

С. М. Марчишин, Т. Я. Ярошенко, І. І. Мілян, С. С. Наконечна
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ТРАВИ ВЕРОНІКИ ЛІКАРСЬКОЇ

Статтю присвячено вивченню гострої токсичності та протизапальної активності сухого екстракту трави вероніки лікарської. Встановлено, що досліджуваний екстракт належить до практично нетоксичних речовин (V клас токсичності за класифікацією К. К. Сидорова з урахуванням шляху введення). Згідно з одержаними результатами, сухий екстракт трави вероніки лікарської на моделі карагенінового набряку показав найбільш виразну антиексудативну активність при застосуванні в дозі 150 мг/кг, незначно поступаючись препарату порівняння – диклофенаку натрію.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **сухий екстракт, вероніка лікарська, гостра токсичність, протизапальна дія.**

ВСТУП. Вероніка лікарська – цінна лікарська рослина родини Ранникові (Scrophulariaceae), яку здавна використовують у народній медицині як протизапальний, знеболювальний, протисудомний, антитоксичний, фунгіцидний, кровоочисний, відхаркувальний, депуративний, кровоспинний і ранозагоювальний засіб [4]. У народній медицині траву вероніки вживають всередину і зовнішньо: всередину – у вигляді чаю при простудних захворюваннях, астмі та хворобах сечостатевої системи, зовнішньо – для ванн, особливо при хворобах шкіри, прищав, висипах, нагноєннях і корості у дітей. Квітки рослини застосовують у гомеопатії, при бронхітах, циститах, хронічних виразках і ранах [2].

Фітохімічний склад трави вероніки лікарської дозволяє передбачити наявність у даної рослини протизапальної активності. Попередні дослідження показали, що рослина містить флавоноїди, гідроксикоричні кислоти, фенольні сполуки, значну кількість дубильних речовин, ефірні олії [1, 3, 5, 7–10]. Це також підтверджують дані літератури щодо використання рослин роду Вероніка при захворюваннях органів дихання, запаленні сечового міхура і нирок, хворобах шлунково-кишкового тракту, захворюваннях шкіри, ранах та опіках [6, 12].

Вищенаведене обґрунтовує доцільність вивчення протизапальної дії сухого екстракту трави вероніки лікарської.

Метою даного дослідження було вивчити гостру токсичність та протизапальну активність сухого екстракту вероніки лікарської.

© С. М. Марчишин, Т. Я. Ярошенко, І. І. Мілян, С. С. Наконечна, 2015.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Об'єктом дослідження був сухий екстракт трави вероніки лікарської (*Veronica officinalis*).

Вивчення гострої токсичності є обов'язковим етапом дослідження нових лікарських засобів, яке дозволяє оцінити небезпечність речовин для здоров'я за умов короткотривалої дії та визначити клас токсичності й широту терапевтичної дії. Тому на першому етапі дослідження було вивчено гостру токсичність екстракту вероніки.

Гостру токсичність сухого екстракту трави вероніки вивчали на щурах обох статей при одному шляху введення – внутрішньошлунковому, що передбачається для застосування у клінічній практиці [5].

Дослідження було проведено на 24 білих безпородних щурах-самцях та самках масою 190–220 г. Перед дослідженням їх поділили на групи (по 6 тварин у кожній).

За 24 год до введення препаратів щурів позбавляли їжі. Суспензію сухого екстракту трави вероніки вводили внутрішньошлунково натще, після чого тварин утримували ще 4 год без їжі з вільним доступом до води.

При виборі дози під час вивчення гострої токсичності за умов внутрішньошлункового введення лімітуючим стало введення максимальної дози IV класу токсичності – 5000 мг/кг відповідно до методичних рекомендацій (О. В. Стефанов, 2001).

Термін спостереження за тваринами при вивченні гострої токсичності, згідно з методичними рекомендаціями, склав 2 тижні. Реєстрували прояви порушень фізіологічного стану щурів, виживаність, динаміку маси тіла.

