

DOI: 10.21802/artm.2023.2.26.29
УДК 615. 015.35 + 582.921

ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ЕКСТРАКТІВ ТИРЛИЧУ ВАТОЧНИКОВИДНОГО

Н.Ю. Грицик, Г.М. Ерстенюк

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра біологічної та медичної хімії імені Г.О. Бабенка, м. Івано-Франківськ, Україна,
ORCID ID: 0000-0003-2513-0314, e-mail: hrodiuknatalia@gmail.com;
ORCID ID: 0000-0002-5291-5347*

Резюме. Важливим кроком розробки нових лікарських препаратів є токсикологічні дослідження. Першим етапом цих досліджень є вивчення гострої токсичності, що дасть змогу одержати інформацію щодо небезпеки досліджуваного препарату в умовах короткотривалих досліджень та перспективи проведення подальших випробувань.

Мета. Вивчити гостру токсичність рідкого та густого екстрактів коренів тирличу ваточниковидного.

Матеріали і методи. Гостру токсичність рідкого та густого екстрактів коренів тирличу (т.) ваточниковидного досліджували відповідно до методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України на мишах-самцях шляхом одноразового внутрішньошлункового введення. Досліджувані екстракти отримували з подрібнених коренів тирличу ваточниковидного методом ремацерації 40 % етанолом, з подальшим упарюванням для густого екстракту.

Результати. При одноразовому внутрішньошлунковому введенні екстрактів коренів т. ваточниковидного в дозі 25 мл/кг загальнотоксичної дії на організм мишей не спостерігали. Загибелі тварин не відмічено, зовнішній вигляд та поведінкові реакції не відрізнялись від інтактних тварин, динаміка зміни маси була позитивна, гематологічні та біохімічні показники змінювались незначно в межах норми. При макроскопічному дослідженні внутрішніх органів тварин патологічних змін не виявлено, масові коефіцієнти внутрішніх органів не відрізнялись від інтактних тварин.

Висновки. За результатами вивчення гострої токсичності рідкого та густого екстрактів коренів т. ваточниковидного при внутрішньошлунковому введенні мишам-самцям у дозах 25 мл/кг та 5000 мг/кг відповідно встановлено відсутність їх токсичної дії. Це свідчить, що досліджувані екстракти можна віднести до практично нетоксичних речовин (V клас токсичності) відповідно до класифікації речовин за токсичністю.

Ключові слова: тирлич ваточниковидний, рідкий та густий екстракти, гостра токсичність.

Вступ. На сьогодні проблема якості і безпеки лікарських засобів залишається й надалі актуальною. Це пов'язано з постійним розширенням асортименту лікарських препаратів, у тому числі й рослинного походження, що застосовуються в медичній практиці, зростанням кількості лікарських засобів з високою біологічною активністю, застосування яких може супроводжуватися виникненням побічних реакцій, різних за проявом і ступенем важкості [1].

Згідно з вимогами Державного фармакологічного центру МОЗ України, необхідною умовою комплексу доклінічних досліджень нових лікарських засобів є вивчення токсичності препарату. При вивченні токсикологічних характеристик лікарського засобу визначення гострої токсичності є етапом для одержання інформації щодо безпечності чи небезпечності даного лікарського засобу для здоров'я в умовах короткотривалого прийому високих доз [2].

На сьогодні важливим є створення ефективних та доступних лікарських засобів з нових видів рослинної сировини. Вивчення класу токсичності субстанцій рослинного походження з метою встановлення безпечності їх застосування є обов'язковим елементом доклінічних досліджень [3]. Тому актуальним є дослідження не лише ефективності препарату рослинного походження, а також і його безпечності ще на етапі розробки.

Обґрунтування дослідження. Пошук та створення нових лікарських препаратів на основі

рослинної сировини є однією з важливих задач медицини і фармації [3]. Препарати рослинного походження проявляють комплексну дію на організм людини, що забезпечується вмістом різних біологічно активних речовин, та незначну токсичність [4]. Особлива увага привернута до проблеми створення нових лікарських препаратів з мінімальними токсичними та максимально можливими терапевтичними властивостями.

