

О. О. Богатирьова, О. І. Набока

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Дослідження токсикологічного профілю лаванди вузьколистої трави екстрактів сухих

Мета роботи – вивчення гострої токсичності лаванди вузьколистої трави екстрактів сухих українського походження.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були експериментальні тест-зразки: тест-зразок № 1 – екстракт трави лаванди вузьколистої, отриманий екстракцією водою очищеною; тест-зразок № 2 – екстракт трави лаванди вузьколистої, отриманий екстракцією водно-етанольним розчином (40 % етанолом); тест-зразок № 3 – екстракт трави лаванди вузьколистої, отриманий екстракцією водно-етанольним розчином (70 % етанолом). З метою відтворення клініки гострого отруєння і для визначення LD_{50} гостру токсичність тест-зразків вивчали на статевозрілих білих мишах масою 19-21 г в умовах одноразового внутрішньошлункового введення. За тваринами спостерігали протягом 2 тижнів, що дає можливість оцінити токсичну дію досліджуваних екстрактів лаванди на організм експериментальних тварин. Спостерігали за масою (вихідні дані, 3, 7 і 14 доба), за поведінкою тварин після введення тест-зразків (зокрема за зовнішнім виглядом, диханням, слиновиділенням, сечовипусканням, екскретатами, споживанням кормів), за добовим споживанням корму та води на 7 та 14 добу. Макроскопічне дослідження передбачало зовнішній огляд тварин, огляд внутрішніх органів грудної (серце, легені, тимус) та черевної порожнин (печінка, селезінка, нирки, наднирники, сім'яники/яєчники). Для статистичної обробки отриманих даних (маса тіла) використовували середнє арифметичне значення та його стандартну похибку; достовірність розбіжностей між вибірками оцінювали за допомогою ANOVA RM та критерію Данета. Порівнювали з групою негативного контролю. Показники коефіцієнтів маси внутрішніх органів зображали у вигляді медіани, верхньої та нижньої кватилів. Достовірність розбіжностей між вибірками оцінювали за методом Крускала-Волліса та критерієм Мана-Вітні, порівнюючи з групою негативного контролю.

Результати та їх обговорення. Експериментально доведено, що внутрішньошлункове введення сухих екстрактів з трави лаванди в дозі 5000 мг/кг не призводило до летальності та не впливало на загальнотрофічні процеси тварин. Макроскопічний огляд внутрішніх органів та аналіз показників коефіцієнтів їхньої маси підтвердив, що внутрішньошлункове одноразове введення тест-зразків екстрактів лаванди не призводить до патологічних змін як у самців, так і в самиць. Коефіцієнти маси органів були в межах норми й не мали статистично значущих відмінностей проти показників групи негативного контролю.

Висновки. Результати проведеного дослідження продемонстрували, що одноразове внутрішньошлункове введення тест-зразків лаванди в дозі 5000 мг/кг не призводило до патологічних змін фізіологічного стану мишей, що дозволяє віднести досліджувані екстракти до V класу практично не токсичних речовин ($LD_{50} > 5000$ мг/кг).

Ключові слова: гостра токсичність; миші; лаванда вузьколиста; сухі екстракти

О. О. Bogatyrova, O. I. Naboka

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The study of the toxicological profile of dry extracts of narrow-leaved lavender herb

Aim. To study the acute toxicity of narrow-leaved lavender (*Lavandula angustifolia*) herb dry extracts of Ukrainian origin.

Materials and methods. The study objects were experimental test samples: test sample No. 1 – a dry extract of narrow-leaved lavender herb obtained by extraction with purified water; test sample No. 2 – a dry extract of narrow-leaved lavender herb obtained by extraction with a water-ethanol solution (40 % ethanol); test sample No. 3 – a dry extract of narrow-leaved lavender herb obtained by extraction with a water-ethanol solution (70 % ethanol). To reproduce the clinic of acute poisoning and determine LD_{50} , the acute toxicity of test samples was studied on sexually mature white mice weighing 19-21 g under the conditions of a single intragastric administration. The animals were observed for 2 weeks, which made it possible to assess the toxic effect of the lavender extracts studied on the body of experimental animals. The weight (initial data, 3, 7 and 14 days), the behavior of animals after the introduction of test samples (appearance, respiration, salivation, urination, excreta, feed consumption by animals) were monitored by daily feed and water consumption – on days 7 and 14. The macroscopic examination included the external examination of animals, the examination of internal organs of the chest (heart, lungs, thymus) and abdominal cavities (liver, spleen, kidneys, adrenal glands, testes/ovaries). For statistical processing of the data obtained (body weight), the arithmetic average value and its standard error were used; the reliability of discrepancies between samples was assessed using ANOVA RM and the Dunnett criterion. Comparisons were made with the negative control group. Indicators of the mass coefficients of internal organs were presented in the form of the median, upper and lower quartiles. The reliability of discrepancies between samples was assessed using the Kruskal-Wallis test and the Mann-Whitney test compared to the negative control group.

Results and discussion. It was experimentally proven that intragastric administration of dry extracts from lavender herb in the dose of 5000 mg/kg did not lead to lethality and did not affect the general trophic processes of animals.

The macroscopic examination of internal organs and analysis of their mass coefficients confirmed that a single intragastric administration of test samples of lavender extracts did not lead to pathological changes in both males and females. The organ mass coefficients were within the normal range and had no statistically significant differences compared to animals in the negative control group.

Conclusions. The results of the study have demonstrated that a single intragastric administration of test samples of lavender in the dose of 5000 mg/kg does not lead to pathological changes in the physiological state of mice, which allows to attribute the extracts studied to class V of practically non-toxic substances ($LD_{50} > 5000$ mg/kg).

