрольної, так і дослідних груп в динаміці підшкірного введення та через 7 діб після припинення введення препарату БТФ ПЛЮС у дозах 200,0; 1000,0 і 2000,0 мг/кг маси тіла вірогідно не відрізнялися між собою, що свідчить про відсутність гепатотоксичної дії препарату.

Поряд із цим на усіх термінах досліджень та в сироватці крові щурів усіх дослідних груп спостерігали підвищення концентрації загальних протеїнів за рахунок альбумінової фракції, що є наслідком стимулювання препаратом обмінних процесів. Так, концентрація загальних протеїнів за введення терапевтичної дози (200,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення перевищувала контроль ($P < 0,05$) на 5,5 і 9,4 %, а через 7 діб після припинення введення препарату також залишалася вірогідно вищою за контроль на 7,8 %. За введення препарату у п'ятикратній дозі (1000,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення перевищення контрольного показника складало ($P < 0,05$) 7,0 і 7,5 %, а через 7 діб після припинення введення препарату – 7,4 %. За введення препарату у десятикратній дозі (2000,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення концентрація загальних протеїнів перевищувала контроль ($P < 0,05$) на 7,7 і 7,4 %, а через 7 діб, після припинення введення препарату також залишалася вірогідно вищою за контроль на 6,8 %.

При цьому концентрація альбумінів за введення терапевтичної дози (200,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення препарату перевищувала контроль ($P < 0,05$) на 6,7 і 10,5 %, а через 7 діб після припинення введення також залишалася вірогідно вищою за контроль на 9,4 %. За введення препарату у п'ятикратній дозі (1000,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення перевищення контрольного показника складало ($P < 0,05$) 5,5 і 6,9 %, а через 7 діб після припинення введення препарату – 6,4 %. За введення препарату у десятикратній дозі (2000,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення концентрація альбумінів перевищувала контроль ($P < 0,05$) на 6,0 і 6,4 %, а через 7 діб після припинення введення препарату також залишалася вірогідно вищою за контроль на 6,1 %.

Варто зазначити, що наслідком підвищення концентрації загальних протеїнів було підвищення в сироватці крові щурів усіх дослідних груп основного продукту переамінування протеїнів – сечовини. Концентрація сечовини за введення терапевтичної дози (200,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення препарату перевищувала контроль ($P < 0,05$) на 9,5 і 11,1 %, а через 7 діб після припинення введення також залишалася вірогідно вищою за контроль на 10,1 %. За введення препарату у п'ятикратній дозі (1000,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення, перевищення контрольного показника складало ($P < 0,05$) 11,3 і 12,4 %, а через 7 діб після припинення

введення препарату – 11,1 %. За введення препарату у десятикратній дозі (2000,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення концентрація сечовини перевищувала контроль ($P < 0,05$) на 12,0 і 12,9 %, а через 7 діб після припинення введення препарату також залишалася вірогідно вищою за контроль на 11,5 %.

Водночас концентрація креатиніну в сироватці крові щурів усіх дослідних груп знижувалася протягом періоду експерименту, що свідчить про відсутність нефротоксичної дії. Так, за введення препарату у терапевтичній дозі (200,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення, концентрація креатиніну у крові щурів була нижчою за контроль ($P < 0,05$) на 9,8 і 14,3 %, а через 7 діб після припинення введення препарату також залишалася вірогідно нижчою за контроль на 10,9 %. За введення препарату у п'ятикратній дозі (1000,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення зниження щодо контрольного показника ($P < 0,05$) за концентрацією креатиніну становило 8,3 і 13,1 %, а через 7 діб після припинення введення препарату вірогідне зниження залишалося на рівні 11,8 %. За введення препарату у десятикратній дозі (2000,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення концентрація креатиніну була нижчою за контроль ($P < 0,05$) на 8,3 і 13,2 %, а через 7 діб після припинення введення препарату також залишалася вірогідно нижчою на 11,9 % ([табл. 2](#)).

Отже, можна зробити висновок, що підшкірне введення препарату “БТФ плюс” в дозах (200,0–2000,0) мг/кг маси тіла не спричинює гемо-, гепато- та нефротоксичної дії на організм лабораторних тварин, за умов підгострого токсикологічного експерименту, а навпаки, стимулює процеси кровотворення та позитивно впливає на обмінні процеси в їх організмі.

