



УДК 615.322+582.998.16

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.2.10247>

ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТІВ ТРАВИ ПОЛИНУ ГІРКОГО ТА ПОЛИНУ ЗВИЧАЙНОГО

Р. А. Грицик¹, О. А. Струк², І. В. Кіреєв¹, В. М. Іваночко²

Національний фармацевтичний університет¹, Харків

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»²

grucyk@ukr.net

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
17.12.2018

Після доопрацювання / Revised:
22.01.2019, 31.05.2019

Прийнято до друку / Accepted:
14.06.2019

Ключові слова:

гостра токсичність;
гепатопротекторна дія;
екстракт;
полін гіркий;
полін звичайний;
гістологічне дослідження.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Дослідження гострої токсичності та гепатопротекторної активності трави полину гіркого та полину звичайного.

Матеріали і методи. Для визначення гострої токсичності використовували методику доклінічного вивчення безпечності лікарських засобів. Вивчення гепатозахисної активності екстрактів полину гіркого та полину звичайного проводили на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту. Як препарат порівняння використовували гепатопротектор вітчизняного виробництва таблетки «Силібор».

Результати й обговорення. В результаті проведеного дослідження встановлено, що внутрішньошлункове введення екстрактів трави полину гіркого та полину звичайного у дозі 6000 мг/кг не призводить до загибелі тварин, змін зі сторони інтегральних, гематологічних, біохімічних показників та морфологічної структури внутрішніх органів піддослідних тварин не виникає, що вказує на відсутність токсичної дії екстрактів в даній дозі, та характеризує їх як практично нетоксичні (V клас токсичності, $LD_{50} > 5000$ мг/кг) відповідно до класифікації речовин за токсичністю.

При гострому токсичному ураженні печінки екстракти полину гіркого та полину звичайного проявляють виразну гепатопротекторну активність, пригнічуючи перекисні деструктивні процеси та зменшуючи розвиток синдрому цитолізу і практично не поступаються препарату порівняння «Силібор».

Висновки. Вивчення гострої токсичності після внутрішньошлункового введення екстрактів трави *поліну гіркого* та *поліну звичайного* у дозі 6000 мг/кг не призводило до загибелі тварин, вони були охайними, мали задовільний апетит, нормально реагували на звукові і світлові подразники, процеси сечовиділення і дефекації були у нормі, порушення дихання та судом не спостерігали.

Досліджувані екстракти полину гіркого та полину звичайного проявляють при гострому токсичному ураженні печінки гепатопротекторну активність, про що свідчить зниження інтенсивності процесу перекисного окислення ліпідів та зменшення токсичності дії тетрахлорметану, доводячи біохімічні показники крові та гомогенату печінки тварин до рівня інтактних.

Вступ. Одним з перспективних джерел створення лікарських засобів із гепатопротекторною активністю є види полину, які застосовують як апетитні, глистогінні, бактерицидні, жовчогінні та протизапальні засоби, дія яких зумовлена наявністю різних груп біологічно активних сполук [1].

Галенові препарати полину гіркого рефлекторно стимулюють функцію залоз шлунково-кишкового тракту, посилюють жовчовиділення і значно покращують травлення. Терпеноїдні сполуки, що містяться у рослині, проявляють виражений протизапальний ефект, стимулюють функції ретикулоендотеліальної системи і фагоцитарну активність. Крім того, полин має протизапальні, антисептичні, противиразкові й глистогінні властивості. Галенові препарати полину звичайного [1, 2], як стверджують літературні джерела, проявляють заспокійливу дію на нервову систему, знімають спазми при невралгіях, судомах, проявляють легку снодійну та потогінну дію, збуджують апетит і регулюють функціональну діяльність травного каналу.

Для встановлення безпечності нових лікарських засобів чи субстанцій обов'язковим є вивчення їх токсичності [3].

За даними досліджень, які проводили нещодавно [4–7], захворювання гепатобіліарної системи становлять важливу проблему, яка постає перед сучасною медициною. Медико-соціальне значення токсичних уражень печінки зумовлене забрудненням навколишнього середовища, широким застосуванням хімічних сполук у побуті, зловживанням алкогольними напоями та ускладненнями фармакотерапії, що впливає на центральний орган метаболізму та біотрансформації – печінку, та зумовлює її ушкодження. При порушенні функції печінки призначають засоби, які належать до гепатопротекторів, здатні захищати або навіть стабілізувати мембрани гепатоцитів. Арсенал сучасних гепатопротекторних засобів на фармацевтичному ринку України різноманітний. Актуальним є пошук нових засобів із гепатопротекторною активністю як синтетичного, так і рослинного походження. Найбільший інтерес становлять рослини, які містять поліфенольні субстанції і здатні впливати на головні ланки патогенезу захворювань гепатобіліарної системи [8].

Наукові дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри фармації ІФНМУ «Дослідження культивованих і дикорослих лікарських рослин Західного регіону України та розробка технологій їх застосування з лікувальною метою» (номер державної реєстрації 0118U003809).

