



Т. В. Опрошанська

Вивчення гострої токсичності настойки кореня лопуха великого

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: корінь, лопух великий, настойка, гостра токсичність.

Корінь лопуха великого широко використовують у науковій медицині як засіб сечо-, жовчогінний, жарознижувальний, протизапальний, антибактеріальний, антифунгальний, десенсибілізуючий, імуностимулюючий, антиоксидантний і такий, що покращує обмінні процеси в організмі. З метою вивчення гострої токсичності настойки кореня лопуха великого (екстрагент 40% спирт етиловий) при одноразовому внутрішньошлунковому введенні у дозах 5 мл/кг, 15 мл/кг та 20 мл/кг використали 84 білих беспородних щурів і 84 мишей обох статей (14 груп по 6 тварин). Середню летальну дозу визначали за методом Кербера. Встановили, що настойка кореня лопуха великого за токсикологічною класифікацією речовин належить до VI класу токсичності (відносно нешкідливі речовини). Це свідчить про перспективність дослідження настойки кореня лопуха великого.

Изучение острой токсичности настойки корня лопуха большого

Т. В. Опрошанская

Корень лопуха большого широко используется в научной медицине как моче-, желчегонное, жаропонижающее, противовоспалительное, антибактериальное, антифунгальное, десенсибилизирующее, иммуностимулирующее антиоксидантное и улучшающее обменные процессы в организме средство. Для изучения острой токсичности настойки корня лопуха большого (экстрагент 40% спирт этиловый) при одноразовом внутривенном введении в дозах 5 мл/кг, 15 мл/кг и 20 мл/кг использованы 84 белые беспородные крысы и 84 мыши обоих полов (14 групп по 6 животных). Среднюю летальную дозу определяли с помощью метода Кербера. Установлено, что настойка корня лопуха большого согласно токсикологической классификации веществ относится к VI классу токсичности (относительно нетоксические вещества). Это свидетельствует о перспективности исследования настойки корня лопуха большого.

Ключевые слова: корень, лопух большой, настойка, острая токсичность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 67–71

The study of acute toxicity of burdock root tincture

T. V. Oproshanska

Aim. Burdock root is used in scientific medicine as diuretic, choleric, antipyretic, anti-inflammatory, antibacterial, antifungal, desensitizing, immunostimulatory, antioxidant and metabolism improving remedy. To study acute toxicity of the Burdock root tincture (extractant is a 40% ethanol) at the terms of single internally gastric injection at 5 ml/kg, 15 ml/kg and 20 ml/kg dose, 84 white rats and 84 mice of both sexes (14 groups which consist of 6 animals) have been used.

Methods and results. The determination of acute toxicity has been conducted using Kerber method. It has been set that the Burdock root tincture belongs to VI class of toxicity (comparing to harmless substances) in obedience to the generally accepted toxicological classification of substances.

Conclusion. This shows that future research of Burdock root tincture is a perspective direction.

Key words: Plant Roots, Burdock, Plant Extracts, Toxicity Tests Acute.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 3 (16): 87–71

Корінь лопуха великого використовують у науковій медицині як засіб сечо-, жовчогінний, жарознижувальний, протизапальний, антибактеріальний, антифунгальний, десенсибілізуючий, імуностимулюючий, антиоксидантний і такий, що покращує обмінні процеси в організмі. Витяжками з кореня лікують сечо- та жовчнокам'яну хвороби, хронічний гепатит, цироз печінки, атеросклероз, цукровий діабет, подагру та обмінні артрити. Водний екстракт кореня лопуха великого рекомендують застосовувати для профілактики захворювань крові [1,5–8].

Мета роботи

Вивчення гострої токсичності настойки кореня лопу-

ха великого при одноразовому внутрішньошлунковому введенні.

Матеріали і методи дослідження

Для вивчення гострої токсичності (середньої летальної дози – LD_{50}) використовували настойку кореня лопуха великого, яку отримали за загальноприйнятою методикою [2]. Корінь лопуха заготовляли у вересні і жовтні 2012 року у Вінницькій області. Як екстрагент використовували 40% спирт етиловий.