Великий інтерес викликають види роду Тирлич, які здавна застосовують в офіційній та народній медицині. Перспективним для дослідження і подальшого створення лікарських засобів є тирлич (т.) ваточниковидний.

Т. ваточниковидний вміщує різноманітні за хімічною структурою біологічно активні речовини: флавоноїди, ксантони, алкалоїди, жирні олії, вуглеводи та іридоїди. Препарати коренів т. ваточниковидного в народній медицині використовують при розладах шлунку, які супроводжуються ахілією, відсутністю апетиту і диспепсичними явищами. Вони ефективні при хронічних порушеннях секреторної діяльності. Терапевтична дія проявляється сильніше при ослабленій секреції, ніж при нормальній [5, 6].

Для встановлення безпечності нових лікарських засобів чи субстанцій обов'язковим є вивчення їх токсичності [2, 7, 8].

Тому актуальним є вивчення гострої токсичності рідкого та густого екстрактів коренів т.

ваточниковидного як перспективних субстанцій для розробки нових лікарських препаратів з гепатопротекторною активністю.

Метою дослідження було вивчити гостру токсичність рідкого та густого екстрактів коренів т. ваточниковидного.

Матеріали і методи. Для дослідження було обрано рідкий (РЕКТ_в) та густий (ГЕКТ_в) екстракти коренів т. ваточниковидного. Для одержання екстрактів як екстрагент обрано 40 % етанол, метод – ремацерація з поділом екстрагента на частини. ГЕКТ_в одержували шляхом упарювання витяжки під вакуумом до залишкової вологості не більше 25 %, РЕКТ_в – отримували у співвідношенні 1:1 по відношенню до маси коренів т. ваточниковидного [9]. Досліджувані екстракти містять суму поліфенолів, флавоноїди, гідроксикоричні кислоти, полісахариди. Вихід густого екстракту становив 26,4 %. Вміст сухого залишку у рідкому екстракті – 20,06 %

Дослідження гострої токсичності (ЛД₅₀) екстрактів коренів т. ваточниковидного проводили в умовах клініко-біологічної експериментальної бази ІФНМУ відповідно до Національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що відповідають положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) [10, 11] та вимогам Комісії з питань етики ІФНМУ (протокол № 117/20 від 19.11.2020 р.).

Вивчення гострої токсичності екстрактів проведено на білих нелінійних статевозрілих мишах-самцях масою 18 - 23 г, вирощених у розпліднику клініко-біологічної експериментальної бази ІФНМУ, які були стандартизовані за фізіологічними та біохімічними показниками.

Тварини були розділені на чотири групи: по 6 тварин у кожній. Тваринам I групи (інтактні тварини) вводили питну воду; тваринам II групи – 40 % етанол; тваринам III групи – рідкий екстракт коренів т. ваточниковидного в дозі 25 мл/кг маси тіла; тваринам IV групи – густий екстракт коренів т. ваточниковидного в дозі 5000 мг/кг маси тіла.

Шлях введення обрано відповідно до запропонованої лікарської форми – рідкого екстракту. Значення доз обирали згідно з методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України та літературними даними. Лімітуючим показником введення екстрактів при визначенні гострої токсичності була максимальна доза з урахуванням шляху введення та виду тварин (для мишей – 0,8 мл) [2, 12, 13].

Досліджувані екстракти та 40 % етанол вводили внутрішньошлунково в дозі 25 мл/кг, що не перевищувало максимального допустимий об'єм введеної рідини для мишей. Оскільки 40 % етанол може викликати опік слизової оболонки шлунку, рідкий екстракт та 40 % етанол при введенні тваринам розбавляли питною водою у співвідношенні 1:2 та вводили двома частинами з інтервалом в 1 год. Питну воду та густий екстракт вводили одноразово.