Після закінчення терміну спостереження тварин знеживлювали шляхом декапітації, проводили розтин та макроскопічне дослідження внутрішніх органів, розраховували коефіцієнти їх маси.

З метою оцінки протизапальної активності вивчали антиексудативну активність на моделі карагенінового набряку стопи в щурів [5]. Дослідження було проведено на 30 білих безпородних щурах-самках масою 180–200 г. Перед дослідженням їх поділили на групи (по 6 тварин у кожній). Запалення викликали шляхом субплантарного введення 1 % розчину карагеніну. Досліджуваний зразок вводили попередньо в дозах 25, 50, 100 та 150 мг/кг у профілактичному режимі протягом 3 діб, останнє введення на 4 добу здійснювали за 1 год до введення флогогену і спостерігали за розвитком набряку протягом 5 год.

Ефективність застосування оцінювали за пригніченням розвитку набряку лапи в динаміці порівняно з тваринами групи позитивного контролю та дією препарату порівняння – диклофенаку натрію у дозі 8 мг/кг. Препарат порівняння та його дози обирали згідно з методичними рекомендаціями [3].

Для інтегральної оцінки ефективності застосування досліджуваного зразка при даній патології використовували показник антиексудативної активності (АА). Розрахунок АА проводили за формулою:

$$AA = ((\Delta V_k - \Delta V_d) / \Delta V_k) \times 100 \%,$$

де АА – антиексудативна активність у відсотках;

ΔV_d і ΔV_k – різниця між об'ємом набряклої та ненабряклої стоп у досліді й контролі відповідно.

Отримані експериментальні дані статистично обробляли методом варіаційної статистики на рівні значущості $p < 0,05$ (вираховували середнє арифметичне та його стандартну похибку).

Таблиця 1 – Результати дослідження гострої токсичності сухого екстракту трави вероніки при внутрішньошлунковому шляху введення

Шлях введення препарату	Вид тварин	Стать	Доза, мг/кг	Загибель тварин/ тварини, які вижили
Внутрішньошлунковий	щури	самці	5000	0/6
		самки	5000	0/6

Таблиця 2 – Динаміка маси тіла щурів під час вивчення гострої токсичності сухого екстракту трави вероніки при внутрішньошлунковому шляху введення ($M \pm m$, $n=6$)

№ групи	Експериментальна група	Маса тварин, г			
		вихідні дані	3 дні	7 днів	14 днів
Самці					
1	Інтактний контроль	193±4	201±5	206±5	215±7
2	Екстракт вероніки	196±2	199±4	207±4	215±6
Самки					
3	Інтактний контроль	191±3	196±4	203±5	210±6
4	Екстракт вероніки	193±6	198±6	209±5	217±8

Статистичні висновки при порівнянні рядів експериментальних даних отримували на основі однофакторного дисперсійного аналізу, критеріїв Стьюдента, Ньюмена–Кейлса [11].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Після внутрішньошлункового введення препарату в дозі 5000 мг/кг ознак інтоксикації у щурів не спостерігали: тварини були охайними, активними, мали задовільний апетит, реагували на звукові та світлові подразники, процеси сечовиділення і дефекації були в нормі, порушення дихання та судом не відзначали. Рефлекторна збудливість у всіх тварин була збережена.

При спостереженні за тваринами протягом 2 тижнів не було встановлено загибелі в жодній з експериментальних груп (табл. 1). Порівняння поведінки щурів, споживання води та їжі піддослідними й інтактними тваринами показало відсутність відмінностей.

Спостереження за динамікою маси тіла щурів показало відсутність відмінностей при порівнянні з групою інтактного контролю, тварини обох груп рівномірно набирали масу (табл. 2).

