



DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2025.2.15392>

УДК 615.014.2+582.948.4

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ЕКСТРАКТІВ ПЕРЕСТРІЧУ ГАЙОВОГО (*MELAMPYRUM NEMOROSUM* L.)

В. В. Рєзнік, А. Р. Грицик

Івано-Франківський національний медичний університет
vikareznik@i.ua

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
25.02.2025

Після доопрацювання / Revised:
07.05.2025

Прийнято до друку / Accepted:
09.05.2025

Ключові слова:

перестріч гайовий,
трава,
рідкий екстракт,
біологічно активні речовини,
лікарська рослинна сировина,
гостра токсичність,
піддослідні тварини.

АНОТАЦІЯ

Мета дослідження – дослідження гострої токсичності рідких екстрактів з трави перестрічу гайового (*Melampyrum nemorosum* L.).

Матеріали і методи. Вивчення гострої токсичності рідких екстрактів трави перестрічу гайового проводили згідно з методикою доклінічного вивчення нешкідливості лікарських засобів на білих безпородних мишах. Реєстрація показників стану кожної тварини здійснювалась не рідше одного разу на день. Після закінчення експерименту здійснювали макроскопічні обстеження та опис внутрішніх органів. Для оцінки токсичного впливу екстрактів трави перестрічу гайового на організм мишей проводили визначення маси тіла тварин усіх досліджуваних груп на початку експерименту та на 14-й день експерименту.

Результати й обговорення. Під час вивчення гострої токсичності було встановлено, що досліджувані екстракти у разі внутрішньошлункового введення не викликають загибелі та інтоксикації тварин протягом 14 діб. Органи тварин, яким вводили досліджувані препарати, не відрізнялися від органів інтактних тварин. Аналіз масових коефіцієнтів внутрішніх органів підтверджує відсутність патологічних змін функціонального стану піддослідних тварин порівняно з інтактними. Біохімічні показники крові мишей під впливом екстрактів трави перестрічу гайового перебувають у межах показників інтактною групи.

Висновки. 1. Внутрішньошлункове введення екстрактів трави перестрічу гайового в максимальній дозі (5000 мг/кг маси тіла тварини) не призводило до загибелі тварин; змін зі сторони біохімічних показників крові та морфологічної структури внутрішніх органів піддослідних тварин не виникало, що свідчить про відсутність їх токсичної дії.

2. Отримані результати свідчать, що середня летальна доза (LD_{50}) перевищує введену тваринам дозу в 5000 мг/кг. Це дає підстави віднести досліджувані екстракти до V класу токсичності – практично нетоксичні ($LD_{50} > 5000$ мг/кг).

Вступ. Актуальним напрямом сучасної фармації є вивчення лікарських рослин. Лікарські засоби, виготовлені з рослинної сировини, набувають усе більшої популярності як один зі шляхів вдосконалення лікувального процесу [1]. Рослини роду Перестріч (*Melampyrum* L.), завдяки вмісту цінних БАР, демонструють широкий спектр фармакологічних

властивостей. Інформація про ці ефекти представлена в наукових публікаціях низки зарубіжних учених [2–6; 8].

Увагу дослідників привертають види роду Перестріч, що зростають на території України, а саме перестріч гайовий (*Melampyrum nemorosum* L.), сировина якого проявляє ранозагоювальну, протизапальну,

седативну, протисудорожну, гіпотензивну дію [2–8]. Під час дослідження можливої фармакологічної активності майбутніх лікарських засобів одне з ключових місць посідає вивчення комплексу їхніх токсикометричних параметрів, що характеризують ступінь їхньої токсичності та безпечності [1].

Мета дослідження. Метою нашої роботи було дослідження гострої токсичності рідких екстрактів з трави *Melampyrum nemorosum*.

Матеріали і методи. Вивчення гострої токсичності екстрактів трави перестрічу гайового проводили згідно з методикою доклінічного вивчення нешкідливості лікарських засобів [9] в умовах клініко-біологічної експериментальної бази ІФНМУ за умов одноразового внутрішньошлункового введення. Шлях введення вибрано відповідно до запропонованої лікарської форми – рідкого екстракту.

Дослідження гострої токсичності проводили на білих безпородних мишах обох статей масою 14–23 г, вирощених у розпліднику клініко-біологічної експериментальної бази ІФНМУ, які були стандартизовані за фізіологічними й біохімічними показниками та перебували згідно з вимогами санітарно-гігієнічних норм на стандартному раціоні. Протягом експерименту з тваринами поводились відповідно до Міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовують для експериментів і інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986) [10–12].

