



Дослідження гострої токсичності екстрактів із вероники широколистої та вероники довголистої

А. П. Осьмачко¹, В. М. Іваночко², А. М. Ковальова¹, Т. В. Ільїна¹, О. М. Кошовий¹

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна, ²Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Мета роботи – дослідження гострої токсичності екстрактів, що одержані з трави, листя, квіток вероники широколистої та з трави вероники довголистої.

Матеріали та методи. Дослідження гострої токсичності екстрактів, що одержані з трави (Vt-h-в), листя (Vt-fol-хл), квіток (Vt-fl-хл) вероники широколистої та з трави вероники довголистої (VI-h-сп), здійснили відповідно до міжнародних і вітчизняних вимог про гуманне ставлення до тварин. Дослідження проводили на білих, нелінійних, статевозрілих, стандартизованих за фізіологічними та біохімічними показниками самців мишей, яких поділили на 5 груп по 6 тварин у кожній. Досліджувані екстракти вводили внутрішньошлунково в дозі 5000 мг/кг. Оцінювання гострої токсичності виконали за загальним станом, динамікою маси тіла, підрахунком летальних випадків піддослідних тварин, гематологічними та біохімічними показниками. Для підтвердження нетоксичності екстрактів здійснили гістологічне дослідження зразків внутрішніх органів через 14 діб від початку експерименту. Клас токсичності визначали за класифікацією К. К. Сидорова.

Результати. Внутрішньошлункове введення субстанцій із вероники широколистої та вероники довголистої у дозі 5000 мг/кг не призводило до загибелі тварин і змін поведінки, що вказує на відсутність значущої токсичної дії субстанцій. Загальний стан, динаміка маси тіла та інші показники були задовільними та не відрізнялись від показників інтактних тварин. Досліджувані субстанції не впливали на гематологічні показники та біохімічні параметри піддослідних тварин, вони перебувають у межах показників інтактних тварин. Патогістологічних змін у структурі внутрішніх органів (міокарда, легень, шлунка, печінки та нирок) під впливом досліджуваних субстанцій не виявили.

Висновки. Виражених явищ інтоксикації у тварин не зареєстровано, загальний стан, динаміка маси тіла та інші показники були задовільними та не відрізнялись від показників інтактних тварин. Гематологічні показники та біохімічні параметри перебували в межах показників інтактних тварин. Патогістологічних змін у структурі внутрішніх органів не виявили. Відповідно до класифікації К. К. Сидорова та ГОСТ 12.1.007-76, екстракти віднесені до IV класу токсичності: малотоксичні речовини ($LD_{50} = 500-5000$ мг/кг).

Исследование острой токсичности экстрактов из вероники широколистой и вероники длиннолистной

А. П. Осьмачко, В. М. Иваночко, А. М. Ковалева, Т. В. Ильина, О. Н. Кошевой

Цель работы – исследование острой токсичности экстрактов, полученных из травы, листьев, цветков вероники широколистой и из травы вероники длиннолистной.

Материалы и методы. Исследование острой токсичности экстрактов, полученных из травы (Vt-h-в), листьев (Vt-fol-хл), цветков (Vt-fl-хл) вероники широколистой и из травы вероники длиннолистной (VI-h-сп), выполняли в соответствии с международными и отечественными требованиями о гуманном обращении с животными. Исследования проводили на белых, нелінійних, половозрелых, стандартизованных по физиологическим и биохимическим показателям самцах мышей, которые были разделены на 5 групп по 6 животных в каждой. Исследуемые экстракты вводили внутривентриально в дозе 5000 мг/кг. Оценку острой токсичности проводили по общему состоянию, динамике массы тела, подсчету летальных случаев подопытных животных, гематологическим и биохимическим показателям. Для подтверждения нетоксичности экстрактов проводили гистологическое исследование образцов внутренних органов через 14 суток от начала эксперимента. Класс токсичности определяли по классификации К. К. Сидорова.

Результаты. Внутривентриальное введение субстанций из вероники широколистой и вероники длиннолистной в дозе 5000 мг/кг не приводит к гибели подопытных животных и изменениям в их поведении, что свидетельствует об отсутствии значимого токсического действия субстанций. Общее состояние, динамика массы тела и другие показатели были удовлетворительными и не отличались от показателей интактных животных. Исследуемые субстанции не влияли на гематологические показатели и биохимические параметры подопытных животных, они находятся в пределах показателей интактных животных. Патогистологических изменений в структуре внутренних органов (миокарда, легких, желудка, печени и почек) под влиянием исследуемых субстанций не обнаружено.

Выводы. Выраженных явлений интоксикации у животных не зарегистрировано, общее состояние, динамика массы тела и другие показатели были удовлетворительными и не отличались от показателей интактных животных. Гематологические показатели и

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/123683>

УДК: 615.015.35:615.451.1:582.916.21
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123683

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 44–50

Ключові слова: вероніка, гостра токсичність, рослинні екстракти.