Keywords: acute toxicity; mice; narrow-leaved lavender; dry extracts

Вступ. Лаванда – вічнозелений чагарник з роду родини Глухокропівових (Lamiaceae). Лаванда поширена здебільшого в районі Середземномор'я, як окультурений вид її вирощують також в Австралії, Сполучених Штатах Америки та Японії. В Україні росте в дикому стані, а як ефіроолійну рослину її вирощують у Криму, зокрема на південному узбережжі [1]. Росте у вигляді кущів діаметром від 40 до 90 см, заввишки від 50 до 120 см, характеризується насиченим цвітінням блакитного, фіолетового, рожевого або білого кольору, що залежить від сорту та виду рослини. Існує три види лаванди (вузьколиста, широколиста та гібрид цих двох видів), сортів – понад тридцять. Фітохімічні дослідження засвідчили, що основними компонентами лаванди є ліналоол, ліналілацетат, камфора, ендоборнеол і 1,8-цинеол [2, 3]. З квіток лаванди отримують цінну лавандову олію, яку широко використовують у парфумерії та медицині [4].

Про медичне використання *L. angustifolia* відомо ще з римських і грецьких часів [5]. В експериментальних дослідженнях рослини доведено її снодійну [6], спазмолітичну [7], протисудомну (Yamada та ін., 1994), анестетичну (Ghelardini та ін., 1999), сечогінну [8], антидепресивну та анксиолітичну дію [9], а також протидисліпідемічну [10], кардіопротекторну [11], болезаспокійливу та протизапальну [12], ранозагоювальну [13], інсектицидну [14], антипроліферативну, антимікробну та антиоксидантну [15] властивості різних екстрактів та ефірної олії *L. angustifolia*. Є повідомлення про широке терапевтичне використання рослини як альтернативної медицини, ефективною для широкого спектра захворювань [16, 17]. На сьогодні відомі здебільшого нейротропні властивості препаратів лаванди. Зокрема, у китайській традиційній медицині екстракт трави лаванди застосовують як нейропротекторний засіб і вважають його ефективним у лікуванні хвороби Альцгеймера [18].

Проте повідомлення про токсикологічні дослідження лаванди дуже обмежені. У розробці нових лікарських засобів оцінка токсичних властивостей речовини має вирішальне значення для захисту громадського здоров'я, бо вплив хімічних речовин може призвести до негативних наслідків для людини [19]. Крім того, на етапі доклінічних досліджень визначення параметрів гострої токсичності допомагає ухвалити рішення про доцільність подальшого вивчення нової речовини [20]. Дослідження гострої токсичності на відповідних моделях тварин є невід'ємною частиною вивчення токсикологічного профілю нових субстанцій та лікарських засобів [21, 22].

З огляду на вищезазначене **метою роботи** стало вивчення гострої токсичності лаванди вузьколистої трави екстрактів сухих українського походження, отриманих на кафедрі фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету (НФаУ) аспіранткою В. О. Гуриною під керівництвом професора В. А. Георгіянец. В екстрактах ідентифіковано терпеноїди (ліналоол, ліналілацетат та сліди 1,8-цинеолу), флавоноїди (гіперозид, ізокверцитрин) та гідроксикоричні кислоти (розмарінова, хлорогенова). Сумарний вміст фенольних речовин становить 2,02-2,60 мг/г, флавоноїдів – 1,46-3,17 мг/г. Найбільшу кількість фенольних сполук (2,60 мг/мл) очікувано містив екстракт трави лаванди вузьколистої, отриманий екстракцією водно-етанольним розчином 70 %; найменшу (2,02 мг/мл) – водний екстракт [23, 24]. У результаті експериментальних мікробіологічних випробувань було з'ясовано, що трава лаванди вузьколистої українського походження є перспективним і доступним джерелом потенційних антимікробних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Екстракт лаванди, отриманий екстракцією водно-етанольним розчином 70 %, виявив високий антимікробний та протигрибковий потенціал. За попередніми даними, антимікробна активність корелює із вмістом фенольних речовин. Одержані результати можуть бути корисними для пошуку оригінальних субстанцій для комплексної корекції симптомів неврологічного дефіциту інфекційної етіології. До того ж, результати таких досліджень можуть надати відповідь на питання про фармакологічні маркери лаванди, бо раніше вчені відзначали провідну роль ліналоолу в забезпеченні антимікробної дії [24].

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були експериментальні тест-зразки:

тест-зразок № 1 – екстракт трави лаванди вузьколистої, отриманий екстракцією водою очищеною;

тест-зразок № 2 – екстракт трави лаванди вузьколистої, отриманий екстракцією водно-етанольним розчином (40 % етанолом);

тест-зразок № 3 – екстракт трави лаванди вузьколистої, отриманий екстракцією водно-етанольним розчином (70 % етанолом).

Дослідження виконували у Навчально-науковій тренінговій лабораторії медико-біологічних досліджень НФаУ, сертифікованій ДП «Харківстандартметрологія» (посвідчення № 01-0084 від 06.08.2021). З метою відтворення клініки гострого отруєння і для визначення LD_{50} гостру токсичність тест-зразків вивчали на 48-ми статевозрілих білих мишах масою 19-21 г в умовах одноразового внутрішньошлункового введення, відповідно до рекомендацій ДФЦ

МОЗ України [21] та протоколу біоетики № 8 від 15.02.2023 р.