Розтин та макроскопічне дослідження внутрішніх органів щурів проводили через 14 діб після початку експерименту. За розміром, кольором, консистенцією, а також розташуванням внутрішні органи тварин контрольної та дослідної груп не виходили за межі фізіологічної норми і не відрізнялися між собою.

Після розрахунку коефіцієнтів маси внутрішніх органів було встановлено, що даний показник не відрізнявся у тварин обох статей інтактного контролю та дослідної групи (табл. 3, 4).

Отже, результати вивчення гострої токсичності сухого екстракту трави вероніки лікарської свідчать про відсутність будь-яких токсичних проявів при внутрішньошлунковому введенні в дозі 5000 мг/кг щурам-самцям та самкам.

Таблиця 3 – Коефіцієнти маси внутрішніх органів білих нелінійних щурів-самців після внутрішньошлункового введення сухого екстракту трави вероніки ($M \pm m$)

Коефіцієнти маси органів, г/100 г	Експериментальна група	
	інтактний контроль (n=6)	екстракт вероніки (n=6)
Печінка	3,68±0,18	3,67±0,13
Права нирка	0,364±0,008	0,349±0,004
Ліва нирка	0,356±0,004	0,363±0,003
Серце	0,359±0,005	0,371±0,010
Легені	0,457±0,022	0,430±0,008
Селезінка	0,483±0,026	0,488±0,027
Надниркові залози	0,027±0,002	0,026±0,002
Тимус	0,141±0,024	0,145±0,009
Правий сім'яник	0,725±0,025	0,721±0,033
Лівий сім'яник	0,719±0,017	0,721±0,023

Примітки. Тут і в наступній таблиці:

1. Статистичне порівняння вибірок щодо показників групи інтактного контролю ($p < 0,05$) за допомогою критерію Стьюдента.
2. n – кількість тварин у групі.

Таблиця 4 – Коефіцієнти маси внутрішніх органів білих нелінійних щурів-самок після внутрішньошлункового введення сухого екстракту трави вероніки ($M \pm m$)

Коефіцієнти маси органів, г/100 г	Експериментальна група	
	інтактний контроль (n=6)	екстракт вероніки (n=6)
Печінка	3,76±0,16	3,78±0,14
Права нирка	0,338±0,018	0,328±0,008
Ліва нирка	0,326±0,011	0,337±0,011
Серце	0,353±0,016	0,359±0,014
Легені	0,798±0,043	0,776±0,057
Селезінка	0,435±0,048	0,454±0,054
Надниркові залози	0,029±0,003	0,029±0,001
Тимус	0,151±0,015	0,158±0,015

Результати вивчення фармакологічної активності.

З метою оцінки протизапальної дії вивчали антиексудативну активність на моделі карагенінового запалення. Модель карагенінового набряку є класичною для вивчення протизапальних властивостей лікарських препаратів, які широко використовують в експериментальній фармакології.

Після профілактичного застосування досліджуваного зразка в дозах 25, 50, 100, 150 мг/кг протягом 3 діб на 4 добу моделювали патологію динаміки розвитку набряку. Результати дослідження наведено в таблиці 5.

Динаміка розвитку виразного набряку у тварин групи позитивного контролю демонструвала виразність патологічного процесу.

Застосування досліджуваного зразка в дозах 25, 50, 100 мг/кг приводило до статистично значущого пригнічення розвитку ексудативного запалення з 2 до 5 год спостереження, але за виразністю антиексудативної активності зразок у даних дозах поступався диклофенаку натрію. Використання досліджуваного зразка в дозі 150 мг/кг та препарату порівняння – диклофенаку натрію у дозі 8 мг/кг зумовлювало більш виразне пригнічення розвитку ексудативного

запалення з 1 до 5 год досліджу. На першу годину досліджу за антиексудативною активністю досліджуваній зразок у дозі 150 мг/кг не поступався препарату порівняння. При подальшому спостереженні активність у даній групі дещо поступалась активності препарату порівняння, але була більшою, ніж у групах з меншими дозами.