При визначенні токсичності препарату “БТФ плюс” при повторних уведеннях на собаках (підгостра токсичність при підшкірному введенні) встановлено, що під час дослідження загального клінічного стану собак дослідних груп суттєвих змін у поведінці та зовнішньому вигляді не виявлено порівняно з контролем. Встановлено, що за введення препарату в терапевтичній дозі (200 мг/кг) не реєстрували змін інтегральних показників, а у дозах 1000,0 мг/кг та 2000 мг/кг маси тіла – змін рухової активності тварин. Протягом всього терміну спостереження (18 діб) тварини були активними, мали задовільний апетит, добре реагували на звукові та світлові подразники, у них зберігалась рефлекторна збудливість, порушення дихання, сечовиділення та дефекації не виявляли.

Результати дослідження гематологічних показників крові собак у динаміці експерименту наведено в [табл. 3](#). Під час визначення гематологічних показників крові дослідних собак патологічних змін, які свідчать про гемотоксичний вплив препарату “БТФ плюс”, у тварин не зареєстровано. Навпаки, за введення препарату у всіх досліджуваних дозах спостерігали стимулюючий вплив на кровотворну систему.

Таблиця 3

Рівень гематологічних показників у периферичній крові собак за підгострого підшкірного введення препарату “БТФ плюс” ($M \pm m; n = 5$)

Дослідні групи	Терміни дослідження, діб			
	до введення	6-а доба	11-а доба	Через 7 діб після припинення введення
Загальний гемоглобін (HGB), г/дм ³				
Контроль	136,72 ± 2,29	134,21 ± 1,21	135,32 ± 2,85	134,38 ± 1,35
200,0 мг/кг	134,87 ± 1,15	148,05 ± 2,61*	151,41 ± 1,44*	145,74 ± 2,42*
1000,0 мг/кг	135,47 ± 2,27	146,24 ± 2,78*	149,52 ± 2,82*	145,26 ± 1,62*
2000,0 мг/кг	134,45 ± 1,79	145,46 ± 1,24*	147,85 ± 1,26*	144,96 ± 2,36*
Гематокрит (HCT), %				
Контроль	47,10 ± 0,77	48,99 ± 0,82	48,41 ± 0,82	48,24 ± 0,81
200,0 мг/кг	47,02 ± 0,84	49,54 ± 0,76	49,54 ± 0,85	49,21 ± 0,75
1000,0 мг/кг	48,21 ± 0,68	49,35 ± 0,85	49,65 ± 0,68	49,11 ± 0,73
2000,0 мг/кг	48,79 ± 0,95	49,21 ± 0,79	49,74 ± 0,87	49,46 ± 0,82
Еритроцити (RBC), 10 ¹² /дм ³				
Контроль	6,23 ± 0,14	6,09 ± 0,15	5,96 ± 0,18	6,01 ± 0,18
200,0 мг/кг	6,03 ± 0,16	6,61 ± 0,13*	6,85 ± 0,13*	6,64 ± 0,14*
1000,0 мг/кг	6,08 ± 0,15	6,67 ± 0,18*	6,88 ± 0,16*	6,53 ± 0,15*
2000,0 мг/кг	6,11 ± 0,17	6,71 ± 0,12*	6,90 ± 0,19*	6,59 ± 0,11*
Лейкоцити (WBC), 10 ⁹ /дм ³				
Контроль	10,40 ± 0,26	10,51 ± 0,22	10,95 ± 0,12	10,96 ± 0,15
200,0 мг/кг	10,45 ± 0,19	9,34 ± 0,15*	9,19 ± 0,24*	9,84 ± 0,12*
1000,0 мг/кг	10,56 ± 0,17	9,21 ± 0,12*	9,11 ± 0,18*	9,96 ± 0,24*
2000,0 мг/кг	10,57 ± 0,23	9,19 ± 0,21*	9,13 ± 0,22*	10,00 ± 0,17*

Примітка: * – $P < 0,05$ – щодо контролю

Так, уміст загального гемоглобіну за введення терапевтичної дози (200,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення перевищував контроль ($P < 0,05$) на 10,3 і 11,9 %, а через 7 діб після припинення введення препарату також залишався вірогідно вищим за контроль на 8,5 %. За введення препарату у п'ятикратній дозі (1000,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення перевищував контроль ($P < 0,05$) на 9,0 і 10,5 %, а через 7 діб після припинення введення препарату також залишався вірогідно вищим за контроль на 89,1 %. За введення препарату в десятикратній дозі (2000,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення перевищував контроль ($P < 0,05$) на 8,4 і 9,3 %, а через 7 діб після припинення введення препарату також залишався вірогідно вищим за контроль на 7,9 %.