E-mail: osmachkoalina5@gmail.com

Надійшла до редакції: 14.07.2017 // Після доопрацювання: 10.10.2017 // Прийнято до друку: 14.11.2017

біохімічні параметри знаходились в межах показателів інтактних тварин. Патогістологічних змін у структурі внутрішніх органів не виявлено. Згідно класифікації К. К. Сидорова та ГОСТ 12.1.007-76, екстракти віднесені до IV класу токсичності: малотоксичні речовини ($LD_{50} = 500-5000$ мг/кг).

Ключові слова: вероніка, гостра токсичність, рослинні екстракти.

Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 44–50

The study of an acute toxicity of extracts from *Veronica teucrium* L. and from *Veronica longifolia* L.

A. P. Osmachko, V. M. Ivanochko, A. M. Kovaleva, T. V. Ilyina, O. M. Koshovyi

The aim of our work were to study the acute toxicity of extracts obtained from herb, leaves, flowers of *V. teucrium* L. and from herb of *V. longifolia* L.

Materials and methods. The study of the acute toxicity of extracts obtained from herb (Vt-h-w), leaves (Vt-l-chl), flowers (Vt-fl-chl) of *V. teucrium* L. and herb of *V. longifolia* L. (Vl-h-sp) was carried out in accordance with International and domestic requirements for humane attitude towards animals. The study was carried out with white, nonlinear, sexually mature, standardized on the physiological and biochemical parameters male mice, divided into 5 groups in 6 animals in each. The investigated extracts were administered intragastrically at a dose of 5000 mg/kg. The assessment of acute toxicity was carried out according to the general condition, dynamics of body mass, calculation of fatal cases of experimental animals, hematological and biochemical parameters. For confirmation of extracts non-toxicity, the histological study of internal organs samples was performed by 14 days from the beginning of the experiment. The class of toxicity was determined by the classification of K. K. Sidorov.

Results. The intragastric administration of extracts from *V. teucrium* L. and from *V. longifolia* L. in a dose of 5000 mg/kg is not accompanied by the death of experimental animals and changed in their behavior, which indicates the absence of significant toxic effects of substances. The general condition, dynamics of body mass and other parameters were satisfactory and didn't differ from parameters of intact animals. The investigated extracts didn't influence to hematological and biochemical parameters of intact animals, and were within the limits of parameters of intact animals. Pathohistological changes in the structure of internal organs (myocardium, lungs, stomach, liver and kidneys) under the influence of the investigated substances were not detected.

Conclusions. Significantly cases of an intoxication of animals were not registered, the general condition, dynamics of body mass and other parameters were satisfactory and didn't differ from parameters of intact animals. Hematological and biochemical parameters were within the limits of parameters of intact animals. Pathohistological changes in the structure of internal organs were not detected. According to the classification of K. K. Sidorov extracts are classified as the IV class of toxicity: low toxicity substances ($LD_{50} = 500-5000$ mg/kg).

Key word: *Veronica*, acute toxicity tests, plant extracts.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (1), 44–50

Цілеспрямований пошук і створення високоефективних засобів рослинного походження з антимікробною та імуностимулюючою дією, що не мають побічних ефектів, залишається актуальним завданням фармацевтичної науки. Препарати рослинного походження посідають стабільне становище на фармацевтичному ринку України та широко використовуються в медицині, що пояснюється низкою переваг: комплексною дією, що забезпечується вмістом різних біологічно активних речовин, незначною токсичністю, економічною доступністю [1].

Серед чималого різноманіття видів флори України привертають увагу представники роду Вероніка (*Veronica* L.) родини Подорожникові (*Plantaginaceae* Juss.), який об'єднує понад 300 видів у світовій флорі, з них 64 види налічується у флорі України. Види вероніки широколиста (*V. teucrium* L.) та вероніки довголиста (*V. longifolia* L.) широко поширені на території України в дикоростучому стані, а також вирощують їх як декоративні рослини, і це забезпечує достатню сировинну базу [2,3].

У народній медицині та гомеопатії використовують сировину вероніки широколистої та вероніки довголистої як відхаркувальні, антисептичні, протизапальні, анагетичні, кровоспинні та антиоксидантні засоби. Зовнішньо види роду Вероніка застосовують при дерматитах, екземі, піодермії, грибкових ураженнях [4,5].

Лікарські засоби з вероніки широколистої та вероніки довголистої відсутні. Ми одержали екстракти з сировини вероніки широколистої та вероніки довголистої, що виявляють імуномодулюючу та антибактеріальну дію [6].

Мета роботи

Дослідження гострої токсичності екстрактів, що одержані з трави, листя, квіток вероніки широколистої та з трави вероніки довголистої.

