

I. В. СЕНЮК (<http://orcid.org/0000-0003-3819-7331>), канд. фарм. наук, доцент,
В. М. КРАВЧЕНКО (<http://orcid.org/0000-0001-6335-2490>), д-р біол. наук, проф.,
БЕНАРАФА ІБРАХІМ АМІН (<https://orcid.org/0000-0003-3279-694X>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**ФІТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ
ТОКСИЧНОСТІ ЕКСТРАКТІВ ІЗ ПЛОДІВ СЛИВИ ДОМАШНЬОЇ**

Ключові слова: плоди сливи домашньої, фітохімічний склад, гостра токсичність, середньолетальна доза

I. V. SENIUK (<http://orcid.org/0000-0003-3819-7331>),
V. M. KRAVCHENKO (<http://orcid.org/0000-0001-6335-2490>),
BENARAF A IBRAHIM AMIN (<https://orcid.org/0000-0003-3279-694X>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

**PHYTOCHEMICAL CHARACTERISTICS AND THE STUDY OF ACUTE TOXICITY OF
EXTRACTS FROM FRUIT *PRUNUS DOMESTICA***

Key words: fruit of the *Prunus domestica*, phytochemical composition, acute toxicity, medium lethal dose

На сьогодні значну зацікавленість науковців становить вивчення та виготовлення лікарських засобів на основі лікарської рослинної сировини. Підвищений попит на сучасні фітопрепарати не випадковий, оскільки зазначені лікарські засоби широко застосовують у разі комплексного лікування різних захворювань, для протирецидивного або реабілітаційного лікування, а також мають низьку токсичність й фармакоеконімічну складову [1, 2, 3].

Саме визначення параметрів гострої токсичності нових субстанцій має становити початковий етап доклінічних досліджень та за відповідними результатами токсикологічних досліджень здійснюють відбір субстанцій для подальшого вивчення. У зазначеному контексті нашу увагу привернула слива домашня (*Prunus domestica*), яка широко розповсюджена на території нашої країни та достатньо відома своїми лікувальними властивостями і застосуванням у народній медицині. Різноманітність фармакологічних ефектів (послаблювального, гепатозахисного, протизапального, антиоксидантного, мембраностабілізуючого та ін.) та відсутність монокомпонентних лікарських засобів на основі сливи домашньої свідчить про доцільність проведення фітохімічних та фармакологічних досліджень зазначеної лікарської рослинної сировини. Плоди сливи домашньої широко застосовують у народній медицині для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) із порушеннями функціонального стану печінки [4, 5, 6, 7].

Завданням нашого експериментального дослідження було вивчення фітохімічного складу та гострої токсичності рідких та сухих екстрактів, одержаних із плодів сливи домашньої.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом для досліджень були плоди сливи домашньої (*fructus Pruni domestica*) родини *Rosaceae* сорту «Угорка», яку широко культивують на території України як плодово-ягідну культуру. Згідно з літературними даними, плоди сливи містять 6–17% цукрів, до 8% пектинових речовин, органічні кислоти (яблучну, лимонну, щавлеву, бурштинну, хінну) до 1,6%, флавоноїди, дубильні речовини, вітаміни [8, 9, 10].

Плоди сливи домашньої збирали у період дозрівання на початку вересня. Для одержання екстрактів до 100 г подрібнених плодів сливи додавали гарячу воду у співвідношенні 1:5, перемішували впродовж 1 год за кімнатної температури, відстоювали і

відділяли харчові волокна клітковини (СЕВ) на центрифугу при 5 000 об/хв. Водний екстракт упарювали до 100 мл, додавали етанол у співвідношенні 1:3. В екстракті випадав осад – водорозчинний полісахаридний комплекс (умовно названий екстракт СЕПК) світлого кольору. Осад СЕПК відокремлювали фільтруванням. Водно-спиртовий фільтрат упарювали до 100 мл. Одержані волокна клітковини (умовно названий екстракт СЕВ) та СЕПК сушили у сушильній шафі СП-30С (Україна) за температури 60 °С. Екстракт СЕВ уявляв собою порошок коричневого кольору зі слабким специфічним запахом, СЕПК – порошок світло-коричневого кольору практично без запаху. Водний залишок після відділення волокон, який було упарено до 100 мл для подальших фармакологічних досліджень, отримав умовну назву ЕС-1 і уявляв собою напівпрозору рідину рожевого кольору, кисло-солодку на смак із характерним слабким сливовим запахом. Водно-спиртовий екстракт сливи, що залишився після відділення полісахаридів, з якого було вилучено етанол та сконцентровано до 100 мл, отримав умовну назву ЕС-2. Вміст полісахаридів у поре визначали гравіметричним методом із використанням аналітичних терез AS 220/Y (Польща) [11]. Вміст фенольних сполук визначали методом абсорбційної спектрофотометрії за довжини хвилі 271 нм (сума фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту), 417 нм (флавоноїдів у перерахунку на рутин) і 327 нм (гідроксикоричні кислоти у перерахунку на хлорогенову кислоту), 528 нм (антоціани у перерахунку на ціанідин-3-глюкозид) на спектрофотометрі Hewlett Packard 8453 (США) у кюветах із шаром завтовшки 10 мм [12]. Вміст органічних кислот визначали титриметричним методом за методикою ДФУ [13, 14]. Вміст вільних α -амінокислот аналізували на амінокислотному аналізаторі з використанням двоканального спектрофотометричного детектора 920-LC (Австралія) [13].