Гостру токсичність та гепатопротекторну активність екстрактів трави полину звичайного та гіркого досліджували при консультаційній допомозі завідувача кафедри біологічної та медичної хімії ІФНМУ імені академіка Г. О. Бабенка професора Г. М. Ерстенюк та професора кафедри фармакології ІФНМУ Я. С. Гудивок.

Експериментальну роботу проводили на базі навчально-експериментального комплексу «Віварій» Івано-Франківського національного медичного університету на білих нелінійних статевозрілих мишах-самцях масою 19 – 21 г та безпородних білих щурів-самців масою 180–250 г. Тварини знаходилися в умовах віварію згідно з вимогами санітарно-гігієнічних норм на стандартному раціоні.

Мета роботи – дослідження гострої токсичності та гепатопротекторної активності екстрактів трави полину гіркого та полину звичайного.

Матеріали і методи. Весь практичний матеріал опрацьований [9] згідно з Державною Фармакопеєю України, методом варіаційної статистики з врахуванням середнього арифметичного і його стандартної похибки. Достовірність порівнюваних величин оцінювали за критерієм Стьюдента, рівень ймовірності прийнято $p \leq 0,05$.

Вивчення гострої токсичності екстрактів полину гіркого та полину звичайного проведено на білих нелінійних статевозрілих мишах-самцях.

Тварин утримували у стандартних санітарних умовах при температурі 20 – 24 °С, вологості 50 – 55 %, природному світловому режимі «день-ніч» у пластикових клітках.

Для визначення гострої токсичності використовували методику доклінічного вивчення нешкідливості лікарських засобів [3]. Дослідження проведено в скороченому об'ємі, лише на одному виді тварин (білих нелінійних статевозрілих мишах-самцях), оскільки в подальшому планується повне доклінічне вивчення. Тварини були розділені на 3 групи по 6 тварин у кожній групі. Лімітуючим показником при визначенні гострої токсичності є максимальна доза з урахуванням шляху введення. Досліджувані екстракти вводили внутрішньошлунково. Тваринам першої групи вводили екстракт трави полину гіркого в дозі 6000 мг/кг маси тіла; тваринам другої групи – екстракт трави полину звичайного в дозі 6000 мг/кг маси тіла; тварини третьої групи – інтактні. За тваринами спостерігали впродовж 14 днів.

Ступінь токсичності субстанцій оцінювали за зміною загального стану тварин, летальністю, впливом екстрактів на динаміку маси тіла тварин, а також враховували гематологічні та деякі біохімічні показники крові. Клас токсичності визначали за загальноприйнятою класифікацією [3].

Роботу з тваринами проводили згідно з міжнародними та вітчизняними вимогами про гуманне ставлення до тварин та з дотриманням вимог директиви 86/609/ЕЕС із питань захисту тварин «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей» [10– 12].

Вивчення біохімічних показників проводили на базі Центру біоелементології ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» (атестат акредитації № 037/14 від 29 квітня 2014 р.).

Вплив препаратів на гемограму оцінювали за вмістом еритроцитів, лейкоцитів та гемоглобіну в периферичній крові тварин, які визначали за загальноприйнятими методиками. Визначення швидкості осідання еритроцитів проводили за методом Панченкова. При визначенні концентрації глюкози сироватки крові використовували глюкооксидазний метод, сечовини – уреазний метод за допомогою наборів реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (Україна), залишкового азоту – гіпобромітний метод (метод Раппопорта-Ейхгорна), а також визначали вміст загальних ліпідів та загального холестерину (метод Ілька). Стан антиоксидантної системи оцінювали за вмістом церулоплазмину. Церулоплазмін синтезується в гепатоцитах печінки за рахунок сполучення альфа-2 глобулінової фракції з 6-ма атомами міді і являє собою білок-фермент. Церулоплазмін є головним позаклітинним антиоксидантом, який, циркулюючи в крові, знешкоджує і попереджає появу шкідливих недоокислених продуктів метаболізму (вільні радикали, біологічно активні аміни та ін.), що утворюються в умовах гіпоксії при багатьох захворюваннях. Визначення концентрації церулоплазмину у досліджуваних зразках сироватки визначали за реакцією з орто-фенілєндіаміном [13].

Вивчення гепатозахисної активності екстрактів полину гіркого та полину звичайного проводили на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту [3], за методикою О. В. Стефанова. Як препарат порівняння використали гепатопротектор вітчизняного виробництва таблетки «Силібор» (Стефанов О. В., 2001).