Під час експерименту тварини були у віварії Навчально-наукової тренінгової лабораторії медико-біологічних досліджень НФаУ. Мишей утримували в окремих кімнатах з контрольованими параметрами мікроклімату, у стандартних пластикових клітках по 6 тварин у кожній. Температура повітря становила +20-24 °С, вологість – 45-65 %, світловий режим – 12 годин день/ніч. Провітрювання кімнати та стерилізацію повітря за допомогою кварцової лампи здійснювали щоденно. Тварини мали вільний доступ до води. Для пиття використовували відстояну водопровідну воду з поїлок. Щурів годували гранульованим повнораціонним комбікормом для мишей і щурів ТМ «ГОРА» (ТУ.У15.7-2123600159-001:2007). Доглядали за тваринами відповідно до стандартних операційних процедур, а також рекомендацій з утримання лабораторних тварин та роботи з ними [25].

Після акліматизації тривалістю 7 днів та до експериментального нагляду тварин розподілили на групи. До початку експерименту мишам нанесли маркування від 1 до 48. В експериментальні групи відібрали тільки здорових тварин. Тварин, які не відповідали критеріям дослідження, вилучали з відібраних протягом періоду акліматизації. Групи сформували методом рандомізації (випадкового відбору) з використанням маси тіла як головної ознаки (відхилення маси тварин між та всередині груп не перевищувало ± 10 %).

Для проведення експерименту з вивчення гострої токсичності мишей розподілили на 4 групи по 12 тварин (6 самців, 6 самиць) у кожній.

Перед введенням тест-зразків миші голодували протягом 4 годин. Досліджувані тест-зразки вводили у максимальній дозі 4 класу токсичності, що є лімітувальною дозою, здатною викликати токсичну дію: за внутрішньошлункового введення ця доза дорівнює 5000 мг/кг [22].

Тест-зразки у вигляді водного розчину вводили через металевий зонд з розрахунку 0,2 мл/10 г маси тіла мишей внутрішньошлунково [22]. Тваринам групи інтактного контролю вводили воду очищену в еквівалентному розрахунку.

Доступ тварин до води був вільний, до їжі їх допустили лише через 2 години після введення тест-зразків.

За мишами спостерігали протягом 2 тижнів, що цілком дозволяє оцінити токсичну дію досліджуваних екстрактів лаванди на організм експериментальних тварин. Спостерігали за масою (вихідні дані, 3, 7 і 14 доба), за поведінкою тварин після введення тест-зразків (зовнішнім виглядом, диханням, слиновиділенням, сечовипусканням, екскретами, споживанням кормів), за добовим споживанням корму та води (7 та 14 доба). Після закінчення терміну спостереження тварин надавали евтаназії під легким хлороформним наркозом шляхом шийної дислокації.

Макроскопічне дослідження передбачало: зовнішній огляд тварин, огляд внутрішніх органів грудної (серце, легені, тимус) та черевної порожнини (печінка, селезінка, нирки, наднирники, сім'яники/яєчники) [22].

Після макроскопічного обстеження внутрішніх органів їх зважували (ваги AD300) та розраховували коефіцієнти маси (КМ, %) внутрішніх органів тварин за формулою:

$$KM_{\text{органа}} = \frac{m_{\text{органа}}}{m_{\text{тварини}}} \cdot 100 \%$$

Дизайн дослідження гострої токсичності трьох тест-зразків субстанції лаванди вузьколистої на мишах обох статей наведено в табл. 1.

Для статистичної обробки отриманих даних (маса тіла) використовували середнє арифметичне значення та його стандартну похибку; достовірність розбіжностей між вибірками оцінювали за допомогою ANOVA RM та критерію Данета. Порівнювали з групою інтактного контролю. Показники коефіцієнтів маси внутрішніх органів зображали у вигляді медіани, верхньої та нижньої квартилів. Достовірність розбіжностей між вибірками оцінювали за методом Крускала-Волліса та критерієм Мана-Вітні, порівнюючи з групою негативного контролю [26, 27].

Результати та їх обговорення. Результати дослідження гострої токсичності сухих екстрактів лаванди за внутрішньошлункового введення наведено в табл. 2-5.

Тварини були під постійним наглядом експериментатора, який щоденно реєстрував їхній загальний стан. Через 20-30 хвилин після введення всіх тест-зразків лаванди в дозі 5000 мг/кг у тварин спостерігали зниження рухової активності. Характер та інтенсивність рухової активності залежали від кожної

Таблиця 1

Дизайн дослідження гострої токсичності тест-зразків

Експериментальні групи	Шлях уведення	Стать тварин	Кількість тварин	Доза, мг/кг	Динаміка маси тіла/ макроскопічні дослідження
Інтактний контроль	Внутрішньошлунковий, одноразово	самці/самиці	6/6	розчинник (вода очищена)	3, 7, 14 доба/14 доба
Тест-зразок № 1			6/6	5 000	
Тест-зразок № 2			6/6	5 000	
Тест-зразок № 3			6/6	5 000	

Дослідження летальних ефектів за внутрішньошлункового введення тест-зразків

Експериментальні групи	Доза, мг/кг	Кількість загиблих тварин/загальна кількість тварин у групі	
		самці	самиці
Інтактний контроль	розчинник (вода очищена)	0/6	0/6
Тест-зразок № 1	5000	0/6	0/6
Тест-зразок № 2	5000	0/6	0/6
Тест-зразок № 3	5000	0/6	0/6

тварини окремо та статі (самки більш рухливі, ніж самці). Усі ці ознаки зникали через 3-5 годин, надалі стан тварин не відрізнявся від поведінки мишей із групи негативного контролю.