Таким чином, у результаті проведених доклінічних досліджень встановлено протизапальну дію сухого екстракту трави вероніки лікарської за впливом на першу стадію запального процесу – ексудацію. Найбільш виразною активність була при застосуванні дози 150 мг/кг.

ВИСНОВКИ. 1. Комплекс проведених досліджень з вивчення гострої токсичності сухого екстракту трави вероніки лікарської на щурах обох статей дозволив встановити відсутність токсичної дії препарату при внутрішньошлунковому шляху введення ($LD_{50} > 5000$ мг/кг). Згідно з класифікацією речовин за токсичністю, сухий екстракт трави вероніки лікарської належить до V класу токсичності речовин – практично нетоксичні речовини при внутрішньошлунковому введенні [13].

2. Оцінка антиексудативної активності на моделі карагенінового набряку стопи в щурів

Таблиця 5 – Антиексудативна активність сухого екстракту трави вероніки на моделі запалення стопи у щурів, викликаного карагеніном (n=6)

Умова досліджу		Динаміка розвитку запалення, год					Середня активність, %
		1	2	3	4	5	
Позитивний контроль	ΔV	12,5±0,5	22,2±1,9	28,0±1,7	29,8±1,4	33,7±1,3	100
Сухий екстракт трави вероніки, 25 мг/кг	ΔV	10,0±1,2	17,0±1,0*/**	20,8±1,5*/**	23,5±1,2*/**	25,3±1,7*/**	23
	Активність, %	20	23	26	21	25	
Сухий екстракт трави вероніки, 50 мг/кг	ΔV	12,2±0,2	17,5±0,9*/**	21,3±0,9*/**	26,8±1,9**	28,0±1,8*/**	15
	Активність, %	2,7	21	24	10	17	
Сухий екстракт трави вероніки, 100 мг/кг	ΔV	9,5±1,1	15,7±0,4*/**	19,3±0,6*/**	23,2±1,2*/**	25,8±1,3*/**	26
	Активність, %	24	29	31	22	23	
Сухий екстракт трави вероніки, 150 мг/кг	ΔV	7,0±1,1*	13,7±0,8*/**	15,0±1,4*/**	18,5±1,4*/**	20,7±1,1*/**	41
	Активність, %	44	38	46	38	39	
Диклофенак натрію, 8 мг/кг	ΔV	7,3±0,8*	8,3±1,4*	9,2±0,9*	12,0±1,8*	16,2±1,2*	56
	Активність, %	41	62	67	60	52	

Примітки:

1. ΔV – різниця між об'ємом набряклої та ненабряклої лап.
2. * – відмінності статистично значуще відрізняються при порівнянні з групою позитивного контролю за допомогою критерію Ньюмена–Кейлса ($p < 0,05$).
3. ** – відмінності статистично значуще відрізняються при порівнянні з групою тварин, які отримували препарат порівняння ($p < 0,05$) за допомогою критерію Ньюмена–Кейлса.
4. n – кількість тварин у групі.

показала найбільш виразну ефективність при застосуванні сухого екстракту трави вероніки лікарської у дозі 150 мг/кг, що незначно посту-