Тварини були розділені на три групи по 6 тварин у кожній. Тваринам I групи вводили екстракт ПГТ-4 (рідкий екстракт трави перестрічу гайового (екстрагент – 40% етанол)); тваринам II групи – екстракт ПГТ-7 (рідкий екстракт трави перестрічу гайового (екстрагент – 70% етанол)); тварини III групи – контрольні, яким вводили воду питну. Досліджувані екстракти вводили тваринам у дозі 5000 мг/кг, що є максимальною дозою у разі внутрішньошлункового введення речовин четвертого класу токсичності (малотоксичні речовини) у визначенні LD_{50} . Якщо за цих умов не відбувається загибель тварин, то введення більшої дози є недоцільним.

Водні розчини екстрактів трави перестрічу гайового та воду питну вводили тваринам у кількості, що не перевищує максимальну за такого шляху введення (0,8 мл). Спостереження за тваринами здійснювали протягом 14 діб. Реєстрація показників стану кожної тварини здійснювалась не рідше одного разу на день. Ці спостереження включали

реєстрацію інтегральних показників (загальний стан, зміни положення тіла, стан шкіри, колір слизових оболонок, температура тіла) та окремих симптомів (діарея, сонливість, тремор, судоми та ін.). Після закінчення експерименту здійснювали макроскопічні обстеження та опис внутрішніх органів [9]. Для оцінки токсичного впливу екстрактів трави перестрічу гайового на організм мишей проводили визначення маси тіла тварин усіх досліджуваних груп на початку експерименту та на 14-й день експерименту.

Для екстрактів трави перестрічу гайового за LD_{50} умовно прийняті максимально введені дози, оскільки вони не викликали загибелі тварин.

Вивчення біохімічних показників проводили на базі Центру біоелементології Івано-Франківського національного медичного університету (свідоцтво про технічну компетентність № 191/24 від 05 липня 2024 р. до 04 липня 2029 р.).

Результати й обговорення. Результати досліджень гострої токсичності рослинних екстрактів трави перестрічу гайового наведено в таблиці 1.

Під час вивчення гострої токсичності (табл. 1) було вставлено, що досліджувані екстракти у разі внутрішньошлункового введення не викликають загибелі тварин протягом 14 діб. Симптоми інтоксикації не були виявлені: загальний стан тварин, особливості поведінки, характер та координація рухів, реакція на зовнішні подразнення, стан шерсті та слизових оболонок не змінювався протягом 14 діб.

Для оцінки токсичного впливу екстрактів трави перестрічу гайового на організм мишей проводили визначення маси тіла тварин усіх досліджуваних груп на початку експерименту та на 14-й день експерименту (табл. 2).

Встановлено (табл. 2), що у тварин після одноразового внутрішньошлункового введення рідких екстрактів трави перестрічу гайового на 14-у добу експерименту відбувалося фізіологічне збільшення маси тіла.

Після закінчення експерименту і виведення тварин з досліду шляхом декапітації під ефірним наркозом було проведено розтин, макроскопічний огляд внутрішніх органів, визначено їхню масу (табл. 3) та розраховано масовий коефіцієнт внутрішніх органів (табл. 4).

Під час макроскопічного дослідження встановлено, що за формою, розміром, кольором та консистенцією органи тварин, яким вводили досліджувані засоби, не відрізнялися від органів контрольних тварин.

Таблиця 1

Результати дослідження гострої токсичності рідких екстрактів трави перестрічу гайового

№ з/п	Назва досліджуваної речовини	Умове позначення	LD_{50} , мг/кг	Результат спостереження, кількість загинув тварин / загальна кількість тварин у групі
1	Рідкий екстракт трави перестрічу гайового (екстрагент – 40% етанол)	ПГТ-4	5000	0/6
2	Рідкий екстракт трави перестрічу гайового (екстрагент – 70% етанол)	ПГТ-7	5000	0/6

Таблиця 2

Зміна маси тіла експериментальних тварин після одноразового введення екстрактів трави перестрічу гайового (n = 6)

Група тварин	Досліджувана субстанція	Маса, г	
		до початку експерименту	14 день
I	ПГТ-4	16,08 ± 0,66	17,37 ± 0,72*
II	ПГТ-7	20,60 ± 1,17	21,92 ± 1,15
III	Вода питна	17,90 ± 1,09	19,57 ± 0,99*

Примітка. * – відхилення показника вірогідне щодо вихідних даних тварин ($p \leq 0,05$)