Матеріали і методи дослідження

Об'єктами дослідження стали сухі екстракти, що одержали з трави вероніки широколистої (Vt-h-w) і трави вероніки довголистої (Vl-h-sp). Екстрагентом для Vt-h-w була вода очищена, для Vl-h-sp – 70 % спирт, співвідношення сировина:екстрагент – (1:10); сухі екстракти на основі хлороформних витягів із листя (Vt-fo1-хл) і квіток (Vt-fl-хл) вероніки широколистої, котрі отримали методом циркуляційної екстракції сировини в апараті Соклета та наступним сушінням. Траву, квітки, листя вероніки широколистої та траву вероніки довголистої заготовляли у фазі цвітіння влітку 2015 р. у Харківській області.

За допомогою якісних реакцій і методу тонкошарової хроматографії в екстракті Vt-h-w ідентифіковано

полісахариди, гідроксикоричні кислоти, біозиди флавоноїдів, дубильні речовини; в екстрактах Vt-fol-хл і Vt-fl-хл – аглікони флавоноїдів, кумарини та іридоїди, хлорофіли; в екстракті V1-h-сп – флавоноїди, ароматичні кислоти: фенолкарбонові та гідроксикоричні, кумарини, іридоїди.

У екстракті Vt-h-в спектрофотометрично визначено вміст таких груп біологічно активних речовин: гідроксикоричні кислоти – 8,94 %, дубильні речовини – 3,13 %; методом ВЕРХ встановлено загальний вміст амінокислот, що становить 1,93 %, з них вільних – 0,49 %, зв'язаних – 1,48 %. В екстрактах Vt-fol-хл і Vt-fl-хл спектрофотометрично визначили вміст хлорофілів – 4,48 % та 5,03 % відповідно, вміст каротиноїдів – 1,86 % та 2,01 % відповідно. Спектрофотометричним методом в екстракті V1-h-сп встановлено вміст флавоноїдів – 1,62 %, гідроксикоричних кислот – 1,57 %.

Дослідження токсичності субстанцій із вероніки широколистої та вероніки довголистої здійснили відповідно до міжнародних і вітчизняних вимог про гуманне ставлення до тварин, що узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.), Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальних етичних принципів експериментів на тваринах, що ухвалені I Національним конгресом України з біоетики (2001 р.) [7–9].

Для визначення гострої токсичності використовували методику доклінічного вивчення безпечності лікарських засобів [10–12]. Дослідження гострої токсичності здійснили на білих, нелінійних, статевозрілих мишах-самцях масою 18–22 г, які були вирощені у віварії ІФНМУ та стандартизовані за фізіологічними й біохімічними показниками. В умовах віварію тварин утримували у пластикових клітках відповідно до вимог санітарно-гігієнічних норм, на стандартному харчовому раціоні, при температурі 22–24 °С, вологості 50–55 %, природному світловому режимі «день – ніч».

Згідно з вимогами статистики та тривалістю експерименту тварин поділили на 5 груп по 6 тварин у кожній. Досліджувані екстракти вводили за допомогою зонда внутрішньошлунково в дозі 5000 мг/кг в об'ємі 0,8 мл. Відсутність летальності в мишей під час застосування максимальної ліміт-дозы дає можливість вважати, що надалі збільшення дози екстракту недоцільне у зв'язку зі складністю введення великої кількості екстракту. Визначення LD₅₀ для мишей неможливе, оскільки LD₅₀ усіх досліджуваних субстанцій перевищує максимальну дозу, котру використовували в експерименті – LD₅₀ > 5000 мг/кг.

Тваринам першої групи вводили розчинений у 0,9 % розчині натрію хлориду Vth-в, тваринам другої групи – розчинений у соняшниковій олії Vt-fol-хл, третьої – розчинений у соняшниковій олії Vt-fl-хл, четвертої – розчинений у 0,9 % розчині натрію хлориду V1-h-сп; тварини п'ятої групи – інтактні, які отримували

дистильовану воду. Спостерігали за тваринами протягом 14 діб. На 15 день дослідження тварин виводили з експерименту методом цервікальної дислокації шийних хребців під ефірним наркозом.

Оцінювали гостру токсичність за клінічною картиною інтоксикації піддослідних тварин, зокрема за їхнім загальним станом, впливом субстанцій на динаміку маси тіла, функціональним станом шкіри та підрахунком кількості тварин, які загинули [13].

Додаткові гематологічні, біохімічні та гістологічні дослідження здійснили на 14 добу експерименту після одноразового введення субстанцій для виявлення дистрофічних чи патоморфогістологічних змін у тканинах внутрішніх органів. Це віддалені дослідження, що показують стабільність в організмі тварин і відсутність специфічного впливу досліджуваних екстрактів [10].