Подальші спостереження за тваринами в ранкові години протягом 14 діб свідчили про те, що всі тварини були активними, охайними, мали задовільний апетит, адекватно реагували на звукові та світлові подразники, процеси сечовипускання і дефекації були в нормі, порушення дихання і судоми не спостерігали. Зовнішній огляд засвідчив, що всі дослідні й контрольні миші на 14 день експерименту були нормальної вгодованості. Шерстний покрив охайний, сухий, щільно прилягав до тіла. Регіональні лімфатичні вузли на дотик не збільшені. Слизова оболонка ротової порожнини рожева, гладенька, блискуча. Язик вільно поміщався у ротовій порожнині, без нальоту. Слизова оболонка носу гладенька, блискуча, навколо носа виділень немає. Анальний отвір не забруднений, фекальні маси сформовані. Вагінальний отвір чистий. Обидва яєчка розташовані в мошонці, рухливі. Мошонка рожева, нормального кровонаповнення, розмір її обмежений розміром яєчок.

Загибелі тварин за весь період спостереження не реєстрували. Результати дослідження летальних ефектів тест-зразків субстанції лаванди наведено в табл. 2.

Відповідно до методичних рекомендацій [22], важливим показником токсичної дії лікарських засобів

є вплив на масу тварин. Результати оцінювання приросту маси тіла тварин наведено в табл. 3.

Спостереження свідчать, що приріст маси тіла мишей у всіх дослідних групах був достатній, не виходив за межі значень групи негативного контролю як у самців, так і у самиць. Отже, введення тест-зразків лаванди в дозі 5000 мг/кг не впливало на приріст маси тіла, що свідчить про відсутність у них токсичних властивостей.

Під час макроскопічного дослідження виявили, що тимус дещо варіював за розміром, був конусоподібної форми з чіткими двома частками, блискучий, м'який на дотик, сіро-рожевого кольору. Легені блідо-рожеві, без спайок між листками плеври, займали всю плевральну порожнину. Серце звичайної конфігурації, нормального розміру, з типовим розташуванням коронарних артерій і вен. Поверхня епікарда без особливостей, міокард на розрізі щільний. Очеревина прозора, гладенька. У порожнині стороннього вмісту не знайдено. Печінка рівномірно червоно-коричнюватого кольору, всі частки вільно розділяються, капсула не напружена, краї часток не закруглені, поверхня органа гладенька, без вузликових утворень. Підшлункова залоза має вигляд слабко розгалуженого пухкого тяжа, паренхіма залози блідо-рожево-жовтуватого кольору, без ознак крововиливів, склерозу й жирових некрозів. Селезінка пружна, повнокровна, червоно-вишневого кольору. Капсула нирок легко знімається, на розрізі органа чітко видно

Результати впливу тест-зразків на динаміку маси (г) тіла мишей за внутрішньошлункового введення, n = 6, M ± t

Групи тварин	Маса тіла мишей, г			
	вихідна	3 доба	7 доба	14 доба
самці				
Інтактний контроль	27,23 ± 0,65	27,75 ± 0,56	28,70 ± 0,54	29,70 ± 0,61
Тест-зразок № 1	27,07 ± 0,51	27,25 ± 0,54	28,17 ± 0,56	29,50 ± 0,58
Тест-зразок № 2	27,70 ± 0,36	27,87 ± 0,37	28,68 ± 0,50	29,60 ± 0,55
Тест-зразок № 3	27,67 ± 0,43	27,88 ± 0,37	28,45 ± 0,39	29,52 ± 0,35
самиці				
Інтактний контроль	23,47 ± 0,84	23,38 ± 0,79	24,20 ± 0,76	25,42 ± 0,78
Тест-зразок № 1	23,08 ± 1,05	23,12 ± 1,02	24,13 ± 0,95	25,13 ± 0,98
Тест-зразок № 2	23,57 ± 0,92	23,60 ± 0,88	24,47 ± 1,05	25,92 ± 1,17
Тест-зразок № 3	23,80 ± 0,67	23,97 ± 0,74	24,77 ± 0,66	25,90 ± 0,52

Примітка: n – кількість тварин у групі.

Таблиця 4

Вплив тест-зразків на коефіцієнти маси внутрішніх органів мишей, $n = 6$, $\bar{X}(X_{\min} \div X_{\max})$