Стандартизацію досліджуваних екстрактів здійснювали за вмістом нейтральних цукрів на кафедрі хімії природних сполук НФаУ. Наявність гомополісахаридів екстракту СЕВ та гетерополісахаридів екстракту СЕПК визначали за їх гідролізом, у результаті якого утворювалися нейтральні цукри [12].

Гостру токсичність із розрахунком середньолетальних доз (LD_{50}) за внутрішньошлункового введення визначали на білих мишах за методом Т. В. Пастушенко [15]. Ступінь токсичності визначали за класифікацією К. К. Сидорова [16]. Дослідження були проведені на мишах та щурах за одноразового внутрішньошлункового й внутрішньоочеревинного шляхах введення.

Досліди було проведено на 48 нелінійних статевозрілих білих мишах обох статей масою 18–25 г. Дослідним тваринам досліджувані екстракти вводили внутрішньошлунково у дозах 3 000, 5 000, 10 000, 15 000 та 20 000 мг/кг. У кожній експериментальній групі, відповідно до методики, було по 3 тварини [16]. Найвища доза, яку вводили, становила 20 000 мг/кг. Подальше збільшення об'єму рідини ускладнювало подальше збільшення дози. Визначали також LD_{50} для щурів. Досліджувані екстракти вводили дослідним тваринам у дозах 2 820, 3 160, 3 550, 3 980, 4 470, 5 000 мг/кг. В експерименті було задіяно 72 аутбредних щура обох статей масою 220–250 г. Було проведено п'ять серій експериментів, для кожної серії використовували білих безпородних мишей (по три тварини у кожній серії) обох статей масою 20–25 г. Досліджувані екстракти вводили внутрішньошлунково. За тваринами спостерігали протягом тижня. Тваринам першої групи досліджувані екстракти вводили перорально у дозі 3 000 мг/кг; другої групи – 5 000 мг/кг; третьої групи – 10 000 мг/кг; четвертої групи – 15 000 мг/кг і тваринам п'ятої групи у дозі 20 000 мг/кг.

Для подальшого вивчення гострої токсичності екстрактів із плодів сливи домашньої було обрано парентеральний (внутрішньоочеревинний) шлях введення. Для орієнтовного визначення летальних доз досліджуваний екстракт вводили мишам парентерально у дозах 1 000, 2 000, 3 000, 4 000 та 5 000 мг/кг.

Для визначення ЛД₅₀ екстрактів із плодів сливи домашньої виконували випробування відповідно до вищезазначеної методики: досліджуваним тваринам вводили екстракти у дозах 2 820, 3 160, 3 550, 3 980, 4 470 мг/кг та спостерігали ефект. Визначали також ЛД₅₀ для щурів. Досліджувані екстракти вводили дослідним тваринам парентерально у дозах 2 820, 3 160, 3 550, 3 980, 4 470, 5 000 мг/кг.

Експериментальні дослідження безпечності екстрактів із плодів сливи домашньої було виконано з дотриманням принципів Директиви 2010/63/EU Європейського Парламенту і Ради ЄС «Про захист тварин, що використовуються з науковою метою» (Брюссель, 2010), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3477-IV від 21. 02. 2006 р. зі змінами та Наказу МОНмолодьспорту України «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» № 249 від 01. 03. 2012 р.

Результати дослідження та обговорення

Результати фітохімічного аналізу забезпечують виявлення діючих і супутніх речовин та визначення вмісту біологічно активних сполук. Таким чином, дослідження з вивчення хімічної складової екстрактів (табл. 1), одержаних з плодів сливи домашньої, показав наявність органічних кислот в усіх екстрактах, гідроксикоричних кислот, флавоноїдів та суми фенольних сполук в екстрактах ЕС-2 та СЕВ, антоціанів в екстрактах ЕС-1, ЕС-2 та СЕВ, нейтральних цукрів в екстрактах СЕПК та СЕВ, а також зв'язаних амінокислот в екстракті СЕПК та вільних амінокислот в екстракті СЕВ.