Забір крові у мишей виконали після декапітації. Тварин попередньо витримували в термостаті протягом 2–5 хвилин при температурі 40–42 °С (відбувається підвищення обміну речовин і розрідження крові мишей). Кров забирали за допомогою воронки в тонкі пробірки Уленгута доти, поки відбуваються передсмертні судомні конвульсії тіла тварин, і кров порціями викидається у воронку. Кров після взяття 25–30 хв витримували в термостаті (35–37 °С), потім згусток її обводили тонкою металевою паличкою для його відділення від стінок пробірки й ставили на 16–18 годин у холодильник. Сироватку відділяли та переносили у стерильний посуд і зберігали в холодильнику. Отримували до 1,5–2 мл крові та майже 0,5 мл сироватки [14].

Визначали активність трансаміназ АЛАТ та АСАТ уніфікованим динітрофенілгідразиним методом Райтмана–Френкеля за допомогою стандартного набору реактивів фірми «SIMKO Ltd». У результаті переамінування, що відбувається під дією ферментів (АЛАТ та АСАТ), утворюються піровиноградна та щавлевоцтова кислоти. При додаванні кислотного 2,4-динітрофенілгідразину ензиматичний процес зупиняється та утворюються гідрозони, котрі в лужному середовищі дають забарвлення, інтенсивність якого пропорційна кількості утворених відповідно піровиноградної та щавлевоцтової кислот. Забарвлені гідрозони мають максимуми поглинання при довжині хвилі 500–560 нм.

Вміст глюкози у крові визначали орто-толуїдиновим методом за допомогою реактивів фірми «Lachema». Активність амілази крові в дослідних тварин, вміст гемоглобіну, еритроцитів і лейкоцитів визначали за загальноприйнятими методиками [13,14].

Для патогістологічного дослідження використовували зразки печінки, нирок, шлунка, легень, серцевого м'яза. Матеріал фіксували в 10 % нейтралізованому формаліні з наступним виготовленням парафінових блоків і забарвлювали гематоксиліном, еозинном. Наявність патогістологічних змін в об'єктах визначали за допомогою мікроскопа МБП-1 при 220-, 400-, 800-разовому збільшенні. Гістологічні препарати фотографували на фотомікроскопі XSP-139TP.

Дані опрацьовані методом варіаційної статистики з обчисленням середнього арифметичного та його стандартної похибки. Опрацювання результатів експериментальних досліджень здійснили з використанням trial-версії програми Microsoft Excel 7.0. Вірогідність порівнюваних величин оцінювали за критерієм Стьюдента, за рівень імовірності прийнято $p \leq 0,05$. Клас токсичності екстрактів визначали за класифікацією К. К. Сидорова [15].

Результати та їх обговорення

У результаті дослідження встановили, що внутрішньошлункове введення субстанцій із вероники широколистої та вероники довголистої в дозі 5000 мг/кг не супроводжується загибеллю тварин (табл. 1). Виражених явищ інтоксикації в них не зареєстровано. Експериментальні дані свідчать: загальний стан та інші показники піддослідних тварин були задовільними та не відрізнялись від показників тварин інтактної групи: вони залишалися охайними, мали задовільний апетит; нормально реагували на звуковий та світловий подразни-

ки; зір, координація та активність рухів залишалися у нормі; процеси сечовиділення та дефекації залишалися сталими; стан слизових оболонок, шкіри та шерсті – в нормі; порушення дихання та судом не спостерігалось. Для субстанцій із вероники широколистої та вероники довголистої за LD₅₀ умовно прийнято максимально введені дози, оскільки вони не викликали загибелі тварин.

Летальних випадків серед дослідних і контрольних груп мишей не спостерігали, отже, значення LD₅₀ субстанцій перевищує максимальну дозу, котру використовували в експерименті. Згідно з класифікацією К. К. Сидорова та ГОСТ 12.1.007-76, таке значення LD₅₀ дає змогу віднести субстанції з вероники широколистої та вероники довголистої до IV класу токсичності: малотоксичні речовини.

Маса експериментальних тварин і тварин контрольної групи при пероральному введенні в максимальній дозі субстанцій протягом експерименту планомірно зростала та перебувала в межах показників інтактних тварин (табл. 2).

Таблиця 1. Гостра токсичність субстанцій із вероники широколистої та вероники довголистої при пероральному введенні

Рослина	Сировина	Екстрагент	Назва субстанції	LD ₅₀ , мг/кг	Кількість загиблих тварин
Вероніка широколиста	Трава	Вода очищена	Vt-h-в	>5000	0
	Листя	Хлороформ	Vt-fol-хл	>5000	0
	Квітки	Хлороформ	Vt-fl-хл	>5000	0
Вероніка довголиста	Трава	70 % спирт етиловий	VI-h-сп	>5000	0
Інтактні тварини	–	–	–	>5000	0

Таблиця 2. Вплив субстанцій із вероники широколистої та вероники довголистої на масу тіла експериментальних тварин