За тваринами спостерігали впродовж 14 днів. Ступінь токсичності субстанцій оцінювали за зміною загального стану тварин, летальністю, впливом екстракту на динаміку маси тіла тварин, а по закінченні

дослідження після виведення тварин з експерименту проводили макроскопічну оцінку стану внутрішніх органів і систем, розраховували їх масові коефіцієнти, визначали гематологічні та деякі біохімічні показники крові. Клас токсичності визначали за загальноприйнятою класифікацією [2].

Вивчення гематологічних та біохімічних показників крові тварин проводили на базі Центру біоелементології Івано-Франківського національного медичного університету (свідоцтво про технічну компетентність № 037/19 від 13 червня 2019 р.).

Визначення вмісту еритроцитів, лейкоцитів та гемоглобіну в периферичній крові тварин проводили за загально прийнятими методиками. Визначення активності АЛАТ та АсАТ проводили уніфікованим динітрофенілгідразиним методом Райтмана-Френкеля за допомогою стандартного набору реактивів фірми «SIMKO Ltd» (Україна).

Отримані результати дослідження аналізували, використовуючи пакет математичних програм StatisticSoft 7,0 з використанням t-критерію Стьюдента. Статистично достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Рід Тирлич об'єднує 16 видів рослин, які зростають на території України. Офіційною сировиною є т. жовтий, а т. ваточниковидний може застосовуватись як рівноцінна сировина. Науковцями України (Цвеюк Н.П., 2005; Грицик А.Р., 2008) було проведено дослідження гострої токсичності сухих екстрактів коренів (екстрагент – вода очищена) та трави (екстрагенти – вода очищена та водно-спиртові розчини з вмістом етанолу 40 %, 70 %) т. ваточниковидного, коренів т. жовтого та коренів т. крапчастого (екстрагент – 40 % етанол). Отримані результати дали можливість віднести досліджувані екстракти за класифікацією К. К. Сидорова до IV класу токсичності – практично нетоксичні речовини. Дослідження густого та рідкого екстрактів коренів т. ваточниковидного проводяться вперше.

Для визначення гострої токсичності рідкого та густого екстракту коренів т. ваточниковидного нами використано методику доклінічного вивчення нешкідливості лікарських засобів [2]. Дослідження проведено в скороченому об'ємі, лише на одному виді тварин (білих нелінійних статевозрілих мишах-самцях), оскільки надалі планується повне доклінічне вивчення.

Впродовж усього періоду спостереження загибелі тварин у жодній з груп дослідження зареєстровано не було.

Після одноразового внутрішньошлункового введення тваринам питної води (I група) та ГЕКТ_в (IV група) ознак інтоксикації в день введення та протягом 14 діб спостереження у тварин 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 мишами цих груп було в нормі.

У II та III групах після одноразового внутрішньошлункового введення тваринам 40 % етанолу та РЕКТ_в відповідно в мишей протягом перших

годин спостерігали ознаки алкогольного сп'яніння (порушення координації рухів, сонливість, загальмованість, неадекватну реакцію на звукові та світлові подразники), які тривали 6 - 7 годин і 5 - 6 годин відповідно. З другого дня та протягом 14 діб ознак сп'яніння більше не спостерігали та фізіологічний стан тварин цих груп не відрізнявся від тварин I групи.

Для екстрактів т. ваточниковидного за ЛД₅₀ умовно прийнято максимально введену дозу, оскільки вона не викликала загибелі тварин. Результати досліджень токсичності досліджуваних препаратів наведено в таблиці 1.

Як показали проведені дослідження, після внутрішньошлункового введення екстрактів т. ваточниковидного у максимальних дозах загибелі тварин не спостерігали (табл. 1), загальний стан тварин та інші показники були задовільними, змін кольору сечі та калу не було, частота уринації та дефекацій не змінювалася.