пався препарату порівняння – диклофенаку натрію. Менші дози були менш ефективними, поступаючись референт-препарату в 2 рази.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бугай І. І. Дослідження ефірних олій у траві вероніки лежачої / І. І. Бугай, І. М. Потішний // XVI Міжнар. мед. конгр. студентів і молодих вчених (Тернопіль, 23–25 квіт. 2012 р.). – Тернопіль : ТДМУ, 2012. – С. 255.
2. Фітотерапія хвороб дитячого віку / [М. О. Габа-рець, В. Г. Западнюк, А. В. Захарія та ін.]. – Тернопіль : ТДМУ, 2008. – 408 с.
3. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби / [С. М. Дроговоз, І. А. Зупанець, М. А. Мохорт та ін.] // Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – С. 292–306.
4. Травник. Лучшие рецепты народной медицины / М. А. Изотова, Т. Ф. Плотникова, Ю. И. Кирова, Н. А. Сарафанова. – М. : Эксмо, 2009. – 896 с.
5. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів / В. М. Коваленко, О. В. Стефанов, Ю. М. Максимов, І. М. Трахтенберг // Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – С. 74–97.
6. Кьосев П. А. Полный справочник лекарственных растений / П. А. Кьосев. – М. : ЭКСМО-Пресс, 2001. – 992 с.
7. Мілян І. І. Визначення вмісту гідроксикоричних кислот у траві *Veronica prostrata* L. / І. І. Мілян // Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин : матеріали I Міжнар. наук.-практ. internet-конф. (Харків, 20–21 берез., 2014 р.). – Харків : Вид-во НФаУ, 2014. – С. 116.
8. Мілян І. І. Визначення вмісту фенольних сполук у траві вероніки лежачої методом ВЕРХ / І. І. Мілян, С. М. Марчишин // Мед. хімія. – 2014. – 16, № 3 (60). – С. 133.
9. Мілян І. І. Визначення вмісту флавоноїдів у траві вероніки двійчастої методом ВЕРХ / І. І. Мілян //

XVIII Міжнар. мед. конгр. студентів і молодих вчених (Тернопіль, 28–30 квіт. 2014 р.). – Тернопіль : ТДМУ, 2014. – С. 265.

10. Мілян І. І. Вміст окиснюваних фенолів у траві вероники лежачої / І. І. Мілян // XVII Міжнар. мед. конгр. студентів і молодих вчених (Тернопіль, 22–24 квіт. 2013 р.). – Тернопіль : ТДМУ, 2013. – С. 317.

11. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов // Ру-

ководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М. : Ремедиум, 2000. – С. 349–354.

12. Перегінська М. Липневе полювання за травами / М. Перегінська // Пенсія. – 2008. – № 7 (57). – С. 54.

13. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К. К. Сидоров // Токсикология новых промышленных химических веществ. – М., 1973. – Вып. 13. – С. 47–57.

С. М. Марчишин, Т. Я. Ярошенко, І. І. Мілян, С. С. Наконечная
ТЕРНОПОЛЬСЬКИЙ ГОСУДАРСТВЕННИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ТРАВЫ ВЕРОНИКИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

Резюме

Статья посвящена изучению острой токсичности и противовоспалительной активности сухого экстракта травы вероники лекарственной. Установлено, что исследуемый экстракт относится к практически нетоксичным веществам (V класс токсичности по классификации К. К. Сидорова с учетом пути введения). Согласно полученным результатам, сухой экстракт травы вероники лекарственной на модели каррагенинового отека показал наиболее выразительную антиэкссудативную активность при применении в дозе 150 мг/кг, незначительно уступая препарату сравнения – диклофенаку натрия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сухой экстракт, вероника лекарственная, острая токсичность, противовоспалительное действие.

S. M. Marchyshyn, T. Ya. Yaroshenko, I. I. Milian, S. S. Nakonechna
I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

STUDY OF ACUTE TOXICITY AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF DRY EXTRACT OF VERONICA OFFICINALIS

Summary

The article is devoted to the research of an acute toxicity and anti-inflammatory activity of dry extract of veronica officinalis. It has been found that the studied extract relating to practically non-toxic substances (V class of toxicity according to common classification of toxicity by K. K. Sydorov considering route of administration). According to the results dry extract of veronica officinalis grass under the conditions of caragenin edema showed the most expressive antiexudative activity using 150 mg/kg, slightly behind drug of comparison diclofenac sodium.

KEY WORDS: dry extract, Veronica officinalis, acute toxicity, anti-inflammatory.

Отримано 20.10.15

Адреса для листування: І. І. Мілян, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.