Т а б л и ц я 1

Фітохімічна характеристика екстрактів із плодів сливи домашньої
($n = 5; p \leq 0,05$)

Речовини	ЕС-1	ЕС-2	СЕПК	СЕВ
Органічні кислоти (ГХ-МС)	Яблучна к-та ⁺ , лимонна к-та 294 ± 24 мг/100 мл / хінна к-та 214 ± 68 мг/100 мл	Сума 1,524% (яблучна, лимонна к-ти)	Сума 1,28%	Сума 1,92% (бурштинова, фумарова, шикімова, шавлева, лимонна к-ти ⁺ / аскорбінова к-та 8 мг/100 г)
Гідрокси-коричні кислоти (СФ)	Відсутні	Сума 0,48% (неохлорогенова к-та 2320 ± 42 мг/кг, хлорогенова к-та 78 ± 8 мг/кг, кавова к-та 373 ± 12 мг/кг)	Відсутні	Сума 0,27% (неохлорогенова к-та 3 570 ± 42 мг/кг)
Флавоноїди (СФ)	Відсутні	Сума 0,0001% (рутин 31 ± 1 мг/кг)	Відсутні	Сума 0,0004%
Антоціани (СФ)	+	+	Відсутні	Цианідин-3-рутинозид 66 ± 2,5 мг/кг / цианідин-3-глюкозид 27 ± 0,5 мг/кг
Сума фенольних сполук (СФ)	Сума 0,58%	Сума 0,63% (галова к-та 56 ± 5 мг/кг)	Відсутні	Сума 0,42%
Нейтральні цукри (ГХ-МС)	Відсутні	Відсутні	Сума 61,52%	Сума 59,23%
Амінокислоти (СФ)	Відсутні	Відсутні	Зв'язані	Сума 0,33% (глутамінова, аспарагінова кислоти, пролін, аланін, валін, лейцин, фенілаланін, гістидин, лізин, аргінін)

П р и м і т к а: ЕС-1 – водний екстракт; ЕС-2 – спиртовий екстракт; СЕПК – екстракт із полісахаридним комплексом; СЕВ – екстракт із волокнами клітковини; ГХ-МС – визначено методом газової хромато-мас-спектрометрії; СФ – визначено методом спектрофотометрії; «+» – наявні у зразку.

Слід зазначити, що більш високий вміст суми фенольних сполук визначено у водному (ЕС-1) та спиртовому екстракті (ЕС-2), а також виявлено нейтральні цукри як продукти гідролізу гомополісахаридів (екстракт СЕВ) та гетерополісахаридів (екстракт СЕПК).

З огляду на унікальність та різноманітність хімічного складу екстрактів сливи домашньої, зумовлені видовою специфічністю, було використано підходи щодо вивчення токсичності в умовах *in vivo*.

Під час дослідження гострої токсичності за перорального застосування екстрактів мишам, на першу добу у тварин, яким вводили екстракти ЕС-1, ЕС-2, СЕПК та СЕВ у дозі 3 000 мг/кг, спостерігали незначне пригнічення локомоції, у деяких тварин – з'єрошеність хутра, вказані прояви зникали протягом найближчих 3–5 год. Усі тварини вижили. У тварин, яким вводили екстракти ЕС-1, ЕС-2, СЕПК та СЕВ у дозі 5 000 мг/кг, спостерігали незначне пригнічення рухової активності, відсутність апетиту. Вказані прояви повністю зникали наступної доби. Усі тварини вижили. Стан тварин – задовільний. У тварин, яким вводили екстракти ЕС-1, ЕС-2, СЕПК та СЕВ у дозі 10 000 мг/кг, спостерігали пригнічення рухової активності, відмова від корму та води, з'єрошеність хутра. Усі перелічені ознаки зникали протягом двох діб. Усі тварини вижили та знаходились у задовільному стані. Протягом першої доби у тварин, яким вводили екстракти ЕС-1, ЕС-2, СЕПК та СЕВ у дозі 15 000 мг/кг, спостерігали значне пригнічення рухової активності, відмову від корму, хутро з'єрошене. Спостереження показали, що стан тварин нормалізувався протягом трьох діб – відновлювався апетит, рухова активність, хутро рівномірне, гладеньке, блискуче. Всі тварини вижили. У тварин, яким вводили екстракти ЕС-1, ЕС-2, СЕПК та СЕВ у дозі 20 000 мг/кг, спостерігали різке пригнічення локомоції, відмову від корму та води, описані явища зникали протягом 3–5 діб після введення екстракту. Усі тварини вижили, окрім випадку введення спиртового екстракту (ЕС-2) у дозі 20 000 мг/кг (загинула одна тварина). Найвища доза, що вводили мишам, становила 20 000 мг/кг, та подальше збільшення дози було б ускладнене.