Дослідді проводили на білих безпородних щурах-самцях масою 0,18 – 0,25 кг, розділених на 5 груп по 6 тварин у кожній: перша – друга групи – тварини, яким вводили екстракти трави полину гіркого та звичайного в дозі 25 мг/кг відповідно; третя група – тварини, які одержували препарат порівняння «Силібор» в дозі 25 мг/кг; четверта група – контрольна, тварини не отримували лікування; п'ята група – інтактні тварини. Патологію печінки моделювали шляхом одноразового підшкірного введення тваринам першої – четвертої груп 50 % олійного розчину тетрахлорметану в дозі 0,8 мл на 0,1 кг маси тварини протягом 2-х діб з проміжком 24 год. Досліджувані речовини та препарат порівняння вводили тваринам першої – третьої групи за 1 год до і через 2 год після

введення гепатотропної отрути.

Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації на 3 добу з моменту першого введення тетрахлорметану, після чого забирали кров та видаляли печінку. Висновок про фармакотерапевтичну ефективність досліджуваних екстрактів робили на основі біохімічних показників стану печінки та сироватки крові, які визначали через 24 год після останнього введення тетрахлорметану.

Одним з критеріїв гепатопротекторного ефекту досліджуваних речовин є відсоток виживання тварин [3]. Оцінку інтенсивності перекисних деструктивних перетворень в організмі тварин визначали за вмістом у сироватці крові та гомогенаті печінки ТБК-реактантів. У сироватці крові визначали активність аланінамінотрансферази (АлАТ), що є гепатоспецифічним маркером цитолізу.

Визначення активності АлАТ проводили уніфікованим динітрофенілгідразинним методом Райтмана-Френкеля за допомогою стандартного набору реактивів фірми «SIMKO Ltd» [13]. Рівень продукту перекисного окислення ліпідів – ТБК-реактантів оцінювали за реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою спектрофотометрично за методикою Е. Н. Коробейникової [14] з використанням біохімічних наборів вітчизняного виробника (набір реактивів фірми «Філісіт-Діагностика», Україна). Визначення активності аргінази [15] проводили за методом І. Сніпачо в модифікації В. А. Храмова і Г. Г. Листопад.

Для гістологічного дослідження печінку фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну з наступною дегідратацією у спиртах зростаючої концентрації та заливали у парафін. На санному мікротомі МС-2 з парафінових блоків виготовляли серійні парафінові зрізи, завтовшки 3–6 мкм, які фарбували гематоксиліном та еозином. Морфометрію тканин проводили з використанням морфометричної програми DP-SOFT для мікроскопа Micros Austria при збільшеннях $\times 100$; $\times 200$ та фотокамери D03THIN.

Результати й обговорення. Для екстрактів трави полину гіркого та звичайного за LD_{50} умовно прийняті максимально введені дози. Результати досліджень токсичності рослинних екстрактів наведено в таблиці 1.

Як показали проведені дослідження, після внутрішньошлункового введення екстрактів трави поли-

Таблиця 1

Результати дослідження гострої токсичності екстрактів трави полину

Назва досліджуваної субстанції	Доза, мг/кг	Результат спостереження, кількість загиблих тварин / загальна кількість тварин у групі	Клас токсичності
Екстракт трави полину гіркого	6000	0/6	V клас
Екстракт трави полину звичайного	6000	0/6	V клас

Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин
Pharmacological researches of biologically active substances

ну гіркого та полину звичайного у дозі 6000 мг/кг загибелі тварин не спостерігали (табл. 1): тварини були охайними, мали задовільний апетит, нормально реагували на звукові і світлові подразники, процеси сечовиділення і дефекації були у нормі, порушення дихання та судом не спостерігали.

Збільшення маси тіла в дослідних групах не відрізнялось від інтактних тварин (табл. 2).

Результати досліджень деяких гематологічних та біохімічних показників дослідних тварин на 14 добу експерименту представлено в таблиці 3.

Результати досліджень, наведені в таблиці 3, свідчать, що показники периферичної крові мишей під впливом екстрактів трави полину гіркого та звичайного перебувають у межах показників інтактної групи.

У результаті проведених гематологічних та біохімічних досліджень встановлено, що при одноразовому введенні рослинних екстрактів в умовах гострого досліді статистично достовірних змін вищевказаних показників не спостерігається.

Результати дослідження гематологічних та біохімічних параметрів крові мишей при одноразовому введенні рослинних екстрактів вказують на те, що досліджувані препарати не мають токсичного впливу

на організм. Про це засвідчують біохімічні і гематологічні показники, серед яких кількість лейкоцитів, еритроцитів і рівень гемоглобіну, які у периферичній крові, перебувають у межах інтактних тварин.

При макроскопічному дослідженні печінки тварин інтактної та експериментальних груп візуально незмінена та займає типове положення.

На світлооптичному рівні дослідження гістологічних зрізів печінки у тварин контрольної групи встановлено, що печінкові часточки з чіткими контурами. Гепатоцити утворюють печінкові балки, які радіально розходяться від центральної вени. Спостерігається нерівномірне кровонаповнення синусоїдних капілярів у перисинусоїдних просторах. Сполучнотканинні прошарки візуалізуються в периваскулярному просторі (рис. 1).

