

УДК 615.322.076:582.573.81

DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2016.v0.i4.7258

О. С. Линда, Л. С. Фіра, П. Г. Лихацький, О. Б. Рицик

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ НАСТОЙКИ З ЛИСТЯ ХОСТИ ЛАНЦЕТОЛИСТОЇ

Вивчено гостру токсичність настойки з листя хости ланцетолистої в експерименті на щурах обох статей. Комплекс проведених досліджень дозволив встановити відсутність токсичної дії настойки та віднести її до VI класу токсичності – нешкідливі речовини.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гостра токсичність, настойка, хоста ланцетолиста.

ВСТУП. Існуючий асортимент синтетичних лікарських засобів не дозволяє повністю вирішити проблему терапії захворювань печінки, оскільки багато препаратів має ряд протипоказань та багато побічних наслідків [5]. Тому зацікавленість лікарськими засобами на основі рослинної сировини останнім часом помітно зросла, оскільки фітопрепарати мають багато переваг над їх синтетичними аналогами. Вони впливають одразу на кілька ланок патогенезу захворювання, м'яко діють на організм, більш безпечні при застосуванні [1].

Нашу увагу привернула хоста ланцетолиста (*Hosta lancifolia* Engl.) – рослина роду *Hosta*, яка, за літературними даними, знайшла широке застосування в нетрадиційній східній медицині, має широкий спектр біологічно активних речовин, що можуть проявляти відповідний терапевтичний ефект [8].

Однією з найголовніших характеристик субстанцій, які пропонуються як перспективні для створення нових лікарських препаратів, є, поряд з високою фармакологічною активністю, їх безпечність [1]. Тому з метою подальшого безпечного використання настойки з листя хости ланцетолистої (НХЛ) було визначено показник LD_{50} (середньолетальну дозу), який є основною характеристикою при дослідженні нового лікарського засобу та критерієм гострої токсичності препарату. Це дозволило оцінити ступінь її безпечності, широту терапевтичної дії і нешкідливість за умов застосування в дозах, які в сотні разів перевищують терапевтичну [4].

© О. С. Линда, Л. С. Фіра, П. Г. Лихацький, О. Б. Рицик, 2016.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Гостру токсичність вивчали відповідно до методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України [2] на білих нелінійних щурах обох статей масою (180–200±20) г, яких утримували на стандартному раціоні віварію Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського. Досліди проводили згідно із загальними принципами експериментів на тваринах, схваленими на Національному конгресі з біоетики (Київ, 2001) [3]. Об'єктом дослідження була 50 % спиртова настойка з листя хости ланцетолистої. Шлях уведення обрано згідно із запропонованою лікарською формою – спиртовою настойкою. За даними літератури, LD_{50} спирту етилового ректифікованого найвищої очистки при внутрішньошлунковому введенні щурам становить 8,6 мл/кг [7]. З метою диференціювання можливих токсичних ефектів спирту етилового та біологічно активних речовин хости ланцетолистої і визначення впливу 50 % спиртової настойки з листя хости ланцетолистої на організм щурів-самців та самиць їх стан порівнювали зі станом груп щурів обох статей:

- контролю № 1, яким вводили еквівалентну кількість питної води;
- контролю № 2, яким вводили еквівалентну кількість спирту етилового відповідної концентрації;
- контролю № 3, яким вводили 50 % настойку з хости ланцетолистої випарену (розраховану на групу тварин спиртову настойку з хости в дозі 20 мл/кг випарювали до майже сухого залишку, в якому залишалися біологічно активні речовини рослини, адекватні її вмісту в настойці, потім

залишок розчиняли в еквівалентній кількості води і вводили тваринам).

Настойку з хости, настойку з хости випарену та 50 % спирт етиловий вводили в дозі 20 мл/кг протягом доби, питну воду вводили в дозі 20 мл/кг одноразово. Після введення препарату за тваринами спостерігали протягом 14 днів та оцінювали їх стан, летальність, динаміку маси тіла та внутрішніх органів.