Результати експериментальних досліджень наведено в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Показники летальності за перорального введення екстрактів із плодів сливи домашньої в експерименті на мишах ($n = 3$)

Об'єкти дослідження	Доза, мг/кг; x/n				
	3 000	5 000	10 000	15 000	20 000
ЕС-1	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
ЕС-2	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3
СЕПК	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
СЕВ	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3

П р и м і т к а: n – кількість тварин у кожній групі; x – кількість тварин, що загинули.

Одержані експериментальні дані свідчать про низьку токсичність досліджуваних екстрактів за одноразового внутрішньошлункового введення, тому під час проведення дослідів на щурах тваринам вводили максимальну дозу 20 000 мг/кг, при цьому загибелі тварин не спостерігали (табл. 3).

Т а б л и ц я 3

Показники летальності за перорального введення екстрактів із плодів сливи домашньої в експерименті на щурах ($n = 3$)

Об'єкти дослідження	Доза, мг/кг; x/n				
	3 000	5 000	10 000	15 000	20 000
ЕС-1	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
ЕС-2	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
СЕПК	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
СЕВ	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3

П р и м і т к а: n – кількість тварин у кожній групі; x – кількість тварин, що загинули.

Таким чином, визначити LD_{50} екстрактів із плодів сливи домашньої для перорального введення не вдалося. Той факт, що LD_{50} досліджуваних екстрактів для перорального введення перевищувала для щурів та мишей 15 000 мг/кг (табл. 2 та 3), дає змогу віднести їх, згідно з класифікацією К. К. Сидорова [16], до IV класу токсичності «відносно нешкідливих сполук».

За внутрішньоочеревиного введення екстрактів із плодів сливи домашньої в експерименті на мишах (табл. 4) спостерігали загибель тварин у разі введення екстрактів ЕС-1 та ЕС-2 у дозах, починаючи з 3 000 мг/кг, що, ймовірно, пов'язано з найбільшим вмістом суми фенольних сполук у їхньому хімічному складі. Загибель тварин за внутрішньоочеревиного введення екстрактів СЕПК та СЕВ відбувалася за дози 5 000 мг/кг.

Т а б л и ц я 4

Показники летальності за внутрішньоочеревиного введення екстрактів із плодів сливи домашньої в експерименті на мишах ($n = 3$)

Об'єкти дослідження	Доза, мг/кг; x/n				
	1 000	2 000	3 000	4 000	5 000
ЕС-1	0/3	0/3	1/3	1/3	2/3
ЕС-2	0/3	0/3	1/3	1/3	1/3
СЕПК	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3
СЕВ	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3

П р и м і т к а: n – кількість тварин у кожній групі; x – кількість тварин, що загинули.

Як свідчать експериментальні дані, що наведено в табл. 5, LD_{50} для мишей за внутрішньоочеревиного введення знаходилася в інтервалі 3 160–3 980 мг/кг. За найменшою дозою зазначеного інтервалу було встановлено, що LD_{50} для мишей за внутрішньоочеревиного введення становила 3 430 (2 780–4 070) мг/кг.

Т а б л и ц я 5

Показники летальності за внутрішньоочеревиного введення екстрактів із плодів сливи домашньої в експерименті на мишах ($n = 3$)

Об'єкти дослідження	Доза, мг/кг; x/n				
	2 820	3 160	3 550	3 980	4 470
ЕС-1	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3
ЕС-2	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3
СЕПК	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3
СЕВ	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3

П р и м і т к а: n – кількість тварин у кожній групі; x – кількість тварин, що загинули.

Аналіз експериментальних даних (табл. 6) показав, що LD_{50} досліджуваних екстрактів для щурів за внутрішньоочеревиного введення знаходилася в інтервалі доз 3 980–5 000 мг/кг та становила 4 310 (3 510–5 120) мг/кг.

Т а б л и ц я 6

Показники летальності за внутрішньоочеревиного введення екстрактів із плодів сливи домашньої в експерименті на щурах ($n = 3$)

Об'єкти дослідження	Доза, мг/кг; x/n					
	2 820	3 160	3 550	3 980	4 470	5 000
ЕС-1	0/3	0/3	0/3	1/3	1/3	2/3
ЕС-2	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3	2/3
СЕПК	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	2/3
СЕВ	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	2/3

П р и м і т к а: n – кількість тварин у кожній групі; x – кількість тварин, що загинули.

Висновки

1. У результаті вивчення фітохімічного складу екстрактів із плодів сливи було виявлено сума фенольних сполук, вміст нейтральних цукрів, антоціанів, флавоноїдів, амінокислот гідроксикоричних та органічних кислот. Ідентифіковані біологічно активні сполуки досліджуваних екстрактів визначають перспективні напрями подальшого вивчення їх фармакологічних властивостей.