Гепатоцити печінки тварин експериментальних груп мають типову структуру, розміщені у два ряди і формують у печінковій часточці балки (рис. 2). Це клітини полігональної форми, переважно з одним округлим ядром, які розміщені центрально, містять одне або два ядерця.

До центральної вени радіально підходять синусоїди. Просвіт синусоїдних гемокапілярів має неправильну форму і містить поодинокі еритроцити. У пе-

Таблиця 2

Зміна маси тіла експериментальних тварин після одноразового введення екстрактів полину гіркого та полину звичайного

Досліджувані засоби	Маса тіла білих мишей, г, $\bar{X} \pm \Delta\bar{X}$, n = 6	
	До початку експерименту	14 день
Екстракт трави <i>полину гіркого</i>	19,5±0,77	20,4±0,57
Екстракт трави <i>полину звичайного</i>	19,6±0,55	20,5±0,52
Інтактні тварини	19,7±0,97	20,8±0,63

Таблиця 3

Гематологічні та біохімічні показники крові мишей через 14 діб після одноразового введення екстрактів полину гіркого та полину звичайного

Досліджувані засоби	Досліджувані параметри, $\bar{X} \pm \Delta\bar{X}$, n = 6									
	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, $10^{12}/л$	Лейкоцити, $10^9/л$	ШОЕ, мм/год	Глюкоза сироватки, ммоль/л	Загальні ліпіди, г/л	Холестерин, ммоль/л	Залишковий азот, мг%	Сечовина, ммоль/л	Церулоплазмін, у.о.
Екстракт трави <i>полину гіркого</i>	130,8 ±2,24	7,98 ±0,35*	7,6 ±0,3*	4,18 ±0,28*	6,15 ±0,26*	6,35 ±0,31*	2,89 ±0,14*	39,2 ±2,24*	42,5 ±2,10*	27,3 ±1,98*
Екстракт трави <i>полину звичайного</i>	132,5 ±2,21	8,13 ±0,27*	7,5 ±0,26*	4,06 ±0,21*	6,20 ±0,21*	6,46 ±0,28*	2,88 ±0,11*	38,9 ±2,01*	43,3 ±2,28*	27,7 ±2,25*
Інтактні тварини	132,8 ±2,80	8,11 ±0,43	7,4 ±0,28	4,08 ±0,21	6,23 ±0,27	6,41 ±0,30	2,82 ±0,18	38,5 ±2,28	43,8 ±2,43	26,2 ±1,20

Примітка. * – достовірність відхилення відносно даних груп інтактних тварин ($p \leq 0,05$).

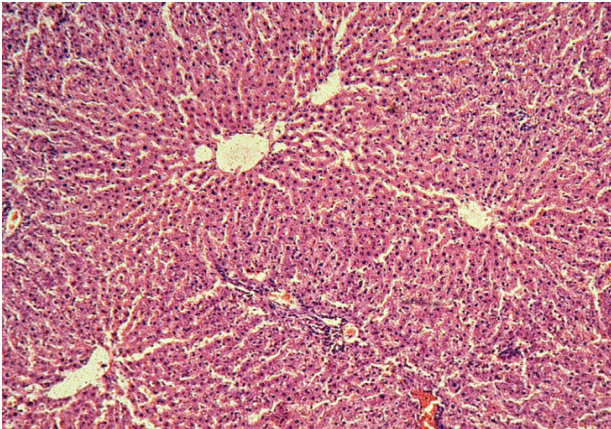


Рис. 1. Гістоструктура печінки тварин контрольної групи. Забарвлення: гематоксилін і еозин. 36 : ×100

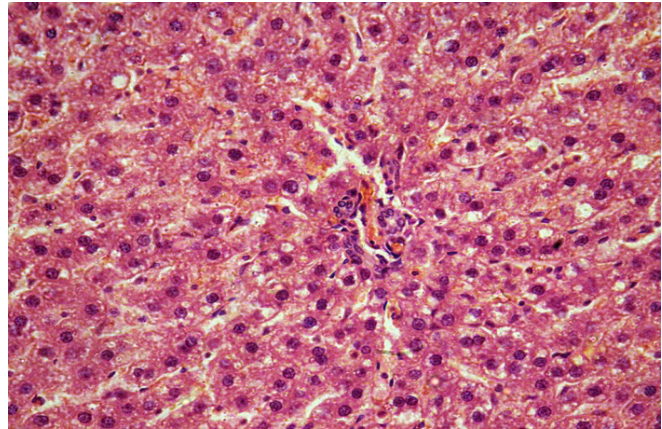


Рис. 2. Гістоструктура печінки тварин експериментальної групи – екстракт трави полину гіркого. Забарвлення: гематоксилін і еозин. 36.: ×400

рисинусоїдному просторі прослідковуються тонкі ретикулярні волокна сполучної тканини.

При мікроскопічному дослідженні встановлено, що гістоструктура печінки тварин контрольної та експериментальної груп відповідає як такий в нормі.