Відповідно до методичних рекомендацій із доклінічного вивчення лікарських засобів дослідження середньо-смертельної дози токсичності нових лікарських засобів або субстанцій повинно включати встановлення нешкідливості на 3 видах тварин при 3 різних шляхах

введення [3]. Оскільки корінь лопуха великого широко застосовується в медицині та є нетоксичною сировиною, вивчили гостру токсичність настойки кореня при внутрішньошлунковому введенні на двох видах тварин – щурах і мишах – у максимальних дозах IV, V та VI класів токсичності (за методичними рекомендаціями з доклінічного вивчення лікарських засобів [3]). Середньолетальну дозу (LD_{50}) визначали за методом Кербера та розраховували за формулою:

$$LD_{50} = \sum(A+B) \times (M-N) / LD_{100}$$

де LD_{50} – летальна концентрація препарату для 50% тварин, %;

$A+B$ – сума суміжних концентрацій, мл/кг;

$M-N$ – різниця загибелі тварин у суміжних концентраціях, %;

LD_{100} – мінімальна концентрація препарату, що призводить до загибелі всіх тварин у групі, мл/кг.

Результати та їх обговорення

Настойка кореня лопуха великого містить суму окислюваних фенолів, флавоноїди, гідроксикоричні кислоти, полісахариди, амінокислоти, макро- та мікроелементи. Стандартизувати настойку кореня планується за такими параметрами:

- опис: темно-коричнева рідина зі специфічним запахом;
- ідентифікація: метод тонкошарової хроматографії на наявність гіперозиду та кислоти хлорогенової;
- кількісний вміст: сума окислюваних фенолів (не менше ніж 1%) і флавоноїдів (не менше ніж 0,01%).

Настойка кореня може проявляти широку фармакологічну активність, тому першим етапом нашого дослідження стало вивчення її гострої токсичності.

Гостру токсичність настойки кореня лопуха (НКЛ) вивчали з використанням 84 білих безпородних щурів і 84 мишей обох статей (14 груп по 6 тварин), яких поділили на групи:

- контроль №1 (вводили питну воду, контрольна група);
- контроль №2 (вводили НКЛ у дозі 5 мл/кг – максимальна доза IV класу токсичності);
- контроль №3 (вводили НКЛ у дозі 15 мл/кг – максимальна доза V класу токсичності);
- контроль №4 (вводили НКЛ в дозі 20 мл/кг – максимальна доза VI класу токсичності);
- контроль №5 (вводили 40% спирт етиловий у дозі 5 мл/кг);
- контроль №6 (вводили 40% спирт етиловий у дозі 15 мл/кг);
- контроль №7 (вводили 40% спирт етиловий у дозі 20 мл/кг).

Для отримання настойки кореня використали 40% спирт етиловий як екстрагент, тому вивчення гострої токсичності окремо 40% спирту етилового в максимальних дозах IV, V та VI класів токсичності було доцільним. Оскільки 40% спирт етиловий може викликати опік слизової оболонки шлунка, а також згідно з методикою

вивчення гострої токсичності, настойку кореня та 40% спирт етиловий при введенні тваринам розбавляли питною водою у співвідношенні 1:2.

Після введення препаратів за тваринами спостерігали протягом 14 днів та оцінювали їхній загальний стан, летальність, динаміку маси тіла. Після виведення тварин з експерименту виконали макроскопічне оцінювання стану внутрішніх органів і систем, розраховували їхні масові коефіцієнти.

У підсумку дослідження встановили, що після одноразового внутрішньошлункового введення тваринам груп контролю №1 (питна вода) зміни поведінки та життєдіяльності не відбувались. Після введення 40% спирту етилового у різних дозах (групи контролю №5–7) у перші години спостерігали ознаки алкогольного сп'яніння, що розвивалось протягом 5–7 хвилин після введення: порушення координації рухів, сонливість, положення «на чотирьох лапах» і «на череві», зниження апетиту, підвищений тонус скелетних м'язів, неадекватна реакція на звукові та світлові подразники. Прояв ознак тривав до 2–5 годин у самців і до 1,5–4 годин у самок. Вони легше, ніж самці переносили інтоксикацію, котра викликана 40% спиртом етиловим, і швидше приходили до норми. Це пояснюється фармакологічними особливостями дії спирту етилового на організм ссавців. На другий день і до кінця терміну дослідження цих ознак алкогольного сп'яніння більше не спостерігали, фізіологічний стан тварин груп контролю №5–7 не відрізнявся від інтактних тварин груп контролю №1, протягом усього періоду спостереження загибелі тварин не зареєстрували (табл. 1).