2. Згідно з результатами токсикологічних досліджень, екстракти ЕС-1, ЕС-2, СЕПК та СЕВ із плодів сливи домашньої мають низьку токсичність за межами 15 000 мг/кг за перорального застосування та 3 000 мг/кг – за внутрішньоочеревиного застосування на мишах та щурах, що дає змогу віднести їх до IV класу токсичності «відносно нешкідливі речовини» за класифікацією К. К. Сидорова. LD_{50} екстрактів із плодів сливи домашньої для перорального введення не вдалося визначити. LD_{50} досліджуваних екстрактів для мишей та щурів за внутрішньоочеревиного введення становили більше 3 000 мг/кг.

Список використаної літератури

1. Aiello E., Russo R., Cristiano C., Calignano A. The safety assessment of herbals with a new and ethical approach // Nat. Prod. Res. – 2018. – V. 32. – P. 1838–1848. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1402316>
2. Klein-Junior L. C., R de Souza M., Viaene J. et al. Quality Control of Herbal Medicines: From Traditional Techniques to State-of-the-art Approaches // Planta Med. – 2021. – V. 87, N 12–13. – P. 964–988. <https://doi.org/10.1055/a-1529-8339>
3. Roytman M. M., Poerzgen P., Navarro V. Botanicals and Hepatotoxicity // Clin. Pharmacol. Ther. – 2018. – V. 104, N 3. – P. 458–469. <https://doi.org/10.1002/cpt.1097>
4. Youssef F. S., Ashour M. L., El-Beshbishy H. A. et al. Pinoresinol-4-O- β -D-glucopyranoside: a lignan from prunes (*Prunus domestica*) attenuates oxidative stress, hyperglycaemia and hepatic toxicity *in vitro* and *in vivo* // J. Pharm. Pharmacol. – 2020. – V. 72, N 12. – P. 1830–1839. <https://doi.org/10.1111/jphp.13358>
5. Mocan A., Diuzheva A., Carradori S. et al. Development of novel techniques to extract phenolic compounds from Romanian cultivars of *Prunus domestica* L. and their biological properties // Food Chem. Toxicol. – 2018. – N 119. – P. 189–198. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.04.045>
6. Navarro-Hoyos M., Arnáez-Serrano E., Quesada-Mora S. et al. Polyphenolic QTOF-ESI MS Characterization and the Antioxidant and Cytotoxic Activities of *Prunus domestica* Commercial Cultivars from Costa Rica // Molecules. – 2021. – V. 26, N 21. – P. 6493. <https://doi.org/10.3390/molecules26216493>
7. Bose M., Kamra M., Mullick R. et al. Identification of a flavonoid isolated from plum (*Prunus domestica*) as a potent inhibitor of Hepatitis C virus entry // Sci. Rep. – 2017. – V. 7, N 1. – P. 3965. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04358-5>
8. Tomić J., Štampar F., Glišić I. et al. Phytochemical assessment of plum (*Prunus domestica* L.) cultivars selected in Serbia // Food Chem. – 2019. – N 299. – P. 125–113. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125113>
9. Lara M. V., Bonghi C., Famiani F. et al. Stone Fruit as Biofactories of Phytochemicals With Potential Roles in Human Nutrition and Health // Front. Plant Sci. – 2020. – N 11. – P. 562252. <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.562252>
10. Cui-Cui Jiang, Zhi-Zhen Fang, Dan-Rong Zhou et al. Changes in secondary metabolites, organic acids and soluble sugars during the development of plum fruit cv. 'Furongli' (*Prunus salicina* Lindl.) // J. Sci. Food Agric. – 2019. – V. 99, N 3. – P. 1010–1019. <https://doi.org/10.1002/jsfa.9265>
11. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. – Харків: PIPEG, 2001. – 556 с.
12. Lenchyk L. V. Determination of Content of Flavonoids, Hydroxycinnamic acids and Volatile compounds in Plum leaves // ІПАРВС. – 2016. – V. 5, N 2. – P. 131–136.
13. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Харків: Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2015. – Т. 1. – 1128 с.
14. Гордей К. Р., Гонтова Т. М. Дослідження складу жирних та органічних кислот трави маруни дівчої (*Tanacetum parthenium* (L.) Schultz bip.) // Фармац. журн. – 2020. – Т. 75, № 5. – С. 61–67. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.20.07>
15. Пастушенко Т. В., Маруший П. Б., Жуков А. А. Экспресс-метод определения среднесмертельных доз химических веществ // Гигиена и санитария. – 1985. – № 6. – С. 46–49.
16. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения. Токсикология новых химических веществ. – М.: Медицина, 1973. – Вып. 13. – С. 47–57.