Церулоплазмін є головним позаклітинним антиоксидантом, також виконує функцію транспорту іонів міді і є донором міді для синтезу ферментів, відповідальних за процеси тканинного дихання й енергетичного обміну, синтезу гемоглобіну, процесів кровотворення, а також є важливим фактором у попередженні розвитку ендотоксикозу та імунодепресії і є одним із факторів природного захисту організму. Одним із найважливіших бар'єрів для шляху генералізації ендотоксикозу є печінка, яка забезпечує процеси детоксикації в організмі, попереджаючи розвиток формування поліорганної дисфункції та недостатності. Зниження активності церулоплазміну при патологічних захворюваннях розцінюється як формування печінкової дисфункції, а значне зниження активності – як розвиток печінкової недостатності та є показником формування поліорганної недостатності. Тому визначення активності церулоплазміну в крові є одним із важливих показників функціонального стану печінки.

Результати біохімічних досліджень сироватки крові і гомогенату печінки при гострому токсичному ураженні печінки представлено в таблиці 4.

Результати досліджень (табл. 4) свідчать, що одноразове введення тетрахлорметану супроводжувалося розвитком гострого токсичного ураження печінки. У піддослідних тварин спостерігалися суттєва інтенсифікація процесів перекисного окислення ліпідів та виснаження системи антиоксидантного захисту, в результаті чого порушувалася структурна та функціональна цілісність мембран. Руйнування компонентів клітинної мембрани зумовило розвиток виразного цитолітичного синдрому, про що свідчить зростання активності АлАТ до $1,36 \pm 0,04$ при нормі $0,24 \pm 0,015$ мкмоль/год·мл та активність ферменту аргінази, що є

високо специфічним індикатором функції мембран гепатоцита та його органел до $0,410 \pm 0,011$ при нормі $0,230 \pm 0,007$ мкмоль/0,1мл. Одночасно активність церулоплазміну, який є головним позаклітинним антиоксидантом крові, що змінюється в протилежному напрямку і становить $19,8 \pm 1,16$ при нормі $26,2 \pm 1,20$ у. о.

Застосування екстрактів трави полину гіркого та полину звичайного та препарату порівняння «Силібор» при експериментальному гепатиті супроводжувалося помітним покращенням досліджуваних показників. Так, активність під впливом екстрактів полину гіркого та полину звичайного АлАТ зменшувались на 58,8 % і 49,3 %, а активність показників ферменту аргінази змінювалась в напрямку нормалізації і відповідно дорівнювала $0,306 \pm 0,006$ та $0,310 \pm 0,008$ мкмоль/0,1мл. Тоді як активність церулоплазміну відповідала рівню інтактних тварин.

Застосування препарату порівняння «Силібор» проявляє дещо кращий вплив на розвиток синдрому цитолізу, зумовлюючи нормалізацію активності АлАТ, церулоплазміну та активності аргінази.

Одночасне застосування гепатотропної отрути та екстрактів полину гіркого та полину звичайного призводило до зниження рівня показників ТБК-реактивності у сироватці крові на 35,0 % та 31,2 % відповідно, а в гомогенаті печінки – на 47,9 % та 40,3 % відповідно. Застосування препарату порівняння «Силібор» призводить до зменшення рівня ТБК-реактивності в сироватці крові та гомогенаті печінки на 34,2 % та 46,1 % відповідно.

Результати проведених досліджень свідчать, що екстракти трави полину гіркого та звичайного при гострому токсичному ураженні печінки проявляють виразну гепатопротекторну активність, пригнічуючи перекисні деструктивні процеси та зменшуючи розвиток синдрому цитолізу і практично не поступаються гепатопротекторній дії препарату порівняння «Силібор».

Таблиця 4

Вплив екстрактів полину гіркого та полину звичайного на біохімічні показники сироватки крові та стану печінки при гострому гепатиті

Біохімічні і гематологічні показники	Об'єкти дослідження				
	Екстракт трави полину гіркого	Екстракт трави полину звичайного	«Силібор»	50 % олійний розчин CCl ₄	Інтактні тварини
Доза, мг/0,1 кг	2,5	2,5	2,5	0,8 мл	-
Сироватка крові					
АлАТ, мкмоль/год·мл	0,56 ± 0,03*	0,69 ± 0,04*	0,27 ± 0,008**	1,36 ± 0,04**	0,24 ± 0,015
ТБК-реактанти, нмоль/мл	3,80 ± 0,21*	4,02 ± 0,16**	3,86 ± 0,05*	5,84 ± 0,02**	3,52 ± 0,07
Аргіназа, мкмоль/0,1мл	0,306 ± 0,06	0,310 ± 0,008	0,302 ± 0,007	0,410 ± 0,011	0,29 ± 0,007
Церулоплазмін, у. о.	25,2 ± 1,20	24,8 ± 1,18	25,9 ± 1,21	19,8 ± 1,16	26,2 ± 1,20
Гомогенат печінки					
ТБК-реактанти, мкмоль/г	32,4 ± 1,17*	37,1 ± 1,17**	33,5 ± 0,87**	62,2 ± 1,51**	26,2 ± 0,63