Після одноразового внутрішньошлункового введення тваринам настойки кореня лопуха в дозах 5 мл/кг, 15 мл/кг та 20 мл/кг у тварин спостерігали ознаки інтоксикації, що розвивалась протягом 2–10 хвилин (у самок) та 10–20 хвилин (у самців) після введення. Ознаки сп'яніння тривали від 1,5 до 6 годин залежно від групи тварин (у самок ознаки алкогольного сп'яніння виникали і минали швидше, ніж у самців) та дози настойки, що вводили. До кінця спостереження більше цих ознак інтоксикації та загибелі тварин не спостерігали (табл. 1).

Відповідно до методу вивчення гострої токсичності [3] для оцінювання токсичного впливу потенційних лікарських засобів на організм ссавців досліджували динаміку маси тіла тварин усіх груп.

Встановили, що у тварин обох статей після одноразового внутрішньошлункового введення 40% спирту етилового (групи контролю №5–7), настойки кореня лопуха (групи контролю №2–4) та у групах інтактних тварин (контроль №1) протягом терміну спостереження відбувається незначне фізіологічне збільшення маси тіла.

Після завершення експерименту (через 14 діб) і виведення тварин із досліду шляхом евтаназії під ефірним наркозом зробили розтин, макроскопічний огляд внутрішніх органів і визначили масу (тільки у щурів, оскільки в них маса тіла більша, ніж у мишей), а це

Показники гострої токсичності настійки кореня лопуха великого при внутрішньошлунковому введенні щурам і мишам у різних дозах

Група тварин	Кількість тварин у групі	Доза, мл/кг	Число тварин, що загинули	Число тварин, що вижили	Летальність, %
Щури-самці					
Контроль №1	6	-	0	6	0
НКЛ	6	5	0	6	0
НКЛ	6	15	0	6	0
НКЛ	6	20	0	6	0
40% спирт етиловий	6	5	0	6	0
40% спирт етиловий	6	15	0	6	0
40% спирт етиловий	6	20	0	6	0
Щури-самки					
Контроль №1	6	-	0	6	0
НКЛ	6	5	0	6	0
НКЛ	6	15	0	6	0
НКЛ	6	20	0	6	0
40% спирт етиловий	6	5	0	6	0
40% спирт етиловий	6	15	0	6	0
40% спирт етиловий	6	20	0	6	0
Миші-самці					
Контроль № 1	6	-	0	6	0
НКЛ	6	5	0	6	0
НКЛ	6	15	0	6	0
НКЛ	6	20	0	6	0
40% спирт етиловий	6	5	0	6	0
40% спирт етиловий	6	15	0	6	0
40% спирт етиловий	6	20	0	6	0
Миші-самки					
Контроль №1	6	-	0	6	0
НКЛ	6	5	0	6	0
НКЛ	6	15	0	6	0
НКЛ	6	20	0	6	0
40% спирт етиловий	6	5	0	6	0
40% спирт етиловий	6	15	0	6	0
40% спирт етиловий	6	20	0	6	0

дало змогу розрахувати інтегральний показник – масовий коефіцієнт внутрішніх органів (за методичними рекомендаціями з доклінічного вивчення лікарських засобів [3]) (табл. 2).

На час розтину всі тварини мали охайний шерстний покрив, незмінні слизові оболонки природних отворів. Підшкірні лімфовузли звичайні за розміром та на дотик. В очеревинній порожнині – незмінні серозні покриви. Поверхня печінки, нирок і наднирників гладенька. Колір, форма, розмір органів звичайні, вузликів утворень не виявили. Підшлункова залоза сірувато-рожевого кольору гілко-тяжистого вигляду. Селезінка повнокровна, пружна. Слизова оболонка шлунка має виражений рельєф складок. Орган зберігає характерну анатомічну структуру. Слизова оболонка кишечника не змінена. Вміст кишечника відповідає його відділам. У самців сім'яники, передміхурова залоза мають звичайний вигляд. У грудній порожнині всі органи розташовані анатомічно правильно. М'яз серця на розрізі темно-червоний, трохи волокнистий, однорідний. Легені повітряні, листки

плеври не змінені. Вилочкова залоза без особливостей. Лімфатичні вузли грудної та очеревинної порожнини на вигляд не змінені.