References

1. Aiello E., Russo R., Cristiano C., Calignano A. The safety assessment of herbals with a new and ethical approach // Nat. Prod. Res. – 2018. – V. 32. – P. 1838–1848. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1402316>
2. Klein-Junior L. C., R de Souza M., Viaene J. et al. Quality Control of Herbal Medicines: From Traditional Techniques to State-of-the-art Approaches // Planta Med. – 2021. – V. 87, N 12–13. – P. 964–988. <https://doi.org/10.1055/a-1529-8339>
3. Roytman M. M., Poerzgen P., Navarro V. Botanicals and Hepatotoxicity // Clin. Pharmacol. Ther. – 2018. – V. 104, N 3. – P. 458–469. <https://doi.org/10.1002/cpt.1097>
4. Youssef F. S., Ashour M. L., El-Beshbishy H. A. et al. Pinoresinol-4-O- β -D-glucopyranoside: a lignan from prunes (*Prunus domestica*) attenuates oxidative stress, hyperglycaemia and hepatic toxicity *in vitro* and *in vivo* // J. Pharm. Pharmacol. – 2020. – V. 72, N 12. – P. 1830–1839. <https://doi.org/10.1111/jphp.13358>
5. Mocan A., Diuzheva A., Carradori S. et al. Development of novel techniques to extract phenolic compounds from Romanian cultivars of *Prunus domestica* L. and their biological properties // Food Chem. Toxicol. – 2018. – N 119. – P. 189–198. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.04.045>
6. Navarro-Hoyos M., Arnáez-Serrano E., Quesada-Mora S. et al. Polyphenolic QTOF-ESI MS Characterization and the Antioxidant and Cytotoxic Activities of *Prunus domestica* Commercial Cultivars from Costa Rica // Molecules. – 2021. – V. 26, N 21. – P. 6493. <https://doi.org/10.3390/molecules26216493>
7. Bose M., Kamra M., Mullick R. et al. Identification of a flavonoid isolated from plum (*Prunus domestica*) as a potent inhibitor of Hepatitis C virus entry // Sci. Rep. – 2017. – V. 7, N 1. – P. 3965. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04358-5>
8. Tomić J., Štampar F., Glišić I. et al. Phytochemical assessment of plum (*Prunus domestica* L.) cultivars selected in Serbia // Food Chem. – 2019. – N 299. – P. 125–113. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125113>
9. Lara M. V., Bonghi C., Famiani F. et al. Stone Fruit as Biofactories of Phytochemicals With Potential Roles in Human Nutrition and Health // Front. Plant Sci. – 2020. – N 11. – P. 562252. <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.562252>
10. Cui-Cui Jiang, Zhi-Zhen Fang, Dan-Rong Zhou et al. Changes in secondary metabolites, organic acids and soluble sugars during the development of plum fruit cv. 'Furongli' (*Prunus salicina* Lindl.) // J. Sci. Food Agric. – 2019. – V. 99, N 3. – P. 1010–1019. <https://doi.org/10.1002/jsfa.9265>
11. Derzhavna farmakopeya Ukrainy / DP «Naukovo-ekspertnyj farmakopejnyj centr». 1-e vy'd. – Xarkiv: RIREG, 2001. – 556 s.
12. Lenchyk L. V. Determination of Content of Flavonoids, Hydroxycinnamic acids and Volatile compounds in Plum leaves // IJAPBC. – 2016. – V. 5, N 2. – P. 131–136.
13. Derzhavna farmakopeya Ukrainy / DP «Ukrayins'kyj naukovy'j farmakopejnyj centr yakosti likars'ky'x zasobiv». 2-e vy'd. – Xarkiv: Ukrayins'kyj naukovy'j farmakopejnyj centr yakosti likars'ky'x zasobiv, 2015. – T. 1. – 1128 s.
14. Hordiei K. R., Hontova T. M. Doslidzhennia skladu zhyrnykh ta orhanichnykh kyslot travy maruny divochoi (*Tanacetum parthenium* (L.) Schultz bip.) // Farmats. zhurn. – 2020. – T. 75, № 5. – S. 61–67. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.20.07>
15. Pastushenko T. V., Marushij P. B., Zhukov A. A. Ekspres-metod opredeleniya srednesmertel'nyh doz himicheski h veshchestv // Gigiena i sanitariya. – 1985. – № 6. – S. 46–49.
16. Sidorov K. K. O klassifikacii toksichnosti yadov pri parenteral'nyh sposobah vvedeniya. Toksikologiya novykh himicheskikh veshchestv. – M.: Medicina, 1973. – Vyp. 13. – S. 47–57.

Надійшла до редакції 3 січня 2022 р.

Прийнято до друку 18 січня 2022 р.