З метою оцінки токсичного впливу екстрактів тирличу ваточниковидного на організм проводили дослідження динаміки маси тіла тварин всіх досліджуваних груп (табл. 2).

Таблиця 1

Результати дослідження гострої токсичності екстракту коренів тирличу ваточниковидного

Назва досліджуваної субстанції	Доза введеної субстанції	Результат спостереження, кількість загиблих тварин / загальна кількість тварин у групі
Рідкий екстракт коренів т. ваточниковидного (РЕКТ _В)	25 мл/кг	0/6
Густий екстракт коренів т. ваточниковидного (ГЕКТ _В)	5000 мг/кг	0/6

Таблиця 2

Зміна маси тіла експериментальних тварин після одноразового введення екстракту тирличу ваточниковидного

Група тварин	Досліджувана субстанція	Маса тіла білих мишей, г, $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$, n = 6			
		до початку експерименту	3 день	7 день	14 день
I	Вода питна	18,90 ± 0,46	19,40 ± 0,38*	19,82 ± 0,37*	20,57 ± 0,33*
II	40 % етанол	20,31 ± 0,70	20,51 ± 0,66*	20,80 ± 0,64*	21,35 ± 0,64*
III	РЕКТ _В	19,35 ± 0,65	19,75 ± 0,63*	20,28 ± 0,61*	21,10 ± 0,59*
IV	ГЕКТ _В	19,83 ± 0,48	20,52 ± 0,53*	21,13 ± 0,52*	22,32 ± 0,70*

Примітка: * – відхилення показника достовірне щодо вихідних даних (p ≤ 0,05).

Встановлено, що у тварин після одноразового внутрішньошлункового введення 40 % етанолу (група II), РЕКТ_В (група III), ГЕКТ_В (група IV) та в групі інтактних тварин (група I) протягом терміну спостереження відбувалося фізіологічне збільшення маси тіла відносно вихідних даних (маси тварин до початку експерименту).

Після закінчення експерименту і виведення тварин з досліду шляхом декапітації під ефірним наркозом було проведено розтин, макроскопічний огляд внутрішніх органів та визначено їх масу (табл.3).

При макроскопічному дослідженні встановлено, що за формою, розміром, кольором та консистенцією органи тварин, яким вводили досліджувані препарати, не відрізнялися від органів тварин контрольної групи. Серозні покривні тканини в черевній порожнині незмінні.

Патоморфологічні прояви токсичності досліджуваних екстрактів коренів т. ваточниковидного оцінювали також за зміною масових коефіцієнтів внутрішніх органів (табл. 4).

Таблиця 3

Відносна маса внутрішніх органів мишей при одноразовому введенні екстракту коренів тирличу ваточниковидного

Група тварин	Маса внутрішніх органів, г, $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$, n = 6				
	Печінка	Серце	Легені	Нирки	Селезінка
I	1,23 ± 0,04	0,094 ± 0,005	0,20 ± 0,008	0,29 ± 0,01	0,12 ± 0,005
II	1,30 ± 0,03	0,096 ± 0,004	0,22 ± 0,008	0,30 ± 0,01	0,14 ± 0,006
III	1,26 ± 0,03	0,097 ± 0,004	0,22 ± 0,009	0,29 ± 0,01	0,13 ± 0,006
IV	1,25 ± 0,03	0,097 ± 0,003	0,23 ± 0,009	0,32 ± 0,01	0,15 ± 0,006

Таблиця 4

Масові коефіцієнти внутрішніх органів мишей при одноразовому введенні екстрактів коренів тирличу ваточниковидного

Група тварин	Масові коефіцієнти внутрішніх органів, %, $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$, n = 6				
	Печінка	Серце	Легені	Нирки	Селезінка
I	5,99 ± 0,07	0,44 ± 0,008	0,96 ± 0,03	1,38 ± 0,04	0,60 ± 0,05
II	6,07 ± 0,07	0,45 ± 0,003	1,02 ± 0,04	1,39 ± 0,03	0,63 ± 0,02
III	5,94 ± 0,06	0,46 ± 0,005	1,04 ± 0,04	1,35 ± 0,03	0,63 ± 0,06
IV	5,62 ± 0,07	0,43 ± 0,004	1,05 ± 0,06	1,44 ± 0,07	0,67 ± 0,03