Внутрішні органи	Групи тварин			
	Інтактний контроль	Тест-зразок № 1	Тест-зразок № 2	Тест-зразок № 3
самці				
Печінка	5,39 (5,08 ÷ 5,71)	5,52 (4,85 ÷ 6,67)	5,15 (4,44 ÷ 5,55)	5,13 (4,70 ÷ 5,52)
Нирки	1,41 (1,17 ÷ 1,82)	1,43 (1,25 ÷ 1,48)	1,37 (1,20 ÷ 1,54)	1,41 (1,15 ÷ 1,59)
Серце	0,51 (0,41 ÷ 0,58)	0,52 (0,46 ÷ 0,58)	0,48 (0,42 ÷ 0,54)	0,50 (0,42 ÷ 0,56)
Легені	0,69 (0,66 ÷ 0,79)	0,73 (0,59 ÷ 0,86)	0,75 (0,59 ÷ 1,02)	0,77 (0,61 ÷ 1,05)
Селезінка	0,66 (0,61 ÷ 0,71)	0,64 (0,57 ÷ 0,75)	0,70 (0,58 ÷ 0,75)	0,67 (0,59 ÷ 0,74)
Тимус	0,222 (0,170 ÷ 0,272)	0,205 (0,175 ÷ 0,255)	0,219 (0,180 ÷ 0,248)	0,219 (0,135 ÷ 0,256)
Сім'яники	0,60 (0,55 ÷ 0,63)	0,62 (0,56 ÷ 0,68)	0,63 (0,58 ÷ 0,67)	0,62 (0,43 ÷ 0,69)
самиці				
Печінка	5,11 (4,17 ÷ 5,65)	5,21 (4,58 ÷ 5,89)	5,05 (4,44 ÷ 5,73)	5,16 (4,67 ÷ 5,73)
Нирки	1,07 (0,91 ÷ 1,26)	1,06 (0,97 ÷ 1,29)	1,00 (0,84 ÷ 1,34)	1,04 (0,93 ÷ 1,11)
Серце	0,46 (0,38 ÷ 0,69)	0,46 (0,42 ÷ 0,54)	0,48 (0,38 ÷ 0,66)	0,46 (0,42 ÷ 0,49)
Легені	0,90 (0,61 ÷ 1,06)	0,92 (0,78 ÷ 1,02)	0,89 (0,66 ÷ 1,16)	0,94 (0,80 ÷ 1,17)
Селезінка	0,70 (0,60 ÷ 0,85)	0,69 (0,57 ÷ 0,83)	0,69 (0,57 ÷ 0,78)	0,71 (0,58 ÷ 0,81)
Тимус	0,230 (0,185 ÷ 0,291)	0,233 (0,190 ÷ 0,317)	0,231 (0,200 ÷ 0,266)	0,232 (0,181 ÷ 0,293)

Примітка: n – кількість тварин у групі.

щільні, зі збереженим малюнком шари. Наднирники зовово не змінені. Слизова оболонка залозистого відділу шлунка має характерний рельєф смужок, без геморагій, набряку, ерозивних ушкоджень. Слизова оболонка різних відділів кишечника звичайна за кольором, вміст відповідає відділам. Яечка, придатки ячок, передміхурова залоза та сім'яні пухирці, яєчники, матка без патології.

Розрахунок та подальший аналіз показників коефіцієнтів маси внутрішніх органів тварин підтвердив, що внутрішньошлункове одноразове введення тест-зразків сухих екстрактів лаванди не призвело до їх зміни проти показників тварин групи негативного контролю як у самців, так і у самок. Показники були в межах фізіологічної норми, що свідчить про відсутність негативного впливу на загальнотрофічні процеси тварин (табл. 4).

Отже, на підставі отриманих даних можемо висувати, що одноразове внутрішньошлункове введення водного та двох екстрактів трави лаванди вузько-листої, отриманих екстракцією водно-етанольними розчинами (40 та 70 % етанолом) у дозі 5000 мг/кг не призводить до будь-яких помітних змін фізіологічного стану тварин, маси тіла та відносної маси внутрішніх органів, що дозволяє віднести досліджувані тест-зразки до V класу практично не токсичних речовин ($LD_{50} > 5000$ мг/кг) (табл. 5).

Отримані результати узгоджуються з даними інших дослідників, які засвідчують, що LD_{50} препаратів з лаванди перебувають у межах 2000-5000 мг/кг,

Таблиця 5
Середньолетальні дози тест-зразків за внутрішньошлункового введення

Дослідна група	LD_{50} , мг/кг
Тест-зразок № 1	V клас (практично не токсичних речовин), > 5000 мг/кг
Тест-зразок № 2	
Тест-зразок № 3	

тобто належать до V класу токсичності (2000 мг/кг $< LD_{50} < 5000$ мг/кг). Так, Mekonnen A. та ін. продемонстрували, що значення LD_{50} екстракту, який вони досліджували, є за межами 2000 мг/кг [28]. У дослідженнях, проведених da Silva зі співавт. [29], значення LD_{50} становило 3,55 г/кг. Корейські вчені також з'ясували, що LD_{50} ефірної олії лаванди становить більше 2000 мг/кг [30].

Висновки та перспективи подальших досліджень. Результати проведеного дослідження демонструють, що одноразове внутрішньошлункове введення тест-зразків лаванди в дозі 5000 мг/кг не призводить до патологічних змін фізіологічного стану тварин, що дозволяє віднести досліджувані екстракти до V класу практично не токсичних речовин ($LD_{50} > 5000$ мг/кг). Надалі доцільно вивчити місцевоподразнювальну дію та гостру токсичність за багаторазового введення, що дозволить визначити потенційний вплив досліджуваних екстрактів на морфологічні та фізіологічні зміни в органах тварин після повторних уведень.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Кременчук Р. І. Фітономія та сучасний стан таксономії лаванди (*Lavandula L.*) Сучасний стан та гармонізація назв культурних рослин у системі UPOV : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Київ, 13 жовт. 2017 р. / Інститут експертизи сортів рослин. Вінниця : Нілан-ЛТД, 2017. С. 26-27.
2. Effect of Lavender (*Lavandula angustifolia*) Essential Oil on Acute Inflammatory Response / Cardia et al. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2018. Vol. 2018, № 10. DOI: 10.1155/2018/1413940.1413940/.