I. В. Сенюк (<http://orcid.org/0000-0003-3819-7331>),
В. М. Кравченко (<http://orcid.org/0000-0001-6335-2490>),
Бенафа Ібрахім Амін (<https://orcid.org/0000-0003-3279-694X>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ФІТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ЕКСТРАКТІВ ІЗ ПЛОДІВ СЛИВИ ДОМАШНЬОЇ

Ключові слова: плоди сливи домашньої, фітохімічний склад, гостра токсичність, середньолетальна доза А Н О Т А Ц І Я

Підвищений попит на сучасні фітопрепарати, продиктований широким застосуванням їх у комплексному лікуванні різних захворювань, наявністю низької токсичності та фармакоекономічної складової. Фітохімічний аналіз лікарських рослин розкриває не тільки їх потенційні терапевтичні ефекти, а й припускає їх токсикологічні властивості. У зазначеному контексті нашу увагу привернула слива домашня (*Prunus domestica*), яка широко розповсюджена на території нашої країни та достатньо відома своїми лікувальними властивостями і застосуванням у народній медицині.

Метою роботи стало дослідження фітохімічного складу екстрактів, одержаних із плодів сливи домашньої та вивчення їх токсичних властивостей.

Фітохімічний аналіз екстрактів, одержаних із плодів сливи домашньої, здійснювали за оригінальною методикою вилучення біологічно-активних сполук, використовуючи інструментальні методи дослідження за допомогою сучасного лабораторного аналітичного обладнання.

Дослідження безпечності чотирьох екстрактів сливи домашньої (рідкі ЕС-1, ЕС-2 та сухі СЕПК, СЕВ) із розрахунком середньоletalних доз було виконано на мишах та щурах за одноразового внутрішньошлункового й внутрішньоочеревинного шляхів введення за методом Т. В. Пастушенко. Ступінь токсичності визначали за класифікацією К. К. Сидорова.

Фітохімічне дослідження екстрактів із плодів сливи домашньої надало інформацію щодо наявності у їхньому хімічному складі флавоноїдів, суми фенольних сполук, антоціанів, нейтральних цукрів, амінокислот, органічних та гідроксикоричних кислот. Виявлено більш високий вміст суми фенольних сполук у водному (ЕС-1) та спиртовому (ЕС-2) екстрактах, а також наявність нейтральних цукрів як продуктів гідролізу гомополісахаридів (екстракт СЕВ) та гетерополісахаридів (екстракт СЕПК).

У результаті експериментальних досліджень було доведено, що екстракти ЕС-1, ЕС-2, СЕПК та СЕВ мали низьку токсичність за межами 15 000 мг/кг за перорального застосування та 3 000 мг/кг – за внутрішньоочеревинного застосування. Визначено LD_{50} досліджуваних екстрактів для мишей та щурів за внутрішньоочеревинного введення, які становили понад 3 000 мг/кг.

Досліджено хімічний склад біологічно активних сполук екстрактів, одержаних із плодів сливи домашньої, що надає перспективні напрями подальшого вивчення їх фармакологічних властивостей.

Аналіз експериментальних даних із вивчення гострої токсичності досліджуваних екстрактів показав, що вони належать до IV класу токсичності «відносно нешкідливі речовини» згідно з класифікацією К. К. Сидорова. LD_{50} екстрактів із плодів сливи домашньої для перорального введення не вдалося визначити, а LD_{50} досліджуваних екстрактів для мишей та щурів за внутрішньоочеревинного введення становили більше 3 000 мг/кг.

И. В. Сенюк (<http://orcid.org/0000-0003-3819-7331>),
В. Н. Кравченко (<http://orcid.org/0000-0001-6335-2490>),
Бенарафа Ибрахим Амин (<https://orcid.org/0000-0003-3279-694X>)

Національний фармацевтичний університет, г. Харків

ФИТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ЭКСТРАКТОВ ИЗ ПЛОДОВ СЛИВЫ ДОМАШНЕЙ

Ключевые слова: плоды сливы домашней, фитохимический состав, острая токсичность, среднеталетальная доза

АННОТАЦИЯ

Повышенный спрос на современные фитопрепараты продиктован широким применением их в комплексном лечении различных заболеваний, наличием низкой токсичности и фармакоэкономической составляющей. Фитохимический анализ лекарственных растений раскрывает не только потенциальные терапевтические эффекты, но и предполагает их токсикологические свойства. В указанном контексте наше внимание привлекла слива домашняя (*Prunus domestica*), широко распространенная на территории нашей страны и достаточно известная своими лечебными свойствами и применением в народной медицине.

Целью работы явилось исследование фитохимического состава экстрактов, полученных из плодов сливы домашней, и изучение их токсических свойств.

Фитохимический анализ экстрактов, полученных из плодов сливы домашней, осуществляли по оригинальной методике извлечения биологически-активных соединений, используя инструментальные методы исследования с помощью современного лабораторного аналитического оборудования.