Рівень гематокриту протягом усього терміну досліджень мав тенденцію до підвищення у крові собак усіх дослідних груп.

Аналогічно загальному гемоглобіну вірогідні зміни спостерігали і за кількістю еритроцитів у крові собак. За введення терапевтичної дози (200,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення кількість еритроцитів у крові собак перевищувала контроль ($P < 0,05$) на 8,5 і 14,9 %, а через 7 діб після припинення введення препарату також залишалася вірогідно вищою за контроль на 10,5 %. За введення препарату у п'ятикратній дозі (1000,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення перевищення контрольного показника ($P < 0,05$) за кількістю еритроцитів становило 9,5 і 15,4 %, а через 7 діб після припинення введення

препарату вірогідне перевищення складало 8,7 %. За введення препарату у десятикратній дозі (2000,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення кількість еритроцитів була вищою за контроль ($P < 0,05$) на 10,2 і 15,8 %, а через 7 діб після припинення введення препарату також залишалася вірогідно вищою на 9,7 %.

На відміну від вищевказаних показників кількість лейкоцитів у крові собак, які отримували “БТФ плюс”, знижувалася протягом терміну досліджень. Так, за введення терапевтичної дози (200,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення кількість лейкоцитів у крові собак була нижчою за контроль ($P < 0,05$) на 11,1 і 16,1 %, а через 7 діб після припинення введення препарату також залишалася вірогідно нижчою за контроль на 10,2 %. За введення препарату у п'ятикратній дозі (1000,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення зниження щодо контрольного показника ($P < 0,05$) за кількістю лейкоцитів становило 12,4 і 16,8 %, а через 7 діб після припинення введення препарату вірогідне зниження становило 9,1 %. За введення препарату у десятикратній дозі (2000,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення кількість лейкоцитів була нижчою за контроль ($P < 0,05$) на 12,6 і 16,6 %, а через 7 діб після припинення введення препарату також залишалася вірогідно нижчою на 8,8 % (табл. 3).

Результати дослідження рівня показників функціонального стану печінки та нирок у сироватці крові собак у динаміці підшкірного введення препарату наведено в табл. 4.

Таблиця 4

Динаміка рівня основних біохімічних показників сироватки крові собак за підгострого підшкірного введення препарату “БТФ плюс” ($M \pm m$; $n = 5$)