3. Effect of drying on the composition of essential oil from *lavandula angustifolia* / K. Smigielski et al. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*. 2011. Vol. 14, № 5. P. 532-542. DOI: 10.1080/0972060X.2011.10643970
4. Bioactivities of *Lavandula angustifolia* essential oil against the stored grain pest *Sitophilus granaries* / G. S. Germinara et al. *Bulletin of Insectology*. 2017. Vol. 70, № 1. P. 129-138.
5. de Rapper S., Kamatou G., Viljoen A., van Vuuren S. The *In Vitro* Antimicrobial Activity of *Lavandula angustifolia* Essential Oil in Combination with Other Aroma-Therapeutic Oils. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013. Vol. 2013. P. 10. DOI: 10.1155/2013/852049.852049.
6. Wolfe N., Herzberg J. Can aromatherapy oils promote sleep in severely demented patients? *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 1996. Vol. 11, № 10. P. 926-927. DOI: 10.1155/2017/1902807.
7. Lis-Balchin M., Hart S. Studies on the mode of action of the essential oil of lavender (*Lavandula angustifolia* P. Miller) *Phytotherapy Research*. 1999. Vol. 13, № 6. P. 540-542. DOI: 10.1002/(sici)1099-1573(199909)13:6<540:aid-ptr523>3.0.co;2-i.
8. Diuretic activity of the infusion of flowers from *Lavandula officinalis* / M. Elhajili et al. *Reproduction Nutrition Development*. 2001. Vol. 41, № 5. P. 393-399. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12014366/> (Date of access: 02.10.2024).
9. Comparison of *Lavandula angustifolia* Mill. tincture and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized trial / S. Akhondzadeh et al. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2003. Vol. 27, № 1. P. 123-127. DOI: 10.1016/s0278-5846(02)00342-1.
10. A potential role of *Lavandula angustifolia* in the management of diabetic dyslipidemia / A. Issa et al. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2011. Vol. 5, № 6. P. 3876-3882.
11. Cardioprotective effects of essential oil of *Lavandula angustifolia* on isoproterenol-induced acute myocardial infarction in rat / M. Ziaee et al. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2015. Vol. 14, № 1. P. 279-289. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4277641/> (Date of access: 02.10.2024).
12. Antioxidant, analgesic and anti-inflammatory effects of lavender essential oil / G. L. da Silva et al. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 2015. Vol. 87, № 2. P. 1397-1408. DOI: 10.1590/0001-3765201520150056.
13. Mori H.-M., Kawanami H., Kawahata H., Aoki M. Wound healing potential of lavender oil by acceleration of granulation and wound contraction through induction of TGF- β in a rat model. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2016. Vol. 16. P. 144. DOI: 10.1186/s12906-016-1128-7.
14. Khosravi R., Sendi J. J. Toxicity, development and physiological effect of *Thymus vulgaris* and *Lavandula angustifolia* essential oils on *Xanthogaleruca luteola* (Coleoptera: Chrysomelidae) *Journal of King Saud University – Science*. 2013. Vol. 25, № 4. P. 349-355. DOI: 10.1016/j.jksus.2013.01.002.
15. Antiproliferative, antimicrobial, and antioxidant activity of *Lavandula angustifolia* Mill. essential oil / H. Niksic et al. *Journal of Health Sciences*. 2017. Vol. 7, № 1. P. 35-43. DOI: 10.17532/jhsci.2017.412.
16. Cavanagh H. M. A., Wilkinson J. M. Biological activities of lavender essential oil. *Phytotherapy Research*. 2002. Vol. 16, № 4. P. 301-308. DOI: 10.1002/ptr.1103.
17. Prusinowska R., Śmigielski K. B. Composition, biological properties and therapeutic effects of lavender (*Lavandula angustifolia* L.). A review. *Herba Polonica*. 2014. Vol. 60, № 2. P. 56-66. DOI: 10.2478/hepo-2014-0010.
18. Integrating Zebrafish Model to Screen Active Ingredients and Network Pharmacology Methods to Explore the Mechanism of *Lavandula angustifolia* Therapy for Alzheimer's Disease / M. Li et al. *ChemistrySelect*. 2022. Vol. 7, e202201364. DOI: 10.1002/slct.202201364.
19. Mir A. H., Sexena M., Malla M. Y. An acute oral toxicity study of methanolic extract from *Tridax procumbens* Sprague Dawley's Rats as per OECD guidelines 423. *Asian Journal of Plant Science and Research*. 2013. Vol. 3, № 1. P. 16-20.
20. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика : Настанова. СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. Київ : МОЗ України, 2009. 27 с.
21. Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів, Порядку визначення установ, які проводять доклінічне вивчення лікарських засобів : Наказ МОЗ України № 944 від 14.12.2009р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0972-01#Text> (дата звернення: 02.10.2024).
22. Коваленко В. М., Стефанов О. В., Максимов О. В., Трахтенберг І. М. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. Київ : Авіцена, 2001. С. 74-79.
23. *Lavandula angustifolia* Herb from Ukraine: Comparative Chemical Profile and in vitro Antioxidant Activity / O. Mykhailenko et al. *Chem. Biodiversity*. 2024. Vol. 21, № 9. P. e202400640. DOI: 10.1002/cbdv.202400640.
24. *Lavandula angustifolia* Mill. of Ukrainian origin: a comparative study of the chemical composition and antimicrobial potential of herb extracts / O. Bogatyrova et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. № 5(51). P. 4-14. DOI: 10.15587/2519-4852.2024.313236.
25. Кожем'якін Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А., Сайфетдинова Г. А. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. Київ : Авіцена, 2002. 156 с.
26. Computational Approaches in Preclinical Studies on Drug Discovery and Development / F. Wu et al. *Frontiers in Chemistry*. 2020. Vol. 8. P. 726. DOI: 10.3389/fchem.2020.00726.
27. Lee S. W. Methods for testing statistical differences between groups in medical research: statistical standard and guideline of Life Cycle Committee. *Life Cycle*. 2022. Vol. 2. P. e1. DOI: 10.54724/lc.2022.e1.
28. Evaluation of Skin Irritation and Acute and Subacute Oral Toxicity of *Lavandula angustifolia* Essential Oils in Rabbit and Mice / A. Mekonnen et al. *Journal of Toxicology*. 2019. Vol. 2019. P. 5979546. DOI: 10.1155/2019/5979546.
29. Antioxidant, analgesic and anti-inflammatory effects of lavender essential oil / G. L. da Silva et al. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 2015. Vol. 87, № 2. P. 1397-1408. DOI: 10.1590/0001-3765201520150056.
30. Evaluation of Acute Toxicity of Plant Extracts, Lavender, Lemon Eucalyptus and Cassia Essential Oil / Mi-Hye Jeong et al. *The Korean Journal of Pesticide Science*. 2010. Vol. 14, № 4. URL: https://www.researchgate.net/publication/264075896_Evaluation_of_Acute_Toxicity_of_Plant_Extracts_Lavender_Lemon_Eucalyptus_and_Cassia_Essential_Oil (Date of access: 02.10.2024).