Таблиця 3

Маса внутрішніх органів мишей у разі одноразового введення екстрактів трави перестрічу гайового (n = 6)

Група тварин	Маса, г				
	Печінка	Серце	Легені	Нирки	Селезінка
I	0,91 ± 0,14	0,13 ± 0,02	0,18 ± 0,02	0,19 ± 0,02	0,17 ± 0,01
II	1,19 ± 0,05	0,17 ± 0,01	0,24 ± 0,02	0,26 ± 0,03	0,22 ± 0,02
III	1,01 ± 0,08	0,12 ± 0,02	0,21 ± 0,03	0,22 ± 0,03	0,20 ± 0,03

Таблиця 4

Масові коефіцієнти внутрішніх органів білих безпородних мишей після внутрішньошлункового введення рідких екстрактів трави перестрічу гайового (n = 6)

Досліджуваний орган	Масові коефіцієнти, %		
	Група I	Група II	Група III
Селезінка	1,01±0,08	1,01±0,04	1,00±0,09
Нирки	1,07±0,08	1,20±0,09	1,09±0,12
Печінка	5,23±0,67	5,46±0,11	5,18±0,34
Серце	0,76±0,09	0,79±0,06	0,61±0,08
Легені	1,02±0,10	1,09±0,04	1,07±0,09

Таблиця 5

Біохімічні показники крові тварин

Група тварин	Показник, $\bar{x} \pm \Delta \bar{x}$, n=6			
	АлАТ, мккат/год мл	АсАТ, мккат/год мл	МСМ, $\lambda = 254$ нм	МСМ, $\lambda = 280$ нм
I	1,40±0,05	2,27±0,11	0,408±0,020*	0,335±0,022*
II	1,68±0,11*	2,30±0,11	0,335±0,022	0,228±0,021
III	1,27±0,06	2,18±0,12	0,327±0,012	0,195±0,025

Примітка. * – достовірність відхилення стосовно даних групи контрольних тварин ($p \leq 0,05$).

Аналіз наведених у табл. 4 масових коефіцієнтів внутрішніх органів мишей після одноразового внутрішньошлункового введення екстрактів трави перестрічу гайового та у групі інтактних тварин підтверджує відсутність патологічних змін функціонального стану піддослідних тварин порівняно з контрольними.

Показники досліджень деяких біохімічних показників крові дослідних тварин на 14-у добу експерименту представлено в табл. 5.

Результати досліджень, наведені в табл. 5, свідчать, що біохімічні показники крові мишей під впливом екстрактів трави перестрічу гайового здебільшого не виходили за межі значень, характерних для інтактної групи. Зокрема, активність АсАТ у всіх дослідних групах залишалася на рівні, близькому до контрольного, без статистично значущих змін. Спостерігалось

незначне підвищення активності АлАТ у групі II, однак воно супроводжувалося незмінним рівнем АсАТ, що не свідчить про виражене ушкодження печінки.

Під час спектрофотометричного дослідження сироватки крові було виявлено статистично достовірне підвищення рівня молекул середньої маси при 254 нм ($\lambda_{\text{СМ}} = 254$ нм) та 280 нм ($\lambda_{\text{СМ}} = 280$ нм) у групі I (на фоні введення екстракту), що може вказувати на незначне порушення дезінтоксикаційної функції печінки.

Таким чином, внутрішньошлункове введення екстрактів трави перестрічу гайового в максимальній дозі (5000 мг/кг маси тіла тварини) не призводило до загибелі тварин. З боку основних біохімічних показників крові суттєвих відхилень не спостерігалось, що свідчить про відсутність токсичної дії досліджуваних

зразків. Встановлено, що морфологічна структура внутрішніх органів піддослідних тварин не зазнала патологічних змін; аналогічні результати дослідники спостерігали також у разі вивчення інших рослинних субстанцій [13].

Отже, середня летальна доза (LD_{50}) перевищує 5000 мг/кг, що дозволяє віднести досліджувані речовини до V класу токсичності – практично нетоксичні ($LD_{50} > 5000$ мг/кг).

Висновки. 1. Внутрішньошлункове введення екстрактів трави перестрічу гайового в максимальній дозі (5000 мг/кг маси тіла тварини) не призводило до

загибелі тварин, змін зі сторони біохімічних показників крові та морфологічної структури внутрішніх органів піддослідних тварин не виникало, що свідчать про відсутність їхньої токсичної дії.