Для статистичної обробки даних використовували параметричні (за Стьюдентом) та непараметричні (за Вілкоксоном) методи дослідження. Вірогідними вважали зміни при $p \leq 0,05$ [7].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. При аналізі результатів дослідження гострої токсичності НХЛ встановлено, що після внутрішньошлункового введення тваринам груп контролю № 1 (питна вода) та контролю № 3 (НХЛ випарена) в дозі 20 мл/кг (табл. 1) ознак інтоксикації в день введення і протягом 14 діб у щурів обох статей не виявлено: тварини були охайними, активними, реагували на звукові та світлові подразники, процеси сечовиділення і дефекації були в нормі, порушення дихання та судом не спостерігали, рефлекторна збудливість була збережена. Споживання води та їжі щурів цих груп було в нормі. Загибелі тварин протягом усього періоду спостереження не зареєстровано (табл. 2).

Після внутрішньошлункового введення тваринам 50 % спирту етилового (контроль № 2) та НХЛ у дозі 20 мл/кг (табл. 1) у щурів обох статей протягом 1-ї доби спостерігали ознаки алкогольного сп'яніння: порушення координації рухів, сонливість, загальмованість, неадекватну реакцію на звукові та світлові подразники. На 2-й день та протягом 14 діб цих ознак більше не відзначали. Починаючи з 2-ї доби та до кінця

спостереження фізіологічний стан щурів цих груп не відрізнявся від стану інтактних тварин груп контролю № 1. Не зареєстровано загибелі тварин протягом усього періоду спостереження (табл. 2).

Згідно з методикою вивчення гострої токсичності [2], для оцінки токсичного впливу потенційних лікарських засобів на організм вивчали динаміку маси тіла тварин усіх досліджуваних груп (табл. 3).

Встановлено, що у щурів обох статей після внутрішньошлункового введення протягом доби 50 % спирту етилового (контроль № 2), НХЛ випареної (контроль № 3), НХЛ та у групах інтактних тварин (контроль № 1) впродовж терміну спостереження збільшується маса тіла відносно вихідних даних (табл. 3). У тварин, яким вводили 50 % НХЛ, маса тіла на 14-й день дослідження збільшилась на 25 г (самці) та 22 г (самиці) порівняно з вихідними даними.

Після закінчення експерименту і виведення тварин з досліду шляхом евтаназії було проведено розтин, макроскопічний огляд внутрішніх органів та визначено їх масу. Під час розтину всі тварини мали охайний шерстний покрив, незмінені слизові оболонки природних отворів. Поверхня органів гладенька, колір, форма та розміри звичайні. Підшлункова залоза сірувато-рожевого кольору. Селезінка повнокровна, пружна. Слизова оболонка шлунка з вираженим рельєфом складок. Слизова оболонка кишечника не змінена. Вміст кишечника відповідає його відділам. У щурів-самців сім'яники, передміхурова залоза мають звичайний вигляд. М'яз серця на розрізі темно-червоний, трохи волокнистий, однорідний. Легені повітряні, листки плеври не змінені. Вилочкова залоза (тимус) без особливостей.

Таблиця 1 – Рандомізація щурів в експерименті з вивчення гострої токсичності 50 % настойки з листя хости ланцетолистої

Група тварин	Доза, мл/кг	Кількість щурів	
		самці	самиці
Контроль № 1 (питна вода)	20,0	6	6
Контроль № 2 (50 % спирт етиловий)	20,0	6	6
Контроль № 3 (50 % НХЛ випарена)	20,0	6	6
50 % НХЛ	20,0	6	6

Таблиця 2 – Дослідження гострої токсичності 50 % настойки з листя хости ланцетолистої при одноразовому внутрішньошлунковому введенні білим щурам обох статей