Наведені дані (табл. 4) масових коефіцієнтів внутрішніх органів мишей свідчать, що після одноразового внутрішньошлункового введення рідкого та густого екстрактів коренів тирличу ваточниковидного, 40 % етанолу та в групі інтактних тварин відсутні патологічні зміни функціонального стану піддослідних тварин порівняно з інтактними. Отримані результати свідчать про відсутність гепато- та нефротоксичної дії

під час прийому екстрактів т. ваточниковидного та 40 % етанолу.

Вплив препаратів на гемограму оцінювали за вмістом еритроцитів, лейкоцитів та гемоглобіну в периферичній крові тварин, а крім того досліджували активність АлАТ та АсАТ.

Показники досліджень деяких гематологічних та біохімічних показників крові дослідних тварин на 14 добу експерименту представлено в таблиці 5.

Таблиця 5

Гематологічні та біохімічні показники крові мишей через 14 діб після одноразового введення екстракту коренів тирличу ваточниковидного

Група тварин	Досліджувані параметри, $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$, n = 6					
	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, $10^{12}/л$	Лейкоцити, $10^9/л$	ШОЕ, мм/год	АлАТ, мккал/л	АсАТ, мккал/л
I	112,2 ± 3,83	7,00 ± 0,11	3,07 ± 0,10	2,04 ± 0,08	0,41 ± 0,01	0,32 ± 0,01
II	111,0 ± 2,48	6,94 ± 0,11	3,06 ± 0,10	2,01 ± 0,08	0,43 ± 0,02*	0,33 ± 0,01
III	112,0 ± 3,04	6,96 ± 0,17	3,04 ± 0,13	2,00 ± 0,07	0,40 ± 0,02	0,31 ± 0,01*
IV	111,8 ± 3,41	7,01 ± 0,10	2,98 ± 0,10	1,98 ± 0,09	0,41 ± 0,02	0,29 ± 0,01*

Примітка: * – достовірність відхилення щодо даних групи інтактних тварин ($p \leq 0,05$).

Результати досліджень, наведені в таблиці 5, свідчать, що показники периферичної крові мишей під впливом екстрактів тирличу ваточниковидного перебувають у межах показників інтактної групи.

Результати дослідження гематологічних та біохімічних параметрів крові мишей при одноразовому введенні рослинних екстрактів указують на те, що досліджувані препарати не мають токсичного впливу на організм. Підтвердженням цього слугують результати визначення вмісту лейкоцитів, еритроцитів, рівня гемоглобіну, активності АлАТ і АсАТ у крові тварин дослідних груп, які перебували в межах показників інтактних тварин.

Таким чином, отримані результати дослідження дають можливість зробити висновок, що встановлення середньо-летальної дози екстракту коренів т. ваточниковидного є неможливим, оскільки внутрішньошлункове введення в максимальній дозі не призвело до загибелі тварин, змін зі сторони гематологічних і біохімічних показників крові та морфологічної структури внутрішніх органів піддослідних тварин не виникало.

Встановлено, що максимальна введена доза рідкого екстракту коренів т. ваточниковидного в

перерахунку на суху речовину становила 5015 мг/кг, а густого – 5000 мг/кг. Відповідно до класифікації речовин за токсичністю досліджувані екстракти можна охарактеризувати як практично нетоксичні (V клас токсичності, $LD_{50} > 5000$ мг/кг).

Висновки:

1. Вивчили гостру токсичність рідкого та густого екстрактів коренів т. ваточниковидного при одноразовому внутрішньошлунковому введенні.