2. Отримані результати свідчать, що середня летальна доза (LD_{50}) перевищує введену тваринам дозу в 5000 мг/кг, що дає підстави класифікувати досліджувані речовини як V клас токсичності – практично нетоксичні ($LD_{50} > 5000$ мг/кг).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

STUDY OF ACUTE TOXICITY OF EXTRACTS FROM WOOD COW-WHEAT (*MELAMPYRUM NEMOROSUM* L.)

V. V. Reznik, A. R. Grytsyk

Ivano-Frankivsk National Medical University
vikareznik@i.ua

The aim of the work was to investigate the acute toxicity of liquid extracts developed from the herb of wood cow-wheat (*Melampyrum nemorosum* L.).

Materials and Methods. The study of acute toxicity of the liquid extracts of the wood cow-wheat herb was conducted according to the methodology of preclinical studies on the safety of medicinal products. The research was carried out on white outbred mice. The condition of each animal was recorded at least once a day. After the experiment, macroscopic examinations and descriptions of the internal organs were conducted. To assess the toxic effects of the wood cow-wheat herb extracts on the mice's bodies, the body weight of animals in all studied groups was determined at the beginning of the experiment and on the 14th day of the experiment.

Results and Discussion. The studied extracts obtained from the wood cow-wheat herb passed the tests for basic numerical indicators and microbiological purity. In analyzing acute toxicity, it was noted that the studied extracts, when administered intragastrically, do not cause death or intoxication in animals over a period of 14 days. The organs of the animals that were administered the studied preparations did not differ from those of intact animals. The analysis of the mass coefficients of the internal organs confirms the absence of pathological changes in the functional state of the experimental animals compared to the intact ones. The biochemical indicators of the blood of mice under the influence of the extracts of the wood cow-wheat herb are within the range of indicators of the intact group.

Conclusions. 1. The intragastric administration of extracts obtained from the wood cow-wheat at a maximum dose (5000 mg/kg body weight of the animal) did not lead to the death of the animals, and there were no changes in biochemical blood parameters and morphological structure of the internal organs of the test animals, indicating the absence of toxic effects.

2. The results indicate that the median lethal dose (LD_{50}) exceeds the administered dose of 5000 mg/kg to the animals, providing grounds to classify the substances under study as class V toxicity – practically non-toxic ($LD_{50} > 5000$ mg/kg).

Key words: wood cow-wheat, herb, liquid extract, biologically active substances, medicinal plant raw materials, acute toxicity, laboratory animals.

Перелік бібліографічних посилань

1. Грицик А. Р., Сас І. А., Коляджин Т. І. Дослідження гострої токсичності екстрактів видів роду Буквиця та Астранція. Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології: матеріали IV науково-практичної конференції з міжнародною участю. Харків, 2014. С. 90–91.
2. Antiprotozoal activity of *Melampyrum arvense* and its metabolites / H. Kirmizibekmez et al. *Phytother Res.* 2011. Vol. 25, Iss. 1. P. 142–146.
3. Identification of Iridoids, Flavonoids and Triterpenes from the Methanolic Extract of *Melampyrum bihariense* A. Kern. and the Antioxidant Activity of the Extract / E. Háznagy-Radnai et al. *Chromatographia*. 2014. Vol. 77. P. 1153–1159.
4. Fási L., Háznagy-Radnai E., Czigle S. Isolation of iridoids and flavones from the anti-inflammatory, antioxidative and antimicrobial extract of *Melampyrum barbatum*. *Planta Medica*. 2015. Vol. 81, Iss. 16.
5. Anti-inflammatory Activity of *Melampyrum barbatum* and Isolation of Iridoid and Flavonoid Compounds / E. Háznagy-Radnai et al. *Natural Product Communications*. 2018. Vol. 13, Iss. 3. P. 235–236.
6. The Herbal Drug *Melampyrum pratense* L. (Koch): Isolation and Identification of Its Bioactive Compounds Targeting Mediators of Inflammation. Affiliations expand / S. Vogl et al. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013. eCAM vol. 2013. 395316.
7. Reznik V. V., Grytsyk A. R. Current status and perspectives of the use of species of the genus *Melampyrum* in medicine and pharmacy. *Art of medicine*. 2024. Iss. 4. P. 129–34.

8. Investigation of the Use of *Melampyrum* Sp. Extract Samples to Assess Metals Contamination / M. Munteanu et al. *Journal of Agroalimentary Processes and Technologies*. 2010. Vol. 16, Iss. 3. P. 382–386.
9. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації. Київ : Авіцена, 2001. 528 с.
10. Про захист тварин від жорсткого поводження : Закон України від 15.12.2009 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15#Text> (дата звернення: 07.05.2025).
11. Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів : Наказ МОЗ України № 944 від 14.12.2009 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0053-10#Text> (дата звернення: 07.05.2025).
12. 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.
13. Кузнєцова В. Ю., Кисличенко В. С., Колісник Ю. С. Вивчення гострої токсичності густого екстракту з трави грициків звичайних. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2015. Т. 24, № 5. С. 138–143.