Примітка. * – достовірність відхилення відносно даних групи інтактних тварин ($p \leq 0,05$);

** – достовірність відхилення відносно даних контрольної групи тварин ($p \leq 0,05$).

Висновки. 1. Встановлено, що внутрішньошлункове введення екстрактів трави полину гіркого та полину звичайного у дозі 6000 мг/кг не призводить до загибелі тварин, змін зі сторони інтегральних, гематологічних, біохімічних показників та морфологічної структури внутрішніх органів піддослідних тварин не виникає, що вказує на відсутність токсичної дії екстрактів в даній дозі та характеризує їх як практично нетоксичні (V клас токсичності, LD₅₀ > 5000 мг/кг) відповідно до класифікації речовин за токсичністю.

2. Наведені дані свідчать, що досліджувані екстракти полину гіркого та полину звичайного проявляють при гострому токсичному ураженні печінки гепатопротекторну активність, що приводило до зниження інтенсивності процесу перекисного окислення ліпідів

та зменшення токсичної дії тетрахлорметану, доводячи біохімічні показники крові та гомогенату печінки тварин до рівня інтактних.

3. Результати проведеного дослідження свідчать, що екстракт трави полину гіркого в дозі 25 мг/кг маси тіла тварини проявляв більш інтенсивнішу та ефективнішу дію при гострому гепатиті порівняно з екстрактом трави полину звичайного.

Перспективним є подальше експериментальне фармакологічне дослідження екстрактів полину звичайного та полину гіркого як лікарської рослинної сировини, що проявляє бактерицидну, жовчогінну, протизапальну та цитотоксичну дію.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТОВ ТРАВЫ ПОЛЫНИ ГОРЬКОЙ И ПОЛЫНИ ОБЫКНОВЕННОЙ

Р. А. Грицьк¹, О. А. Струк², И. В. Киреев¹, В. М. Иваночко²

Национальный фармацевтический университет¹, Харьков

ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»²

grusyk@ukr.net

Цель работы. Исследование острой токсичности и гепатопротекторной активности экстрактов травы полыни горькой и полыни обыкновенной.

Материалы и методы. Для определения острой токсичности использовали методику доклинического изучения безопасности лекарственных средств. Изучение гепатозащитной активности экстрактов полыни горькой и полыни

обыкновенной проводили на модели острого тетрахлорметанового гепатита. В качестве препарата сравнения был использован гепатопротектор отечественного производства таблетки «Силибор».

Результаты и обсуждение. В результате проведенного исследования установлено, что внутривенное введение экстрактов травы полыни горькой и полыни обыкновенной в дозе 6000 мг/кг, не приводит к гибели животных, изменений со стороны интегральных, гематологических, биохимических показателей и морфологической структуры внутренних органов подопытных животных не возникает, что указывает на отсутствие токсического действия экстрактов в данной дозе, и характеризует их как практически нетоксичные (V класс токсичности, $LD_{50} > 5000$ мг/кг) в соответствии с классификацией веществ по токсичности.

При остром токсическом поражении печени экстракты полыни горькой и полыни обыкновенной проявляют отчетливую гепатопротекторную активность, подавляя перекисные деструктивные процессы и уменьшая развитие синдрома цитолиза и практически не уступают препарату сравнения «Силибор».

Выводы. Изучение острой токсичности после внутривенного введения экстрактов травы полыни горькой и полыни обыкновенной в дозе 6000 мг/кг не приводило к гибели животных, они были опрятными, имели удовлетворительный аппетит, нормально реагировали на звуковые и световые раздражители, процессы мочеиспускания и дефекации были в норме, нарушения дыхания и судорог не наблюдали.

Исследуемые экстракты полыни горькой и полыни обыкновенной проявляют при остром токсическом поражении печени гепатопротекторную активность, о чем свидетельствует снижение интенсивности процесса перекисного окисления липидов и уменьшения токсического действия тетрахлорметана, доводя биохимические показатели крови и гомогената печени животных до уровня интактных.

Ключевые слова: острая токсичность; гепатопротекторное действие; экстракт; полынь горькая; полынь обыкновенная; гистологическое исследование.

INVESTIGATION OF ACUTE TOXICITY AND HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF EXTRACTS OF *ARTEMISIA VULGARIS* L. AND *ARTEMISIA ABSINTHIUM* L. HERBS

R. A. Hrytsyk¹, O. A. Struk², I. V. Kireev¹, V. M. Ivanochko²

National University of Pharmacy¹, Kharkiv
Ivano-Frankivsk National Medical University²
grycyk@ukr.net

The aim of the work. Study of acute toxicity and hepatoprotective activity of extracts of *Artemisia absinthium* L. and *Artemisia vulgaris* L. herbs.