Исследования безопасности четырех экстрактов сливы домашней (жидкие ЭС-1, ЭС-2 и сухие СЭПК, СЭВ) с расчетом среднеталетальных доз были выполнены на мышах и крысах при одноразовом внутрижелудочном и внутрибрюшинном путях введения по методу Т. В. Пастушенко. Степень токсичности определяли по классификации К. К. Сидорова.

Фитохимическое исследование экстрактов из плодов сливы домашней предоставило информацию о наличии в их химическом составе флавоноидов, суммы фенольных соединений, антоцианов, нейтральных сахаров, аминокислот, органических и гидроксикоричных кислот. Выведено более высокое содержание суммы фенольных соединений в водном (ЭС-1) и спиртовом экстрактах (ЭС-2), а также присутствие нейтральных сахаров как продуктов гидролиза гомополісахаридов (екстракт СЭВ) и гетерополісахаридов (екстракт СЭПК).

В результате экспериментальных исследований было доказано, что экстракты ЭС-1, ЭС-2, СЭПК и СЭВ имели низкую токсичность за пределами 15 000 мг/кг при пероральном применении и 3 000 мг/кг при внутрибрюшинном применении. Определены LD_{50} исследуемых экстрактов для мышей и крыс при внутрибрюшинном введении, которые составляли более 3 000 мг/кг.

Исследован химический состав биологически активных соединений экстрактов, полученных из плодов сливы домашней, что определяет перспективные направления дальнейшего изучения их фармакологических свойств.

Анализ экспериментальных данных по изучению острой токсичности исследуемых экстрактов показал, что они относятся к IV классу токсичности «относительно безвредные вещества» согласно классификации К. К. Сидорова. LD_{50} экстрактов из плодов домашней сливы для перорального введения не удалось определить, а LD_{50} исследуемых экстрактов для мышей и крыс при внутрибрюшинном введении составляли более 3 000 мг/кг.

I. V. Seniuk (<http://orcid.org/0000-0003-3819-7331>),
V. M. Kravchenko (<http://orcid.org/0000-0001-6335-2490>),
Benarafa Ibrahim Amin (<https://orcid.org/0000-0003-3279-694X>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

THE STUDY OF ACUTE TOXICITY OF EXTRACTS FROM FRUIT *PRUNUS DOMESTICA*

Key words: fruit of the *Prunus domestica*, phytochemical composition, acute toxicity, medium lethal dose

ABSTRACT

The increased demand for modern phytopreparations is dictated by their wide application in the complex treatment of various diseases, the presence of low toxicity and the pharmaco-economic component. Phytochemical analysis of medicinal plants reveals not only potential therapeutic effects, but also assumes their toxicological properties. In this context, the *Prunus domestica*, widely spread on the territory of our country and well known for its medicinal properties and applications in folk medicine, has attracted our attention.

The aim of the work was to investigate the phytochemical composition of extracts obtained from fruit *Prunus domestica* and to study their toxic properties.

Phytochemical analysis of the extracts obtained from fruits *Prunus domestica* was carried out according to the original method of extracting biologically active compounds, using instrumental research methods using modern laboratory analytical equipment.

Studies of the safety of four extracts from *Prunus domestica* (liquid EC-1, EC-2 and dry CEPC, CEV) with the calculation of median lethal doses were carried out on mice and rats with the single intragastric and intraperitoneal routes of administration according to the method of T. V. Pastushenko. The degree of toxicity was determined according to the classification of K. K. Sidorov.

Phytochemical study of extracts from fruit *Prunus domestica* provided information on the presence in their chemical composition of flavonoids, the sum of phenolic compounds, anthocyanins, neutral sugars, amino acids, organic and hydroxycinnamic acids. A higher content of the sum of phenolic compounds in the aqueous (EC-1) and alcoholic extracts (EC-2) as well as the presence of neutral sugars as products of hydrolysis of homopolysaccharides (CEV extract) and heteropolysaccharides (CEPC extract).

Experimental studies proved that EC-1, EC-2, CEPC and SEV extracts had low toxicity beyond 15 000 mg/kg when administered orally and 3 000 mg/kg when administered intraperitoneally. The LD₅₀ of the studied extracts of mice and rats after intraperitoneal injection was determined, which was more than 3 000 mg/kg.

The chemical composition of biologically active compounds of extracts from the fruit *Prunus domestica*, which provides promising directions for further study of their pharmacological properties, has been investigated.

Analysis of experimental data on acute toxicity of the studied extracts showed that they belong to the IV class of toxicity "relatively harmless substances", according to K. K. Sidorov classification. The LD₅₀ of extracts from the fruit *Prunus domestica* for oral administration could not be determined, and the LD₅₀ of the studied extracts for mice and rats after intraperitoneal administration was more than 3 000 mg/kg.

Електронна адреса для листування з авторами: citochrom@gmail.com

(Сенюк І. В.)