Дослідні групи	Терміни дослідження, діб			
	до введення	6-а доба	11-а доба	Через 7 діб після припинення введення
Активність АЛТ, мкмоль/год×см ³				
Контроль	0,86 ± 0,06	0,87 ± 0,08	0,88 ± 0,04	0,92 ± 0,04
200,0 мг/кг	0,93 ± 0,07	0,89 ± 0,05	0,85 ± 0,05	0,93 ± 0,06
1000,0 мг/кг	0,92 ± 0,05	0,87 ± 0,05	0,89 ± 0,06	0,91 ± 0,04
2000,0 мг/кг	0,91 ± 0,08	0,86 ± 0,04	0,91 ± 0,06	0,92 ± 0,05
Активність АСТ, мкмоль/год×см ³				
Контроль	1,30 ± 0,13	1,33 ± 0,07	1,30 ± 0,16	1,28 ± 0,15
200,0 мг/кг	1,28 ± 0,12	1,32 ± 0,12	1,29 ± 0,20	1,28 ± 0,18
1000,0 мг/кг	1,30 ± 0,08	1,32 ± 0,08	1,29 ± 0,10	1,27 ± 0,10
2000,0 мг/кг	1,29 ± 0,10	1,30 ± 0,09	1,33 ± 0,20	1,31 ± 0,10
Загальні протеїни, г/дм ³				
Контроль	65,13 ± 0,72	65,08 ± 0,69	65,16 ± 0,72	64,40 ± 0,92
200,0 мг/кг	64,69 ± 0,90	69,64 ± 0,88*	73,82 ± 0,80*	70,20 ± 0,73*
1000,0 мг/кг	65,05 ± 0,84	70,27 ± 1,03*	71,65 ± 0,94*	69,80 ± 0,68*
2000,0 мг/кг	64,91 ± 1,11	70,85 ± 0,75*	71,89 ± 0,61*	69,63 ± 0,81*
Альбуміни, г/дм ³				
Контроль	30,51 ± 0,45	30,60 ± 0,38	31,02 ± 0,34	30,27 ± 0,38
200,0 мг/кг	30,58 ± 0,32	33,01 ± 0,41*	35,25 ± 0,43*	32,47 ± 0,45*
1000,0 мг/кг	30,42 ± 0,43	32,95 ± 0,44*	34,58 ± 0,38*	32,21 ± 0,51*
2000,0 мг/кг	30,39 ± 0,48	33,15 ± 0,32*	34,29 ± 0,36*	32,35 ± 0,49*
Креатинін, мкмоль/дм ³				
Контроль	67,20 ± 1,64	67,66 ± 1,15	67,75 ± 1,45	68,00 ± 1,35
200,0 мг/кг	67,17 ± 1,36	62,12 ± 1,24*	61,89 ± 1,50*	62,01 ± 1,42*
1000,0 мг/кг	68,83 ± 1,44	61,93 ± 1,30*	61,60 ± 1,52*	62,26 ± 0,94*
2000,0 мг/кг	68,05 ± 1,30	61,82 ± 0,93*	61,47 ± 1,40*	62,42 ± 1,86*
Сечовина, ммоль/дм ³				
Контроль	5,17 ± 0,10	5,18 ± 0,16	5,20 ± 0,12	5,20 ± 0,18
200,0 мг/кг	5,22 ± 0,17	5,75 ± 0,11*	5,81 ± 0,13*	5,62 ± 0,19*
1000,0 мг/кг	5,24 ± 0,14	5,80 ± 0,10*	5,89 ± 0,15*	7,70 ± 0,12*
2000,0 мг/кг	5,16 ± 0,15	5,94 ± 0,13*	6,01 ± 0,10*	5,68 ± 0,13*

Примітка: * – $P < 0,05$ – щодо контролю

З даних **табл. 4** видно, що значення показників активності обох амінотрансфераз (АЛТ і АСТ) в сироватці крові собак як контрольної, так і дослідних груп в динаміці підшкірного введення та через 7 діб після припинення введення препарату “БТФ плюс” у дозах 200,0; 1000,0 і 2000,0 мг/кг маси тіла вірогідно не відрізнялися між собою, що свідчить про відсутність гепатотоксичної дії препарату.

Водночас на всіх термінах досліджень та в сироватці крові собак усіх дослідних груп спостерігали підвищення концентрації загальних протеїнів за рахунок альбумінової фракції, що є наслідком стимулювання препаратом обмінних процесів. Так, концентрація загальних протеїнів за введення терапевтичної дози (200,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення, перевищувала контроль ($P < 0,05$) на 7,0 і 13,3 %, а через 7 діб після припинення введення препарату також залишалася вірогідно вищою за контроль на 9,0 %. За введення препарату у п'ятикратній дозі (1000,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення, перевищення контрольного показника складало ($P < 0,05$) 8,0 і 10,0 %, а через 7 діб після припинення введення препарату – 8,4 %. За введення препарату у десятикратній дозі (2000,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення концентрація загальних протеїнів

перевищувала контроль ($P < 0,05$) на 8,9 і 10,3 %, а через 7 діб після припинення введення препарату також залишалася вірогідно вищою за контроль на 8,1 %.

При цьому концентрація альбумінів за введення терапевтичної дози (200,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення препарату перевищувала контроль ($P < 0,05$) на 7,9 і 13,6 %, а через 7 діб після припинення введення також залишалася вірогідно вищою за контроль на 7,3 %. За введення препарату у п'ятикратній дозі (1000,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення перевищення контрольного показника складало ($P < 0,05$) 7,7 і 11,5 %, а через 7 діб після припинення введення препарату – 6,4 %. За введення препарату у десятикратній дозі (2000,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення концентрація альбумінів перевищувала контроль ($P < 0,05$) на 8,3 і 10,5 %, а через 7 діб після припинення введення препарату також залишалася вірогідно вищою за контроль на 6,9 %.