REFERENCES

1. Kremenichuk R. I. (2017). Fitonomiia ta suchasnyi stan taksonomii lavandy (*Lavandula L.*) Suchasnyi stan ta harmonizatsiia nazv kulturnykh roslyn u systemi UPOV: materialy Mizhnar. nauk.-prakt. konf. (13 zhovt. 2017 r.) (s.26-27.). Vinnytsia.
2. Cardia G. F. E., Silva-Filho S. E., Silva E. L., Uchida, N. S., Cavalcante, H. A. O., Cassarotti L. L. et al. (2018). Effect of Lavender (*Lavandula angustifolia* Essential Oil on Acute Inflammatory Response. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018, 10. doi:10.1155/2018/1413940.1413940.
3. Smigielski K., Prusinowska R., Raj A., Sikora M., Wolińska K., Gruska R. (2011). Effect of drying on the composition of essential oil from *lavandula angustifolia*. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 14(5), 532-542. doi: 10.1080/0972060X.2011.10643970.
4. Germinara, G. S., Di Stefano M. G., De Acutis L., Pati, S., Delfine, S., Cristofaro, A. De, Rotundo, G. et al. (2017). Bioactivities of *Lavandula angustifolia* essential oil against the stored grain pest *Sitophilus granarius*. *Bulletin of Insectology*, 70(1), 129-138.
5. de Rapper, S., Kamatou, G., Viljoen, A., van Vuuren, S. (2013). The *In Vitro* Antimicrobial Activity of *Lavandula angustifolia* Essential Oil in Combination with Other Aroma-Therapeutic Oils. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 10. doi: 10.1155/2013/852049.852049.
6. Wolfe, N., Herzberg, J. (1996). Can aromatherapy oils promote sleep in severely demented patients? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 11(10), 926-927. doi: 10.1155/2017/1902807.
7. Lis-Balchin, M., Hart, S. (1999). Studies on the mode of action of the essential oil of lavender (*Lavandula angustifolia* P. Miller) *Phytotherapy Research*, 13(6), 540-542. doi: 10.1002/(sici)1099-1573(199909)13:6<540:aid-ptr523>3.0.co;2-i.
8. Elhajili, M., Baddouri, K., Elkabbaj, S., Meiouat, F., Settaf, A. (2001). Diuretic activity of the infusion of flowers from *Lavandula officinalis*. *Reproduction Nutrition Development*, 41(5), 393-399. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12014366>.
9. Akhondzadeh S., Kashani L., Fotouhi A., Jarvandi, S., Mobaseri, M., Moin, M. et al. (2003). Comparison of *Lavandula angustifolia* Mill. tincture and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 27(1),123-127. doi: 10.1016/s0278-5846(02)00342-1.
10. Issa A., Mohammad M., Hudaib M., Tawaha, K. A., Talal A. R., Oran, S., Bustanji, Y. et al. (2011). A potential role of *Lavandula angustifolia* in the management of diabetic dyslipidemia. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(6), 3876-3882.
11. Ziaee M., Khorrami A., Ebrahimi M., Nourafcan, H., Amiraslanzadeh, M., Rameshrad, M. et al. (2015). Cardioprotective effects of essential oil of *Lavandula angustifolia* on isoproterenol-induced acute myocardial infarction in rat. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 14(1), 279-289. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4277641/>.
12. da Silva, G. L., Luft, C., Lunardelli, A., Amaral, R. H., da Silva Melo, D. A., Donadio, M. V. F. et al. (2015). Antioxidant, analgesic and anti-inflammatory effects of lavender essential oil. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 87(2), 1397-1408. doi: 10.1590/0001-3765201520150056.
13. Mori, H.-M., Kawanami, H., Kawahata, H., Aoki, M. (2016). Wound healing potential of lavender oil by acceleration of granulation and wound contraction through induction of TGF- β in a rat model. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16, 144. doi: 10.1186/s12906-016-1128-7.
14. Khosravi, R., Sendi, J. J. (2013). Toxicity, development and physiological effect of *Thymus vulgaris* and *Lavandula angustifolia* essential oils on *Xanthogaleruca luteola* (Coleoptera: Chrysomelidae). *Journal of King Saud University – Science*, 25(4), 349-355. doi: 10.1016/j.jksus.2013.01.002.
15. Niksic, H., Kovac-Besovic, E., Omeragic, E., Muratovic, S., Kusturica, J., Duric, K. (2017). Antiproliferative, antimicrobial, and antioxidant activity of *Lavandula angustifolia* Mill. essential oil. *Journal of Health Sciences*, 7(1), 35-43. doi: 10.17532/jhsci.2017.412.
16. Cavanagh, H. M. A., Wilkinson, J. M. (2002). Biological activities of lavender essential oil. *Phytotherapy Research*, 16(4), 301-308. doi: 10.1002/ptr.1103.
17. Prusinowska, R., Smigielski, K. B. (2014). Composition, biological properties and therapeutic effects of lavender (*Lavandula angustifolia* L.). A review. *Herba Polonica*, 60(2), 56-66. doi: 10.2478/hepo-2014-0010.
18. Li, M., Cao, X., Yan, H., Wang, M., Tashibolati, A., Maiwulanjiang, M. (2022). Integrating Zebrafish Model to Screen Active Ingredients and Network Pharmacology Methods to Explore the Mechanism of *Lavandula angustifolia* Therapy for Alzheimer's Disease. *Chemistry Select*, 7, e202201364. <https://doi.org/10.1002/slct.202201364>.
19. Mir, A., Sexena, M., Malla, M. (2013). An acute oral toxicity study of methanolic extract from *Tridaxprocumbens* Sprague Dawley's Rats as per OECD guidelines 423. *Asian Journal of Plant Science and Research*, 3(1), 6-20.
20. MOZ Ukrainy. (2009). Nastanova. ST-N MOZU 42-6.0:2008. Likarski zasoby. Nalezna laboratorna praktyka.
21. Nakaz MOZ Ukrayiny (2009). Nakaz vid 14.12.2009r № 944 Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia doklinichnoho vvychennia likarskykh zasobiv, Poriadku vyznachennia ustanov, yaki provodiad doklinichne vvychennia likarskykh zasobiv.
22. Kovalenko, V. M., Stefanov, O. V., Maksymov, O. V., Trakhtenberh, I. M. (2001). Eksperymentalne vvychennia toksychnoi dii potent-siinykh likarskykh zasobiv. Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv. Kyiv: Avitsena.
23. Mykhailenko, O., Hurina, V., Ivanauskas, L., Marksa, M., Skybitska, M., Kovalenko, O. et al. (2024). *Lavandula angustifolia* Herb from Ukraine: Comparative Chemical Profile and in vitro Antioxidant Activity. *Chem. Biodiversity*, 21(9), e202400640. doi: 10.1002/cbdv.202400640.
24. Bogatyrova, O., Hurina, V., Naboka, O., Filimonova, N., Dzhoraieva, S., Mykhailenko, O. et al. (2024). *Lavandula angustifolia* Mill. of Ukrainian origin: a comparative study of the chemical composition and antimicrobial potential of herb extracts. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5(51), 4-14. doi: 10.15587/2519-4852.2024.313236.
25. Kozhem'iakin, Yu. M., Khromov, O. S., Filonenko, M. A., Saifetdynova, H. A. (2002). *Naukovo-praktychni rekomendatsii z utrymannia laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy*. Kyiv: Avitsena.
26. Wu, F., Zhou, Y., Li, L., Shen, X., Chen, G., Wang, X. et al. (2020). Computational Approaches in Preclinical Studies on Drug Discovery and Development. *Frontiers in Chemistry*, 8, 726. doi: 10.3389/fchem.2020.00726.
27. Lee, S. W. (2022). Methods for testing statistical differences between groups in medical research: statistical standard and guideline of Life Cycle Committee. *Life Cycle*, 2. doi: 10.54724/lc.2022.e1.