References

1. Grytsyk AR, Sas IA, Koliadzhyn TI. Study of acute toxicity of extracts of *Betonica* and *Astrantia* species. In *Modern Achievements of Pharmaceutical Technology and Biotechnology*. Proceedings of the IV scientific and practical conference with international participation; 2014 October 16–17; Kharkiv, 2014. p. 90–91.
2. Kirmizibekmez H, Atay I, Kaiser M, Brun R, Cartagena MM, Carballeira NM, Yesilada E, Tasdemir D. Antiprotozoal activity of *Melampyrum arvense* and its metabolites. *Phytother Res*. 2011;25(1):142–6. DOI: 10.1002/ptr.3233.
3. Háznagy-Radnai E, Wéber E, Czige S, Berkecz R, Csédő K, Hohmann J. Identification of Iridoids, Flavonoids and Triterpenes from the Methanolic Extract of *Melampyrum bihariense* A. Kern. and the Antioxidant Activity of the Extract. 2014;77:1153–9. DOI: 10.1007/s10337-014-2672-2
4. Fási L, Háznagy-Radnai E, Czige S. Isolation of iridoids and flavones from the anti-inflammatory, antioxidative and antimicrobial extract of *Melampyrum barbatum*. *Planta Medica*. 2015;81(16). DOI: 10.1055/s-0035-1565684
5. Háznagy-Radnai E, Fási L, Wéber E, Pinkec G, Király G, Sztojkov-Ivanov A, Gáspár R, Hohmann J. Anti-inflammatory Activity of *Melampyrum barbatum* and Isolation of Iridoid and Flavonoid Compounds. *Natural Product Communications*. 2018;13(3):235.
6. Vogl S, Atanasov AG, Binder M, Bulusu M, Zehl M, Fakhrudin N, Heiss EH, Picker P, Wawrosch C, et al. The Herbal Drug *Melampyrum pratense* L. (Koch): Isolation and Identification of Its Bioactive Compounds Targeting Mediators of Inflammation. *Affiliations expand. Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:395316. DOI: 10.1155/2013/395316
7. Reznik VV, Grytsyk AR. Current status and perspectives of the use of species of the genus *Melampyrum* in medicine and pharmacy. *Art of medicine*. 2024;4:129–34. DOI: 10.21802/artm.2024.4.32.129
8. Munteanu M, Dehelean CA, Ionescu D, Andoni M, Butnariu M. Investigation of the Use of *Melampyrum* Sp. Extract Samples to Assess Metals Contamination. *J of Agroalimentary Processes and Technologies*. 2010;16(3):382–6.
9. Stefanov OV. Preclinical studies of medicinal products: methodical recommendations. Kyiv: Avicena; 2001. 528 p.
10. On Protection of Animals from Cruel Treatment of 2009, Pub. L. No. 3447-IV (December 15, 2009).
11. On Approval of the Procedure for Preclinical Study of Medicinal Products and Examination of Materials from Preclinical Study of Medicinal Products of 2009, Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 944 (December 14, 2009).
12. 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. 145–6.
13. Kuznetsova VYu, Kislichenko VS, Kolysnyk YS. Study of acute toxicity of thick extract from common chickweed herb. *Collection of scientific works of the employees of the P. L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education*. 2015; 24(5):138–43.

Відомості про авторів

Резнік В. В. – здобувач наукового ступеня доктора філософії кафедри фармацевтичного управління, технології ліків та фармакогнозії, Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна. E-mail: vikareznik@i.ua, ORCID <http://orcid.org/0009-0005-2481-8119>.

Грицьк А. Р. – доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фармацевтичного управління, технології ліків та фармакогнозії, Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна. E-mail: grycyk@ukr.net, ORCID <http://orcid.org/0000-0001-7335-887X>.

Information about the authors

Reznik V. V. – PhD student, the Department of Pharmaceutical Management, Drug Technology and Pharmacognosy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine. E-mail: vikareznik@i.ua, ORCID <http://orcid.org/0009-0005-2481-8119>.

Grytsyk A. R. – DSc (Pharmacy), Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Management, Drug Technology and Pharmacognosy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine. E-mail: grycyk@ukr.net, ORCID <http://orcid.org/0000-0001-7335-887X>.