Назва субстанції	Маса тіла білих мишей, г		Приріст маси тіла, %
	до початку експерименту	14 день	
Vt-h-в	19,13 ± 0,38	22,45 ± 0,31	17,35
Vt-fol-хл	19,17 ± 0,50	22,02 ± 0,28	14,87
Vt-fl-хл	19,15 ± 0,19	21,98 ± 0,36	14,78
VI-h-сп	18,23 ± 0,25	21,78 ± 0,27	19,47
Контроль	19,22 ± 0,29	22,78 ± 0,33	18,52

Таблиця 3. Гематологічні та біохімічні показники крові мишей при введенні субстанцій із вероники широколистої та вероники довголистої

Назва субстанції	Досліджувані показники						
	Гемоглобін, Гл-год	Еритроцити, x 10 ¹² /л	Лейкоцити, x 10 ⁹ /л	АлАТ, мкмоль/год.мл	АсАТ, мкмоль/год.мл	Амілаза, Гл	Глюкоза, ммоль/л
Vt-h-в	116 ± 1,28	8,5 ± 0,28	7,5 ± 0,12	0,30 ± 0,001	0,36 ± 0,002	16,7 ± 0,38	5,36 ± 0,16
Vt-fol-хл	116 ± 1,36	8,5 ± 0,32	7,6 ± 0,16	0,34 ± 0,003	0,40 ± 0,003	17,0 ± 0,40	5,42 ± 0,18
Vt-fl-хл	119 ± 1,32	8,6 ± 0,33	7,5 ± 0,15	0,33 ± 0,002	0,42 ± 0,003	17,2 ± 0,35	5,50 ± 0,16
VI-h-сп	119 ± 1,38	8,6 ± 0,27	7,4 ± 0,18	0,31 ± 0,001	0,39 ± 0,002	17,0 ± 0,40	5,60 ± 0,18
Контроль	118 ± 1,30	8,5 ± 0,28	7,4 ± 0,14	0,32 ± 0,002	0,38 ± 0,002	15,6 ± 0,32	5,58 ± 0,12

Гематологічні показники (гемоглобін, число еритроцитів і лейкоцитів) та біохімічні параметри (показники АлАТ та АсАТ, амілази, глюкози) в периферичній крові досліджуваних тварин перебували в межах показників тварин інтактної групи та свідчили, що досліджувані екстракти не мають токсичного впливу на організм (табл. 3).

Встановлено, що у тварин усіх п'яти груп колір, будова, консистенція, розміри та розміщення внутрішніх органів були в межах норми. Введення досліджуваних субстанцій не впливало на відносну масу внутрішніх органів (табл. 4).

При гістологічному дослідженні внутрішніх органів патогістологічних змін у структурі внутрішніх органів порівняно з інтактними тваринами не виявили.

Печінка звичайної гістологічної структури з капсулою рівномірної товщини (рис. 1). Гепатоцити з чіткими контурами, ядра гепатоцитів округлі, містять 1–2 ядерця. У цитоплазмі окремих клітин виявлено вакуолі. Купферівські клітини невеликих розмірів із добре вираженими ядрами.

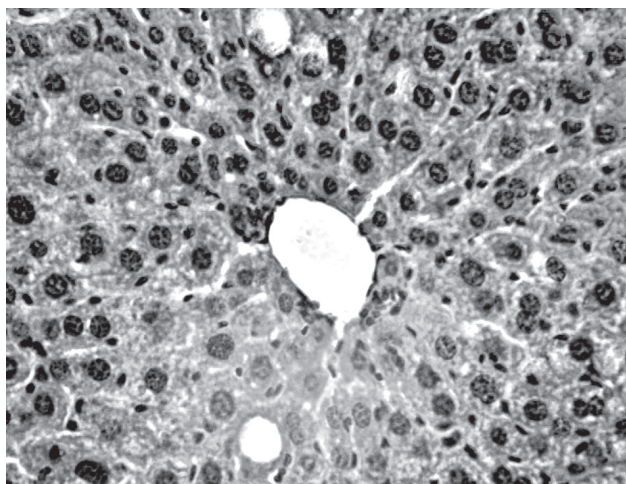


Рис. 1. Типова гістоструктура печінки тварини дослідної групи (×400).

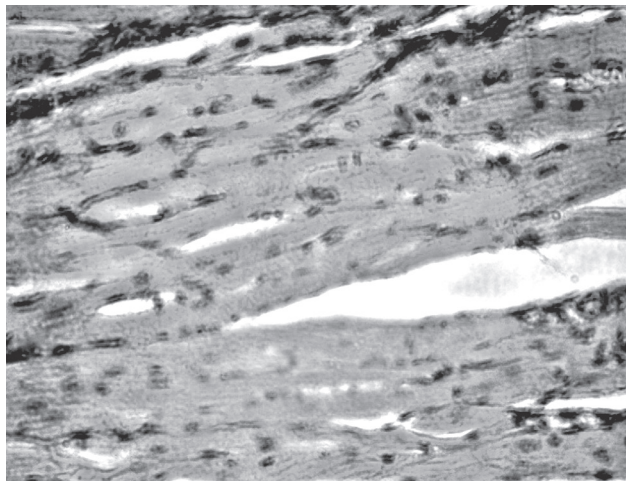


Рис. 3. Типова гістологічна будова міокарда тварини дослідної групи (×80).