У результаті аналізу макроскопічного огляду та масових коефіцієнтів (тільки щурів) внутрішніх органів тварин після одноразового внутрішньошлункового введення 40% спирту етилового і настійки кореня лопуха (у дозах 5 мл/кг, 15 мл/кг і 20 мл/кг) та у групах інтактних тварин встановили відсутність патологічних змін функціонального стану дослідних тварин у порівнянні з інтактними.

Отже, результати дослідження дають можливість зробити висновок, що встановлення середньо-летальної дози настійки кореня лопуха є неможливим, бо внутрішньошлункове введення в максимальній дозі 20 мл/кг не призвело до смерті або виникнення патологічних змін функціонального стану організму тварин обох статей.

Зважаючи, що загальноприйнята в Україні токсикологічна класифікація речовин враховує дози токсичних речовин у мг/кг, здійснили перерахунок і виявили: доза

Масові коефіцієнти внутрішніх органів щурів при одноразовому внутрішньошлунковому введенні настойки кореня лопуха великого

Умови досліджу		Контроль №1	Контроль №2	Контроль №3	Контроль №4	Контроль №5	Контроль №6	Контроль №7
Орган								
Щури-самці								
Печінка		3,09±0,12	3,19±0,11	3,30±0,11	3,41±0,12	3,08±0,11	3,10±0,11	3,12±0,11
Нирки	права	0,37±0,01	0,38±0,01	0,39±0,01	0,40±0,01	0,35±0,01	0,35±0,01	0,36±0,01
	ліва	0,36±0,01	0,37±0,01	0,38±0,01	0,38±0,01	0,34±0,01	0,36±0,01	0,37±0,01
Серце		0,35±0,01	0,36±0,01	0,37±0,01	0,37±0,01	0,30±0,01	0,31±0,01	0,32±0,01
Легені		0,65±0,02	0,66±0,02	0,69±0,02	0,78±0,02	0,57±0,01	0,58±0,01	0,59±0,01
Селезінка		0,39±0,01	0,39±0,01	0,39±0,01	0,41±0,01	0,49±0,01	0,51±0,01	0,52±0,01
Надирники		0,019±0,001	0,020±0,001	0,021±0,001	0,022±0,001	0,017±0,001	0,018±0,001	0,018±0,001
Тимус		0,16±0,01	0,17±0,01	0,18±0,01	0,19±0,01	0,15±0,01	0,16±0,01	0,16±0,01
Сім'яники	Правий	0,64±0,01	0,65±0,01	0,74±0,02	0,68±0,02	0,64±0,02	0,66±0,02	0,68±0,02
	Лівий	0,64±0,01	0,64±0,01	0,75±0,02	0,69±0,02	0,64±0,02	0,67±0,02	0,69±0,02
Щури-саміці								
Печінка		3,36±0,12	3,17±0,11	3,17±0,11	3,19±0,12	3,14±0,12	3,15±0,12	3,15±0,12
Нирки	права	0,32±0,01	0,32±0,01	0,33±0,01	0,33±0,01	0,30±0,01	0,31±0,01	0,32±0,01
	ліва	0,33±0,01	0,32±0,01	0,32±0,01	0,33±0,01	0,29±0,01	0,29±0,01	0,31±0,01
Серце		0,34±0,01	0,34±0,01	0,34±0,01	0,34±0,01	0,30±0,01	0,30±0,01	0,32±0,01
Легені		0,67±0,02	0,65±0,01	0,66±0,01	0,66±0,02	0,66±0,02	0,68±0,02	0,69±0,02
Селезінка		0,52±0,02	0,44±0,01	0,44±0,01	0,46±0,01	0,55±0,02	0,57±0,02	0,58±0,02
Надирники		0,032±0,001	0,029±0,001	0,030±0,001	0,030±0,001	0,027±0,001	0,027±0,001	0,028±0,001
Тимус		0,19±0,01	0,18±0,01	0,19±0,01	0,19±0,01	0,16±0,01	0,17±0,01	0,17±0,01

настойки кореня лопуха великого становила 18 420 мг/кг. Значення дози свідчили, що LD₅₀ настойки кореня знаходиться за межами 15 000 мг/кг; за загальноприйнятою токсикологічною класифікацією речовин [4] настойка належить до VI класу токсичності – відносно нешкідливі речовини.