Група тварин	Доза, мл/кг	Спостережуваний ефект, кількість загиблих щурів/ загальна кількість тварин у групі	
		самці	самиці
Контроль № 1 (питна вода)	20,0	0/6	0/6
Контроль № 2 (50 % спирт етиловий)	20,0	0/6	0/6
Контроль № 3 (50 % НХЛ випарена)	20,0	0/6	0/6
50 % НХЛ	20,0	0/6	0/6

Таблиця 3 – Динаміка маси тіла щурів обох статей за одноразового внутрішньошлункового введення при вивченні гострої токсичності 50 % настойки з листя хости ланцетолистої

Група тварин	Вихідні дані	3 дні	7 днів	14 днів
Самці				
Контроль № 1 (питна вода)	195,25±2,68	201,33±1,02	207,16±0,79*	217,83±0,90*
Контроль № 2 (50 % спирт етиловий)	197,33±1,70	202,41±1,15	208,71±1,12*	218,50±1,72*
Контроль № 3 (50 % НХЛ випарена)	194,83±2,54	201,66±1,17	212,20±0,98*	220,53±1,26*
50 % НХЛ	198,66±1,04	203,25±1,07*	212,68±1,40*	223,31±0,78*
Самиці				
Контроль № 1 (питна вода)	198,41±1,09	200,91±0,30	206,76±0,74*	216,00±1,45*
Контроль № 2 (50 % спирт етиловий)	199,01±1,49	205,10±0,84*	211,16±0,93*	219,56±0,73*
Контроль № 3 (50 % НХЛ випарена)	199,51±1,10	203,33±0,89*	210,5±0,70*	221,66±1,38*
50 % НХЛ	201,25±0,94	203,58±0,98	217,55±0,60*	223,81±0,61*

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

Аналіз наведених у таблицях 4 і 5 масових коефіцієнтів внутрішніх органів щурів обох статей після одноразового внутрішньошлункового введення 50 % спирту етилового (контроль № 2), 50 % спиртової настойки з листя хости ланцетолистої випареної (контроль № 3), 50 % спиртової настойки з листя хости ланцетолистої та у групах інтактних тварин (контроль № 1) підтверджує відсутність патологічних змін функ-

ціонального стану піддослідних тварин порівняно з інтактними.

ВИСНОВКИ. Комплекс проведених досліджень із вивчення гострої токсичності настойки з листя хости ланцетолистої дозволив встановити відсутність токсичної дії настойки при одноразовому внутрішньошлунковому введенні щурам обох статей у максимальній дозі –

Таблиця 4 – Масові коефіцієнти внутрішніх органів щурів-самців за одноразового внутрішньошлункового введення при вивченні гострої токсичності 50 % настойки з листя хости ланцетолистої

Орган	Умови досліджу			
	контроль № 1 (питна вода)	контроль № 2 (50 % спирт етиловий)	контроль № 3 (50 % НХЛ випарена)	50 % НХЛ
Печінка	3,65±0,01	3,60±0,02	3,60±0,06	3,62±0,09
Нирки	права	0,35±0,01	0,35±0,01	0,33±0,01
	ліва	0,35±0,01	0,35±0,01	0,33±0,01
Серце	0,40±0,01	0,40±0,01	0,39±0,02	0,39±0,01
Легені	0,81±0,01	0,81±0,02	0,81±0,02	0,83±0,02
Селезінка	0,42±0,02	0,42±0,02	0,40±0,01	0,40±0,01
Надниркові залози	0,030±0,001	0,031±0,001	0,030±0,002	0,031±0,001
Тимус	0,137±0,009	0,117±0,010	0,128±0,015	0,123±0,010
Сім'яники	правий	0,55±0,01	0,57±0,01	0,56±0,01
	лівий	0,56±0,01	0,58±0,01	0,57±0,01

Таблиця 5 – Масові коефіцієнти внутрішніх органів щурів-самиць за одноразового внутрішньошлункового введення при вивченні гострої токсичності 50 % настойки з листя хости ланцетолистої