2. Встановили, що внутрішньошлункове введення рідкого екстракту коренів т. ваточниковидного в дозі 25 мл/кг, а густого екстракту в дозі 5000 мг/кг не призводить до загибелі тварин і змін зі сторони гематологічних і біохімічних показників крові та морфологічної структури внутрішніх органів піддослідних тварин не виникало.

3. Відповідно до класифікації речовин за токсичністю досліджувані екстракти можна охарактеризувати як практично нетоксичні (V клас токсичності, $LD_{50} > 5000$ мг/кг).

References:

1. Bilay IM, Stets RV, Kraydashenko OV, Byelenichev IF, Bilay AI, Stets VR. Kliniko-farmatsevychni aspekty bezpeky likarskykh zasobiv [Elektronnyy resurs]: Navch. posib. dlya provizoriv-interniv. Zaporizhzhya: ZDMU. 2017. 75 p.
2. Stefanov OV, redactor. Doklinichni doslidzhennya likarskykh zasobiv: metodychni rekomendatsiyi. K.: Avitsena. 2001. 528 p.
3. Shanayda MI, Oleshchuk OM. Vyvchennya hostroyi toksychnosti rikdoho ekstraktu travy chaberu sadovoho. Ukrayinskyy biofarmatsevychnyy zhurnal. 2017; 4(51):22-26.
4. Osmachko AP, Ivanochko VM, Kovalova AM, Ilyina TV, Koshovyy OM. Doslidzhennya hostroyi toksychnosti ekstraktiv iz veroniky shyrokolystoyi ta veroniky dovolystoyi. Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2018; 11, 1(26):44-50.
5. Hrodzinskyy AM, redactor. Likarski roslynny: Entsyklopedychnyy dovidnyk. K.: Holov. red. URE. 1990. P.120-121.
6. Tovstukha YeS. Fitoterapiya, 3-ye vyd., pererob. i dop. K.: Oriyany, 2000. 432 p.
7. Verkhovodova YuV, Kireyev IV, Koshovyy OM, Myha MM, Molochna SYe. Vyvchennya hostroyi toksychnosti vpershe otrymanykh ekstraktiv shavliyi likarskoyi. Art of Medicine. 2019; 2(10):20-24. Available from: <https://doi.10.21802/artm.2019.2.10.20>
8. Khropot OS, Konechnyy YuT, Kolb YuI, Konechna RT, Hubytska II, Holota SM, Poshyvak, OB, Nyektyehayev IO, Pinyazhko OR, Novikov VP. Vyvchennya hostroyi toksychnosti ta protyzapalnoyi aktyvnosti spyrtovykh ekstraktiv travy snu biloho (*Pulsatilla alba*). Farmatsevychnyy chasopys. 2019; 2:60-66. Available from: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.2.10189>
9. Hrytsyk NYu, Erstenyuk HM. Vyvchennya hepatoprotekturnoyi aktyvnosti ekstraktiv tyrlychu vatochnykovydnoho na modeli hostroho tetrakhlormetanovoho hepatytu. Art of Medicine. 2022; 4(24):21-26. Available from: <https://doi.10.21802/artm.2022.4.24.21>
10. Zakon Ukrainy № 3447-IV vid 21.02.2006 «Pro zakhyst tvaryn vid zhorstkoho povodzhennia» (zi zminamy ta dopovnennamy). [Elektronnyy resurs]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15#Text>
11. Commission of the European Communities: Council Directive of 18 December 1986 on the Lower, regulating the Application of Principles of Good Laboratory Practice and the Verification of Their Applications for Tests on Chemical Substances (87/18/EEC)/ The Rules Governing Medicinal Products in the European Community. 1991; 1:145-146.
12. Lynda OS, Fira LS, Lykhatsky PH, Rytsyk OB. Vyvchennya hostroyi toksychnosti nastoyky z lystya khosty lantsetolystoyi. Medychna ta klinichna khimiya. 2016; 18(4):59-62.
13. Oproshanska TV. Vyvchennya hostroyi toksychnosti nastoyky korenya lopukha velykoho. Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2014; 3(16):67-71.