Висновки

Вивчили гостру токсичність настойки кореня лопуха ве-

ликого при одноразовому внутрішньошлунковому введенні.

Виявили, що LD₅₀ настойки кореня лопуха великого знаходиться за межами 15 000 мг/кг та згідно з загальноприйнятою токсикологічною класифікацією речовин настойка належить до VI класу токсичності (відносно нешкідливі речовини).

Результати будуть використані надалі у дослідженнях настойки кореня лопуха великого.

Список літератури

- 100 самых популярных лечебных растений / сост.: В. Рызжская. – Донецк : Мультипресс, 2010. – 287 с.
- Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – X. : PIPEГ, 2001. – 556 с.
- Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О.В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
- Использование лабораторных животных в токсикологическом эксперименте : методические рекомендации / под ред. проф., академика РАМН П.И. Сидорова – Архангельск, 2002. – 235 с.
- Макарова М.Н. Характеристика антирадикальной активности экстрактов из растительного сырья и содержание в них дубильных веществ и флавоноидов / М.Н. Макарова, В.Г. Макаров, Н.М. Станкевич // Растительные ресурсы. – 2005. – Вып. 2. – С. 106–115.
- Ameliorative effects of arctiin from *Arctium lappa* on experimental glomerulonephritis in rats / J.G. Wu, J.Z. Wu,

L.N. Sun et al. // *Phytomedicine*. – 2009. – Vol. 11. – № 3. – P. 256–259.

- The antidiabetic activity of total lignan from *Fructus Arctii* against alloxan-induced diabetes in mice and rats / Z. Xu, X. Wang, M. Zhou et al. // *Phytother. Res.* – 2008. – Vol. 22. – №1. – P. 97–101.
- Zhao F. In vitro anti-inflammatory effects of arctigenin, a lignan from *Arctium lappa* L., through inhibition on iNOS pathway / F. Zhao, L. Wang, K. Liu // *J. Ethnopharmacol.* – 2009. – Vol. 122. – №3. – P. 457–462.

References

- Ryzhskaya, V. (2010) *100 samikh popularnikh lechebnikh rastenii* [100 the most popular medicine plants]. Donezk, Multipress. [in Ukrainian].
- (2001) *Derzavna farmakopeia Ukrainy* [The State Pharmacopoeia Of Ukraine]. Kharkiv: RIREG. [in Ukrainian].
- Stephanov, O. V. (Ed.) (2001) *Doklinichni doslidzhennia likarskikh zasobiv* [Preclinical studies of medicines]. Kyiv:

- Avicenna. [in Ukrainian].
4. Sidorov, P. I. (Ed.) (2002) *Ispol'zovanie laboratornykh zhivotnykh v toksikologicheskom eksperimente [Use of laboratory animals for toxicological experiment]*. Arhangel'sk. [in Russian].
 5. Makarova, M. N., Makarov, V. G., & Stankevich, N. M. (2005) *Harakteristika antiradikal'noj aktivnosti e'kstraktov iz rastitel'nogo syr'ya i sodержanie v nikh dubil'nykh veschestv i flavonoidov [Characteristic of antiradical activity of extracts of plant material and the content of tannins and flavonoids]*. *Rastitel'nye resursy*, 2, 106–115. [in Russian].
 6. Wu, J. G., Wu, J. Z., Sun L. N., et al. (2009) Ameliorative effects of arctiin from *Arctium lappa* on experimental glomerulonephritis in rats. *Phytomedicine*, 11(3), 256–259.
 7. Xu, Z., Wang, X., Zhou, M., et al. (2008) The antidiabetic activity of total lignan from *Fructus Arctii* against alloxan-induced diabetes in mice and rats. *Phytother. Res.*, 22(1), 97–101. doi: 10.1002/ptr.2273.
 8. Zhao, F., Wang, L., & Liu, K. (2009) In vitro anti-inflammatory effects of arctigenin, a lignan from *Arctium lappa* L., through inhibition on iNOS pathway. *Ethnopharmacol.*, 122(3), P. 457–462. doi: 10.1016/j.jep.2009.01.038.
-

Відомості про автора:

Опрошанська Т.В., к. фарм. н., асистент каф. ботаніки, Національний фармацевтичний університет, E-mail: arctium55@mail.ru.

Надійшла в редакцію 02.06.2014 р.