Досліджуючи гістоструктуру нирки, чітко ідентифікували кіркову та мозкову речовину (рис. 2). У кірковій речовині добре помітні ниркові тільця та впорядковано розміщені епітеліальні ниркові трубочки (канальці). У нирковій речовині багато звивистих частин ниркових канальців, також тут є мозкові промені. У мозковій речовині візуалізуються прямі частини ниркових канальців і збірні протоки. Капсула нирки без особливостей.

На препаратах міокарда ідентифікуються поперечно-посмуговані м'язові волокна, розділені пухкою сполучною тканиною – ендомізієм (рис. 3). Кардіоміоцити без ознак гіпертрофії, з помірно вираженою посмугованістю міофібрил. Ядра визначаються чітко, розміщені, як правило, в центрі. Інтенсивність забарвлення та форма відповідають нормі. Капіляри повнокровні.

На препаратах шлунка співвідношення клітин залоз нормальне.

На препаратах легень альвеолярна структура звичайної будови: перегородки тонкі, альвеоли вільні від вмісту (рис. 4).

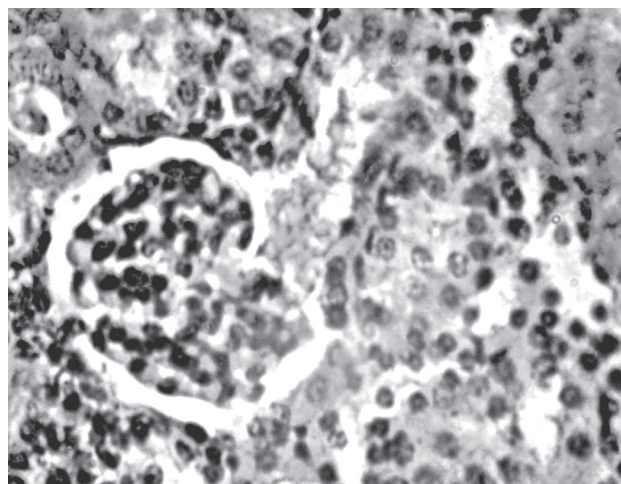


Рис. 2. Типова гістоструктура нирки тварини дослідної групи (×400).

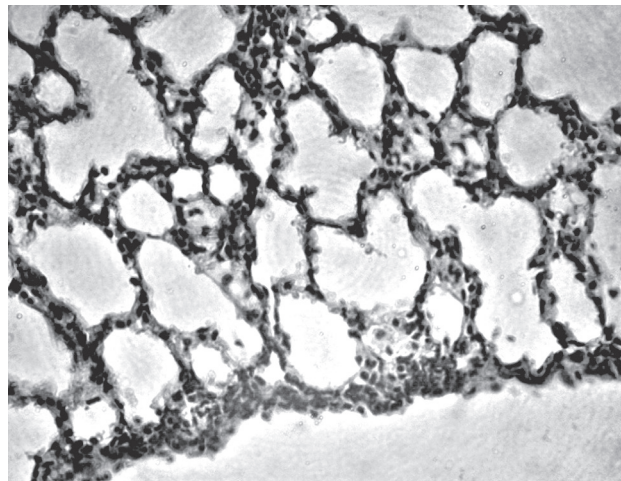


Рис. 4. Типова гістоструктура легень тварини дослідної групи (×80).

Таблиця 4. Масові коефіцієнти внутрішніх органів мишей після введення субстанцій із вероники широколистої та вероники довголистої

Назва субстанції	Органи, г/100 г маси тіла тварини		
	Печінка	Серце	Легені
Vt-h-в	5,20 ± 0,25	0,49 ± 0,03	0,82 ± 0,05
Vt-fof-хл	5,27 ± 0,30	0,51 ± 0,03	0,79 ± 0,05
Vt-fl-хл	5,22 ± 0,20	0,49 ± 0,03	0,83 ± 0,05
VI-h-сп	5,18 ± 0,18	0,51 ± 0,03	0,80 ± 0,04
Контроль	5,30 ± 0,02	0,52 ± 0,03	0,80 ± 0,04

Висновки

1. Встановили, що внутрішньошлункове введення субстанцій із вероники широколистої та вероники довголистої в дозі 5000 мг/кг не призводить до загибелі тварин і змін їхньої поведінки, що вказує на відсутність значущої токсичної дії субстанцій у цій дозі.

2. Досліджувані субстанції не впливають на гематологічні показники та біохімічні параметри піддослідних тварин, вони перебувають у межах показників інтактних тварин. Патогістологічних змін у структурі внутрішніх органів (міокарда, легень, шлунка, печінки та нирок) під впливом досліджуваних субстанцій не виявлено.