Варто зазначити, що наслідком підвищення концентрації загальних протеїнів було підвищення в сироватці крові собак усіх дослідних груп основного продукту переамінування протеїнів – сечовини. Концентрація сечовини за введення терапевтичної дози

(200,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення препарату перевищувала контроль ($P < 0,05$) на 11,0 і 11,7 %, а через 7 діб після припинення введення також залишалася вірогідно вищою за контроль на 8,1 %. За введення препарату у п'ятикратній дозі (1000,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення, перевищення контрольного показника складало ($P < 0,05$) 12,0 і 13,3 %, а через 7 діб після припинення введення препарату – 9,6 %. За введення препарату в десятикратній дозі (2000,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення концентрація сечовини перевищувала контроль ($P < 0,05$) на 14,7 і 15,6 %, а через 7 діб після припинення введення препарату також залишалася вірогідно вищою за контроль на 9,2 %.

Поряд із цим концентрація креатиніну в сироватці крові собак усіх дослідних груп знижувалася протягом періоду експерименту, що свідчить про відсутність нефротоксичної дії. Так, за введення препарату у терапевтичній дозі (200,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення концентрація креатиніну у крові собак була нижчою за контроль ($P < 0,05$) на 8,2 і 8,6 %, а через 7 діб після припинення введення препа-

рату також залишалася вірогідно нижчою за контроль на 8,8 %. За введення препарату у п'ятикратній дозі (1000,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення зниження відносно контрольного показника ($P < 0,05$) за концентрацією креатиніну становило 8,5 і 9,1 %, а через 7 діб після припинення введення препарату вірогідне зниження залишалося на рівні 8,4 %. За введення препарату у десятикратній дозі (2000,0 мг/кг маси тіла) через 5 і 10 діб після введення концентрація креатиніну була нижчою за контроль ($P < 0,05$) на 8,6 і 9,3 %, а через 7 діб після припинення введення препарату також залишалася вірогідно нижчою на 8,2 % (табл. 4).

Отже, можна зробити висновок, що підшкірне введення препарату “БТФ плюс” в дозах (200,0–2000,0) мг/кг маси тіла не спричинює гемо-, гепато- та нефротоксичної дії на організм цільових тварин за умов підгострого токсикологічного експерименту, а навпаки, стимулює процеси кровотворення та позитивно впливає на обмінні процеси в їх організмі.

Результати дослідження визначення толерантності щодо препарату “БТФ плюс” наведено у табл. 5.

Таблиця 5

Результати вивчення толерантності мурчаків щодо препарату “БТФ плюс”

№ п/ч	Доза введення, мг/кг маси тіла	Кількість тварин	Наявність клінічних ознак отруєння	Загибель мурчаків
1	5000,0	5	-	0
2	7500,0	5	-	0
3	10000,0	5	-	0
4	12500,0	5	-	0
5	15000,0	5	-	0
6	0 (контроль)	5	-	0

Отже, препарат “БТФ плюс” не чинив негативного впливу на організм та поведінку мурчаків, при підшкірному введенні в дозах від 5000,0 до 15000,0 мг/кг маси тіла, відповідно тварини були рухливими, адекватно реагували на зовнішні подразники, добре споживали корм та воду, припухлості та болочості в ділянці введення препарату не спостерігали.

Висновки

1. При підшкірному введенні щурам, препарат “БТФ плюс”, за умов підгострого токсикологічного експерименту в дозах (за абсолютною масою препарату) 200,0; 1000,0 і 2000,0 мг/кг маси тіла, не спричинює гемо-, гепато- та нефротоксичної дії на організм лабораторних тварин, а навпаки, стимулює процеси кровотворення та позитивно впливає на обмінні процеси в їх організмі.

2. Підшкірне введення собакам препарату “БТФ плюс” у дозах (за абсолютною масою препарату) 200,0; 1000,0 і 2000 мг/кг маси тіла протягом 10 діб не спричинює гепато- та нефротоксичної дії на організм за умов підгострого токсикологічного експерименту, а навпаки, стимулює процеси кровотворення та позитивно впливає на обмінні процеси в організмі цільових тварин.