UDC 615. 015.35 + 582.921

STUDIES ON THE ACUTE TOXICITY OF THE EXTRACTS OF *GENTIANA ASCLEPIADEA* L.

N.Yu. Hrytsyk, H.M. Ersteniuk

Ivano-Frankivsk National Medical University, Biological and Medical Chemistry Department named after G.O. Babenko, Ivano-Frankivsk, Ukraine, ORCID ID: 0000-0003-2513-0314, e-mail: hrodiuknatalia@gmail.com; ORCID ID: 0000-0002-5291-5347

Abstract. The search and creation of new medicinal products based on plant raw materials is one of the important tasks of medicine and pharmacy. Toxicological studies are an important stage in the development of new medicinal products. Studies on the acute toxicity make it possible to obtain information about the danger of the studied drug in the conditions of short-term studies and the prospects for conducting further tests.

Gentiana (G.) asclepiadea, which has long been used in traditional medicine, is promising for research and further creation of medicinal products.

The aim is to study the acute toxicity of liquid and thick extracts of *Gentiana asclepiadea* roots.

Materials and methods. The objects of the study were liquid and thick extracts of the roots of *G. asclepiadea*, which were obtained from the crushed roots by the method of remaceration with 40% ethanol, followed by evaporation for a thick extract.

The acute toxicity of *G. asclepiadea* roots extracts in order to determine the LD₅₀ was studied in accordance with the methodological recommendations of the State Pharmacological Center of the Ministry of Health of Ukraine on male mice by a single intragastric injection. The animals were divided into four groups of 6 animals each. Animals of group I (intact animals) were given drinking water; animals of the II group were injected with 40 % ethanol; animals of III and IV groups were injected with liquid and thick extracts of *G. asclepiadea* roots, respectively. The studied extracts, 40 % ethanol and drinking water were injected intragastrically at a dose of 25 ml/kg.

The animals were observed for 14 days. The degree of toxicity of the extracts was assessed by changes in the general condition of the animals, lethality, the effect of the extract on the dynamics of the body weight of the animals, macroscopic signs of internal organs, their mass coefficients were calculated, hematological and some biochemical blood parameters were determined.

Results of the research. No deaths of animals were noted, appearance and behavioral reactions did not differ from intact animals with a single intragastric injection of *G. asclepiadea* roots extracts at a dose of 25 ml/kg. During the observation period, there was a physiological increase in the body weight of the animals relative to the initial data. Macroscopic examination of the internal organs of animals revealed no pathological changes, the mass coefficients of internal organs did not differ from intact animals, which indicates the absence of hepatotoxic and nephrotoxic effects when taking extracts of *G. asclepiadea*. The lack of toxic effect of *G. asclepiadea* extracts is confirmed by hematological and biochemical indicators,

since the number of leukocytes, erythrocytes, hemoglobin level, activity of ALT and AST in the blood of the animals of the experimental groups were within the parameters of intact animals.

Thus, the maximum administered dose of the liquid root extract of *G. asclepiadea* in terms of dry matter was 5015 mg/kg, and the thick root extract was 5000 mg/kg.

Conclusions. According to the results of the study of acute toxicity of liquid and thick extracts of the

roots of *G. asclepiadea* when administered intragastrically to male mice in doses of 25 ml/kg and 5000 mg/kg, respectively, it was established that they have no toxic effect. This means that the studied extracts of the roots of *G. asclepiadea* can be attributed to practically non-toxic substances (toxicity class V, $LD_{50} > 5000$ mg/kg), according to the classification of substances by toxicity.

Keywords: *Gentiana (G.) asclepiadea*, liquid and thick extracts, acute toxicity.

Стаття надійшла в редакцію 06.03.2023 р.

Стаття прийнята до друку 30.05.2023 р.