3. Згідно з класифікацією К. К. Сидорова, субстанції можна схарактеризувати як малотоксичні речовини (IV клас токсичності $LD_{50} = 500\text{--}5000$ мг/кг).

Перспективи подальших досліджень. Результати, що отримали, є передумовою для наступного дослідження фармакологічної активності вивчених екстрактів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Осьмачко А. П., аспірант каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Іваночко В. М., канд. мед. наук, доцент каф. анатомії людини, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Ковальова А. М., д-р фарм. наук, професор каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Ільїна Т. В., д-р фарм. наук, професор каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Кошовий О. М., д-р фарм. наук, доцент, зав. каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Сведения об авторах:

Осьмачко А. П., аспирант каф. фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Иваночко В. М., канд. мед. наук, доцент каф. анатомии человека, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина.

Ковалева А. М., д-р фарм. наук, профессор каф. фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Ильина Т. В., д-р фарм. наук, профессор, каф. фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Кошевой О. Н., д-р фарм. наук, доцент, зав. каф. фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Information about authors:

Osmachko A. P., Aspirant, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine,

Ivanochko V. M., PhD, Associate Professor, Department of Human Anatomy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Kovaleva A. M., Dr.hab., Professor, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Ilyina T. V., Dr.hab., Associate Professor, Professor, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. Koshovyi O. M., Dr.hab., Associate Professor, Head of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Список літератури

- [1] Дослідження токсичності та алергізуючої дії ліпофільних фракцій представників роду підмаренник / Н.В. Кашпур, О.В. Горяча, Т.В. Ільїна та ін. // Український журнал клінічної і лабораторної медицини. – 2011. – Т. 6. – №4. – С. 200–204.
- [2] Mosyakin S.L. Vascular Plants of Ukraine. A nomenclatural checklist / S.L. Mosyakin, M.M. Fedoronchuk. – Kiev, 1999. – 346 p.
- [3] Осьмачко А.П. Перспективи використання рослин родів *Veronica*, *Artemisia* та *Lamium* як антибактеріальних засобів / А.П. Осьмачко, А.М. Ковальова // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матеріали XXXIII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (8 квітня 2016 р.). – Х. : НФаУ, 2016 – С. 97.
- [4] Phytochemical characterization of *Veronica officinalis* L., *V. teucrium* L. and *V. orchidea* Crantz from Romania and their antioxidant and antimicrobial properties / A. Mocan, D.C. Vodnar, L. Vlase, et al. // International Journal of Molecular Sciences. – 2015. – Vol. 16. – Issue 9. – P. 21109–21127.
- [5] Phenolic profile and anti-inflammatory activity of three *Veronica* species / I. Beara, J. Zivkovic, M. Lesjak, et al. // Industrial Crops and Products. – 2015. – Vol. 63. – P. 276–280.
- [6] Патент України на корисну модель МПК (2017.01) А61К 36/38, А61К 127/00, А61К 133/00, А61Р 37/02. Спосіб одержання комплексу полісахаридів з імуномодулюючою активністю / А.П. Осьмачко, А.М. Ковальова, Т.В. Ільїна та ін. – № u201701098; заявл. 06.02.2017; опубл. 26.06.17 // Бюлетень. – №12. – 5 с.
- [7] European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.
- [8] Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 15.12.2009 р. №1759-VI (1759-17) // Відомості Верховної Ради України. – 2010. – №9. – Ст. 76.
- [9] Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах : методичні рекомендації / О.Г. Резніков, А.І. Соловійов, Н.В. Добреля, О.В. Стефанов. – К., 2006. – 28 с.
- [10] Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
- [11] Acute and subchronic toxicity study of the water extract from the fruits of the *Piper Chaba* Hunter in the rat / K. Jaijoo, S. Baths, P. Piyabhan, et al. // International journal of applied research in natural products. – 2011. – Vol. 3(4). – P. 29–35.
- [12] Acute oral toxicity of methanolic seed extract of *Cassia Fistula* in mice / L.J. Subramanion, Z. Zuraini, Ch. Yeng, et al. // Molecules. – 2011. – №16 – P. 5268–5282.
- [13] Лабораторные методы исследования в клинике / под ред. В.В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1987. – С. 189–190.
- [14] Метод забора крові у животних. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований №11–2 / А.В. Дьяков, И.С. Хрыкина, А.А. Хегай и др. – М. : Академия Естествознания, 2013. – №11–2. – С. 84–85.
- [15] Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К.К. Сидоров // Токсикология новых промышленных, химических веществ. – М. : Медицина, 1979. – Вып. 13. – С. 47–51.

References

- [1] Kashpur, N. V., Goryacha, O. V., Ilyina, T. V., Kovalyova, A. M., & Volyanskiy, A. J. (2011). Doslidzhennia toksychnosti ta alerhizuiuchoi dii lipofilnykh fraktsii predstavnykh rodu pidmarennyk [The study of toxicity and allergenic activity of lipophilic fractions of Galium L.