28. Mekonnen, A., Tesfaye, S., Christos, S. G., Dires, K., Zenebe, T., Zegeye, N. et al. (2019). Evaluation of Skin Irritation and Acute and Subacute Oral Toxicity of *Lavandula angustifolia* Essential Oils in Rabbit and Mice. *Journal of Toxicology*, 2019, 5979546. doi: 10.1155/2019/5979546.
29. da Silva, G. L., Luft, C., Lunardelli, A., Amaral, R. H., da Silva D. A. Melo, Donadio M. V. F. et al. (2015). Antioxidant, analgesic and anti-inflammatory effects of lavender essential oil. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 87(2), 1397-1408. doi: 10.1590/0001-3765201520150056.
30. Mi-Hye Jeong, Mi-Jeong Kwon, Soo-Jin Park, Sung-Hum Yeon, Kyung-Hun Park, Jae-Eup Park et al. (2010). Evaluation of Acute Toxicity of Plant Extracts, Lavender, Lemon Eucalyptus and Cassia Essential Oil. *The Korean Journal of Pesticide Science*, 14(4). Available at: https://www.researchgate.net/publication/264075896_Evaluation_of_Acute_Toxicity_of_Plant_Extracts_Lavender_Lemon_Eucalyptus_and_Cassia_Essential_Oil.

Відомості про авторів:

Богатирьова О. О., аспірантка кафедри клінічної лабораторної діагностики, мікробіології та біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: elena.bogatyrova@live.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7994-1245>

Набока О. І., доктор біологічних наук, професор кафедри клінічної лабораторної діагностики, мікробіології та біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: olganaboka2012@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2671-6923>

Information about authors:

Bogatyrova O. O., PhD student of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Microbiology, and Biological Chemistry, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: elena.bogatyrova@live.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7994-1245>

Naboka O. I., Doctor of Biology (Dr. habil.), professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Microbiology, and Biological Chemistry, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: olganaboka2012@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-2671-6923>

Надійшла до редакції 24.09.2024 р.