Орган	Умови досліджу			
	контроль № 1 (питна вода)	контроль № 2 (50 % спирт етиловий)	контроль № 3 (50 % НХЛ випарена)	50 % НХЛ
Печінка	2,98±0,06	2,88±0,12	2,99±0,10	3,05±0,15
Нирки	права	0,30±0,01	0,30±0,01	0,29±0,01
	ліва	0,28±0,01	0,28±0,01	0,29±0,01
Серце	0,32±0,01	0,32±0,01	0,32±0,01	0,31±0,01
Легені	0,72±0,03	0,77±0,07	0,78±0,05	0,73±0,06
Селезінка	0,42±0,03	0,42±0,03	0,43±0,02	0,42±0,03
Надниркові залози	0,035±0,002	0,031±0,001	0,035±0,002	0,035±0,002
Тимус	0,11±0,009	0,116±0,016	0,113±0,012	0,118±0,008

20 мл/кг, оскільки це не призвело до смерті та інших патологічних змін в організмі тварин. Отже,

настойку з хости можна віднести до VI класу токсичності – нешкідливі речовини.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бурлака І. С. Дослідження гострої токсичності настойки трави кунічника звичайного і трави щучника дернистого / І. С. Бурлака // Зб. наук. праць співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2014. – Вип. 23 (4). – С. 215–218.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
3. Использование лабораторных животных в токсикологическом эксперименте : метод. рек. / под ред. П. И. Сидорова. – Архангельск, 2002. – 84 с.
4. Медвідь І. І. Дослідження гострої токсичності настойки з листя чорної шовковиці / І. І. Медвідь, Л. С. Фіра // Укр. біофармац. журн. – 2011. – № 3 (14). – С. 24–27.
5. Медвідь І. І. Підбір умовно терапевтичної дози екстракту та настойки з листя шовковиці чорної на моделі тетрахлорметанового гепатиту / І. І. Медвідь, Л. С. Фіра, П. Г. Лихацький // Фармац. часоп. – 2012. – № 4. – С. 152–154.
6. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / [В. В. Меньшиков, Л. Н. Делекторская, Р. П. Золотницкая и др.] ; под ред. В. В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1987. – С. 122, 179–180.
7. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов : руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р. Ю. Хабриева. – М. : Ремедиум, 2000. – С. 349–354.
8. Процька В. В. Аналіз жирнокислотного складу сировини хости ланцетолистої / В. В. Процька, О. А. Кисличенко, І. О. Журавель // ScienceRise. Фармацевтичні науки. – 2016. – № 2 (2). – С. 24–29.

О. С. Линда, Л. С. Фира, П. Г. Лихацкий, О. Б. Рицик
ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НАСТОЙКИ ИЗ ЛИСТЬЕВ ХОСТЫ ЛАНЦЕТОЛИСТНОЙ

Резюме

Изучено острую токсичность настойки из листьев хосты ланцетолистной в эксперименте на крысах обоего пола. Комплекс проведенных исследований позволил установить отсутствие токсического действия настойки и отнести ее к VI классу токсичности – безвредные вещества.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острая токсичность, настойка, хоста ланцетолистная.

O. S. Lynda, L. S. Fira, P. H. Lykhatskyi, O. B. Rytsyk
I. HORBACHEVSKY TERNOPIIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

STUDY OF ACUTE TOXICITY OF THE TINCTURE OF LANCE-LEAVED HOSTA

Summary

The study of acute toxicity of the tincture of lance-leaved hosta in the experiment on rats of both sexes has been done. The complex of the carried out studies has allowed to define the absence of the toxic effect of the tincture and to take it to the 4th class of toxicity – harmless substances.

KEY WORDS: acute toxicity, tincture, lance-leaved hosta.

Отримано 03.11.16

Адреса для листування: О. С. Линда, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: lyndaos@tdmu.edu.ua.