3. Досліджено толерантність мурчаків щодо препарату “БТФ плюс”. Установлено, що препарат не чинить негативного впливу на організм та поведінку мурчаків при підшкірному введенні в дозах (за абсолютною масою препарату) (5000,0–15000,0) мг/кг маси тіла.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження будуть черговим етапом передреєстраційних випробувань, спрямованих на вивчення ембріотоксичної дії “БТФ плюс”, що є обов'язковим матеріалом розділу “Дослідження щодо безпеки і залишків” досяє на даний лікарський засіб.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

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, 1–29.

- European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe. Strasbourg, 1986. 53 p.
- 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., 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.
- Gutyj, B., Martyshuk, T., Jankowski, M., Karpovskyi, V., & Postoi, R. (2022). Effect of the Feed Additive Butaselmavit-Plus on the Antioxidant Status of the Rat Body Due to Cadmium and Lead Intoxication. *Ukrainian Journal of Veterinary Sciences*, 13(2), 9–15. DOI: 10.31548/ujvs.13(2).2022.9-15
- 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., 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
- Hunchak, Y., Gutyj, B., Sachuk, R., & Stravsky, Y. (2020). Study of the parameters of acute toxicity of the drug “Devimectin 1 %” with a single subcutaneous injection in white rats. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 22(100), 28–31. DOI: 10.32718/nvlvet10005.
- Katsaraba, O. A., Sachuk, R. M., Stravsky, Y. S., & Kostyshyn, L.-M. Y. (2021). New vitamin-mineral preparation for prevention of obstetric pathology of animals «Biotan 3Z». *Scientific and Technical Bulletin of State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medical Products and Fodder Additives and Institute of Animal Biology*, 22(2), 141–148. DOI: 10.36359/scivp.2021-22-2.17.
- Kostyshyn, L.-M., Sachuk, R., Kostyshyn, Y., & Katsaraba, O. (2021). Preclinical evaluation of the veterinary drug “Amoxidev 15” for its use in surgical and obstetric practice. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 23(103), 109–115. DOI: 10.32718/nvlvet10315.
- Kotsiumbas, I. Ia., Malyk, O. H., Patereha, I. P. ta in. (2006). *Doklinichni doslidzhennia veterynarnykh likarskykh zasobiv [Preclinical studies of veterinary medicinal products]*. Lviv: Triada plus (in Ukrainian).
- Martyshuk, T., Gutyj, B., Sobolieva, S., Khalak, V., Vozna, O., & Todoriuk, 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.
- Pepko, V., Orobchenko, O., Sachuk, R., Gutyj, B., Stravskyy, Y., Velesyk, T., & Katsaraba, O. (2022). The influence of veterinary and zootechnical measures on the content of essential microelements and the quality of meat of wild deer-like in the western region of Ukraine. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, e9344. DOI: 10.55251/jmbfs.9344.
- Sachuk, R. M. (2019). Determination of the vitamin-mineral preparation «Energolit» stability for the treatment of metabolic disorders in animals. *Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety*, 5(1), 10–13. DOI: 10.36016/JVMBBS-2019-5-1-2.
- Sachuk, R. M., Gutyj, B. V., Velesyk, T. A., Stravskyy, Y. S., Katsaraba, O. A., Pepko, V. O., & Vasiv, R. O. (2022). Effectiveness of the drug Kolidev 8M (powder for oral use) for the treatment of bacterial infections in decorative birds and European fallow deer. *Theoretical and Applied Veterinary Medicine*, 10(3), 3–12. DOI: 10.32819/2022.10011.
- Sachuk, R. M., Zhyhalyuk, S. V., Stravsky, Y. S., Chaykovska, A. I., Katsaraba, O. A., & Boltyk, N. P. (2019). A new mineral drug for veterinary practice “Calfomin”. *Scientific and Technical Bulletin of State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medical Products and Fodder Additives and Institute of Animal Biology*, 20(2), 390–399. DOI: 10.36359/scivp.2019-20-2.50.
- Stattia 26 Zakonu Ukrainy № 5456-VI vid 16.10.2012 r. “Pro zakhyst tvaryn vid zhorstokoho povodzhennia”. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15#Text> (in Ukrainian).
- 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.