Materials and Methods. To determine acute toxicity, the method of preclinical study of drugs harmless was used. The study of hepatoprotective activity of *Artemisia absinthium* L. and *Artemisia vulgaris* L. herbs extracts was carried out on the model of acute tetrachloromethane hepatitis. Hepatoprotector of domestic production – Sylibor tablets were used as a comparison drug.

Results and Discussion. As a result of the study, it was found that intragastric administration of the *Artemisia absinthium* L. and *Artemisia vulgaris* L. herbs extracts at a dose of 6000 mg/kg does not lead to death of animals, changes in the integral, hematological, biochemical parameters and morphological structure of the internal organs of the experimental animals, which indicates the absence of toxic effects of extracts in a given dose and characterizes them as practically nontoxic (toxicity class V, $LD_{50} > 5000$ mg/kg) according to toxicity classification of substances.

In acute toxic lesions of the liver the *Artemisia absinthium* L. and *Artemisia vulgaris* L. extracts show a distinct hepatoprotective activity, inhibiting peroxidation destructive processes and reducing the development of the cytolysis syndrome; their activity is practically identical to the comparison drug – Sylibor.

Conclusions. The investigation of acute toxicity of *Artemisia absinthium* L. and *Artemisia vulgaris* L. herbs extracts demonstrates that their intragastric administration at the dose of 6000 mg/kg does not lead to the death of animals, they were neat, had satisfactory appetite, normally responded to sound and light stimuli, urinary and defecation processes were normal, breathing violations and convulsions were not observed.

The investigated extracts of *Artemisia absinthium* L. and *Artemisia vulgaris* L. herbs show hepatoprotective activity at the acute liver toxicity, that is evidenced by a decrease of the intensity of the process of lipid peroxidation and a reduction of the tetrachloromethane toxicity, leveling the biochemical parameters of animals blood and liver homogenate up to those of intact animals.

Key words: acute toxicity; hepatoprotective effect; extract; *Artemisia absinthium* L.; *Artemisia vulgaris* L.; histological study.

Список літератури

1. Фитотерапія сімейного лікаря / Корсун В. Ф., Корсун Е. В., Огреніч Н. А., Султанбеков Б. А. – Москва, 2014. – 469 с.
2. Бобкова І. А. Фармакогнозія / І. А. Бобкова, В. В. Бур'янова. – Київ : Медицина, 2017. – 326 с.
3. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / О. В. Стефанов. – Київ : Авіцена; 2001. 528 с.
4. Тимчишин О. Л. Вплив медгерму на функціональний стан печінки при гострому токсичному гепатиті / Тимчишин, В. Й. Кресюн, В. В. Годован // Інтегративна антропологія. – 2011. – № 2 (18). – С. 66 – 73.
5. Ассаф М. М. Експериментальне вивчення впливу густих екстрактів лопуха великого на перебіг модельного гепатиту у щурів / М. М. Ассаф, К. Г. Щокіна, С. М. Дроговоз // Український біофармацевтичний журнал. – 2012. – № 4 (21). С. 44 – 48.
6. A review of the pharmacological effects of *Arctium lappa* (burdock) / Y. S. Chan, L. N. Cheng, J. H. Wu [et al.] // *Inflammopharmacology*. – 2011. – Vol. 19 (5). – P. 245–254.
7. Hepatoprotective effects of *Arctium lappa* Linne on liver injuries induced by chronic ethanol consumption and potentiated by carbon tetrachloride / S. C. Lin, C. H. Lin, C. C. Lin [et al.] // *J. Biomed. Sci.* – 2002. – Vol. 9 (5). – P. 401–409.
8. Койро О. О. Експериментальне обґрунтування застосування екстракту яглиці звичайної при сполучному токсичному ураженні печінки та нирок / О. О. Койро, О. В. Товчига, С. Ю. Штриголь // Український біофармацевтичний журнал. – 2011. – № 2 (13) – С. 24 – 28.
9. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2015. № .– 1128 с.
10. Розвиток європейського законодавства в сфері використання тварин у наукових експериментах / Н. В. Добреля, Є. В. Стрелков, Т. А. Бухтіарова // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2014. – № 2. – С. 88 – 91.
11. Commission of the European Communities: Council Directive of 18 December 1986 on the Lows, regulating the Application of Principles of Good Laboratory Practice and the Verification of Their Applications for Tests on Chemical Substances (87/18/EEC). The Rules Governing Medicinal Products in the European Community. – 1991. – Vol. 1. – P. 145–146.
12. Струк О. А. Дотримання етичних норм при проведенні фармакологічних досліджень / О. А. Струк // *Гілея: науковий вісник*. – 2017. – Вип. 17. – С. 177–180.
13. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / Меньшиков В. В., Делекторская Л. Н., Золотницкая Р. П. и др. – Москва : Медицина, 1987. – 368 с.
14. Коробейникова Е. Н. Модифікація визначення продуктів перекисного окислювання ліпідів у реакції з тіобарбітуровою кислотою / Е. Н. Коробейникова // *Лабораторное дело*. – 1989. – № 7. – С. 8 – 10.
15. Храмов В. А. Модифікація метода определения орнитина по Chinard и ее использование для количественного определения сывороточной аргиназы / В. А. Храмов, Г. Г. Листопад // *Лабораторное дело*. – 1973. – № 10. – С. 591 – 592.