- genus representatives]. *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi i laboratornoi medytsyny*, 6(4), 200–204. [in Ukrainian].
- [2] Mosyakin, S. L., & Fedoronchuk, M. M. (1999). *Vascular Plants of Ukraine. A nomenclatural checklist*. Kyiv. [in English].
- [3] Osmachko, A. P., & Kovalova, A. M. (2016). Perspektyvy vykorystannia roslyn rodiv Veronica, Artemisia ta Lamium yak antybakterialnykh zasobiv [Prospects for using plants of genera Veronica, Artemisia and Lamium as antibacterial agents] *Liky – liudyni. Suchasni problemy farmakoterapii i pryznachennia likarskykh zasobiv*. Proceedings of XXXIII the All-Ukrainian Scientific and Practical Conference with international participation. Kharkiv. [in Ukrainian].
- [4] Mocan, A., Vodnar, D. C., Vlase, L., Crişan, O., Gheldiu, A. M., & Crişan, G. (2015). Phytochemical characterization of *Veronica officinalis* L., *V. teucrium* L. and *V. orchidea* Crantz from Romania and their antioxidant and antimicrobial properties. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(9), 21109–21127. doi: 10.3390/ijms160921109.
- [5] Beara, I., Zivkovic, J., Lesjak, M., Ristic, J., Savikin, K., Maksimovic, Z., & Jankovic, T. (2015). Phenolic profile and anti-inflammatory activity of three *Veronica* species. *Industrial Crops and Products*, 63, 276–280. doi: 10.1016/j.indcrop.2014.09.034.
- [6] Osmachko, A. P., Kovalova, A. M., Iliina, T. V., Kashpur, N. V., Komisarenko, A. M., Koshovyi, O. M., et al. (patentee) (2017). Patent Ukrainy na korysnu model MPK (2017.01) A61K 36/38, A61K 127/00, A61K 133/00, A61P 37/02. Neu201701098. Sposib oderzhannia kompleksu polisakharydiv z imunomoduliuchoiu aktyvnistiou [Patent of Ukraine to the utility model A61K 36/38, A61K 127/00, A61K 133/00, A61P 37/02. Method for obtaining of a polysaccharides complex with immunomodulatory activity]. *Biulleten*, 12. [in Ukrainian].
- [7] (1986). *European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes*. Council of Europe, Strasbourg.
- [8] Zakon Ukrainy «Pro zakhyst tvaryn vid zhorstokoho povodzhennia» vid 15 hrudnia 2009 roku №1759-VI (1759-17) [The Law of Ukraine «On Protection of Animals from Cruel Treatment» of December 15, 2009, №1759-VI (1759-17)]. *Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy*, 9. [in Ukrainian].
- [9] Reznikov, O. H., Solovyov, A. I., Dobrelia, N. V., & Stefanov, O. V. (2006). *Bioetychna ekspertyza doklinichnykh ta inshykh naukovykh doslidzen, shcho vykonuiutsia na tvarynakh. [Bioethical expertise of preclinical and other scientific researches, what carried out on animals: methodical recommendation]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [10] Stefanov, O. V. (Ed) (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv [Preclinical research of medicines]*. Kyiv: Avitsena. [in Ukrainian].
- [11] Jaijoy, K., Baths, S., Piyabhan, P., Lerdvuthisopon, N., Boonraeng, S., Khonsung, P., et al. (2011). Acute and subchronic toxicity study of the water extract from the fruits of the *Piper Chaba* Hunter in the rat. *International journal of applied research in natural products*, 3(4), 29–35.
- [12] Jothy, S., Zakaria, Z., Chen, Y., Lau, Y., Latha, L., & Sasidharan, S. (2011). Acute Oral Toxicity of Methanolic Seed Extract of *Cassia fistula* in Mice. *Molecules*, 16(6), 5268–5282. doi: 10.3390/molecules16065268.
- [13] Menshikova, V. V. (Ed.) (1987). *Laboratornyye metody issledovaniya v klinike [Laboratory methods of research in the clinic]*. Moscow: Medicina. [in Russian].
- [14] D'yakon, A. V., Khyrkina, I. S., Khogaj, A. A., D'yachenko, I. A., Murashev, A. N., & Ivashev, M. N. (2013). *Metod zabora krovi u zhyvotnykh. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovanij № 11-2 [Method of blood collection from animals. International Journal of Applied and Fundamental Research № 11-2]*. Moscow: Akademiya Yestestvoznaniya. [in Russian].
- [15] Sidorov, K. K. (1979). O klassifikacii toksichnosti yadov pri parenteral'nykh sposobakh vvedeniya [On the classification of the toxicity of poisons with parenteral routes of administration]. *Toksikologiya novykh promyshlennykh, khimicheskikh veshchestv*, 13, 47–51. [in Russian].