References

1. Korsun VF, Korsun EV, Ogrenych NA, Sultanbekov BA. Herbal medicine of a family doctor. [Фитотерапія сімейного лікаря] Moscow; 2014. Russian.
2. Bobkova IA, Burianova VV. Pharmacognosy. [Фармакогнозія] Kyiv: Medicine; 2017. Ukrainian.
3. Stefanov OV. Preclinical research of medicinal products (methodical recommendations). [Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації)] Kyiv: Avicenna; 2001. Ukrainian.
4. Tymchyshyn OL, Kresyun VI, Hodovan VV. [Influence of medgerm in functional state of liver in acute toxic hepatitis]. *Intehrat antropohiia*. 2011;2(18): 66-73. Ukrainian.
5. Assaf MM., Shchokina KH, Drohovor SM. [Experimental study of the effect of thick burdock extract on the course of model hepatitis in rats]. *Ukr biofarmats zhurn*. 2012;4(21): 44-8. Ukrainian.
6. Chan YS, Cheng LN, Wu JH. A review of the pharmacological effects of *Arctium lappa* (burdock). *Inflammopharmacology*. 2011;19(5): 245-54.
7. Lin SC, Lin CH, Lin CC. Hepatoprotective effects of *Arctium lappa* Linne on liver injuries induced by chronic ethanol consumption and potentiated by carbon tetrachloride. *J. Biomed Sci*. 2002;9(5): 401-9.
8. Koiro OO, Tovchyha OV, Shtryhol StU. [Experimental justification for the use of *Picea abies* L. extract in connection with liver and kidney toxicities]. *Ukr biofarmats zhurn*. 2011;2 (13): 24-8. Ukrainian.
9. State Pharmacopoeia of Ukraine: in 3 vol. [Державна Фармакопея України: в 3 т.] State Enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicines". 2nd view. Kharkiv: State Enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines". 2015. Ukrainian.
10. Dobrelia NV, Strielkov YeV, Bukhtiarova TA. [Development of European legislation in the field of animal use in scientific experiments]. *Farmakol ta likarska toksykohiia*. 2014;2: 88-91. Ukrainian.
11. Commission of the European Communities: Council Directive of 18 December 1986 on the Lows, regulating the Application of Principles of Good Laboratory Practice and the Verification of Their Applications for Tests on Chemical Substances (87/18/EEC). The Rules Governing Medicinal Products in the European Community. 1991;1: 145-146.

Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин
Pharmacological researches of biologically active substances

12. Struk OA. (2017). [Abidance of ethical norms during pharmacological research]. Hileya: naukovyi visnyk, 17: 177-80. Ukrainian.
13. Menshykov VV, Delektorskaya LN, Zolotnytskaya RP. Laboratory research methods in the clinic: a handbook. [Лабораторные методы исследования в клинике: справочник] Moscow: Meditsina; 1987. Russian.
14. Korobeinykova EN. [Modification of determination of lipid peroxidation products in reaction with thiobarbituric acid]. Lab delo. 1989;7: 8–10. Ukrainian.
15. Khramov VA, Listopad GG. [Modification of the method of determining ornithine by Chinard and its use for the quantitative determination of serum arginase]. Lab delo. 1973;10: 591-2. Russian.

Відомості про авторів

Грицьк Р. А. – лікар, аспірант кафедри фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна. E-mail: grycyk@ukr.net

Кіреєв І. В. – д. мед. н., проф., завідувач кафедри фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна. E-mail: ivkireev@ukr.net, ORCID: 0000-0002-5413-9273.

Струк О. А. – канд. фармац. н., доцент кафедри фармації, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, Україна. E-mail: sanichka5@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4677-6894

Іваночко В. М. – канд. мед. н., доц. кафедри анатомії, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, Україна. E-mail: ivanochko70@gmail.com.

Information about the authors

Grycyk R. A. – physician, postgraduate student of the Department of Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. E-mail: grycyk@ukr.net.

Kireev I. V. – DS (Medicine), Professor, Head of the Pharmacotherapy Department, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. E-mail: ivkireev@ukr.net, ORCID: 0000-0002-5413-9273

Struk O. A. – PhD (Pharmacy), Associate Professor of the Pharmacy Department, Ivano-Frankivsk State Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine. E-mail: sanichka5@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4677-6894

Ivanochko V. M. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Anatomy Department, Ivano-Frankivsk State Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine. E-mail: ivanochko70@gmail.com.