

UOT: 633.8:581.19:581.522.4(476)

MELİSSA (MELİSSA OFFİCİNALİS) VƏ MAYASARMAŞIĞI OTU (HUMULUS LUPULUS) BİTKİSİNDƏN ALINMIŞ BİOLOJİ AKTİV QARIŞIQLARIN KƏSKİN TOKSİKLİYİNİN TƏDQIQI

¹Qurbanzadə Ç.R., ²Əsmətov V.Y., ²Tahirov İ.A.

¹Milli Müdafiə Universiteti. Hərbi Elmi Tədqiqat İnstitutu.

²Azərbaycan Tibb Universiteti. Farmakologiya kafedrası.

¹Müəssisənin ünvanı: Azərbaycan, Bakı şəhəri, Şəfaət Mehdiyev küçəsi 136

²Müəssisənin ünvanı: AZ 1022, Azərbaycan, Bakı şəhəri, Ə.Qasımzadə küçəsi 14

Qurbanzadə Ç.R. Elektron poçt ünvanı: chinara.qurbanzada@icloud.com

Əsmətov V.Y. Elektron poçt ünvanı: veli.asmetov@mail.ru

Tahirov İ.A. Elektron poçt ünvanı: dr_ilqar_tahirli@mail.ru

Açar sözlər: *kəskin toksiklik, melissa, mayasarmaşığıotu, letallıq*

Giriş. Bəşər tarixi mövcud olan dövrdən bitkilərlə müalicəyə xüsusi önəm verilmişdir və müasir dövrdə də dünya əhalisinin əksər təbəqələri arasında bitki mənşəli dərman preparatlarına qarşı maraq artmaqda davam edir [1,2,3]. Bitkilərlə müalicə onların tərkibinin müəyyən bioloji aktiv maddələrlə zəngin olması ilə əlaqədardır [4,5,7]. Bitki mənşəli xammalın bioloji aktiv maddələrinin əczaçılıq zavodlarında sintetik yolla alınmış substansiya ilə müqayisəsi göstərir ki, bitki mənşəli preparatlar az təhlükəli olması, terapeutik genişliklərinin böyük olması və farmakoterapevtik effektin qısa müddətdə alınması ilə onlardan fərqlənir [6,8,9]. Bitki mənşəli dərman preparatlarına qarşı tələbatın artması ilə əlaqədar bu dərman maddələrinin alınması zamanı bir sıra ciddi tələbatları yerinə yetirmək vacib şərtlərdən hesab olunur. Bu şərtlərə bitkilərdən alınmış bioloji aktiv maddələrin təhlükəsiz olması, yüksək effektə malik olmaları və keyfiyyətli olmaları vacib şərtlərdən hesab olunur [10,11]. Bitki xammalından alınmış bioloji aktiv maddələrin xəstələrə tətbiq olunması üçün onların klinikayaqədər hərtərəfli farmakoloji aktivliyinin tədqiqinin aparılmasını, toksiki təsirinin öyrənilməsini, effektiv dozasının tapılmasını labüd edir. Bu zaman bitkilərdən alınmış maddələrdə bir bioloji aktiv

maddənin deyil, ümumi bioloji aktiv maddələrin effektləri öyrənilməlidir. Bu maddələrin tərkibində yüksək bioloji aktivliyə malik olan maddələrinin olması ilə yanaşı, toksiki təsirə malik olan maddələr də olduğuna görə onlar toksiki təsir effekti də göstərə bilirlər. Bu toksiki təsirlər həm ümumi toksiki təsirlər, həm də spesifik toksiki təsirlər ola bilər. Bu təsirlərə allergik təsirləri, neyrotoksik, hepatotoksik, nefrotoksik, ototoksik, oftalmotoksik, immunotoksik, kanserogen, mutagen təsirləri aid etmək olar [10,11]. Ümumdünya laboratoriya təcrübələrinin və yaxud Good Laboratory Practice (GLP) tövsiyyələrinə görə yeni öyrənilən bitki xammalının farmakoloji tədqiqi zamanı ilkin olaraq ümumtoksiki təsirinin tədqiq olunması vacib şərtlərdən biri hesab olunur. Ümumi toksiki təsirin öyrənilməsi bir sıra məsələlərin həllinə yardımçı olur. Ümumi toksiki təsiri öyrənməklə terapeutik indeks, terapeutik genişliyi, orqanizmin dozaya qarşı dözümlülüyünü, letal dozayı, orqan və sistemlərin öyrənilən bioloji aktiv maddələrə qarşı həssaslığını, orqanlarda əmələ gələn dəyişikliyi öyrənməyə imkan verir [12,13]. Ümumi toksiki təsir öz növbəsində iki mərhələyə ayrılır. Kəskin toksikliyin öyrənilməsi. Xroniki toksikliyin öyrənilməsi. Kəskin toksikliyin öyrənilməsi zamanı dərman maddəsi

ya bir dəfə, yada sutka ərzində hər 3-6 saatdan bir orqanizmə yeridilərək onun təsiri öyrənilir. Yarımkəskin və xroniki toksikliyi öyrənmək üçün isə dərman maddəsi uzun müddətə eksperimental heyvanlara təyin olunmaqla onların təsiri öyrənilir. Kəskin toksikliyi öyrənən zaman öyrənilən maddənin potensial təhlükəli olması 30-70% hallarda aşkar olunur. Respublikamızın dərman bitkiləri ilə zəngin olmasını, onların tərkibində olan bioloji aktiv maddələrinin aktivliyinin yüksəkliyi bu sahəyə olan marağı artırır [14,15].

Tədqiqatın məqsədi. Bütün qeyd etdiklərimizi nəzərə alaraq ilk dəfə olaraq Azərbaycanda bitən Melissa (*Melissa officinalis*) və Mayasarmaşığı otu (*Humulus lupulus*) bitkilərindən alınmış bioloji aktiv qarışıqların kəskin toksikliyinə öyrənilməsinə qarşımıza məsəd qoyduq.

Tədqiqatın material və metodları. Bioloji aktiv qarışıqlar əcaçı alim, əcaçılıq üzrə fəlsəfə doktoru Sərxan Tağıyev tərəfindən alınmışdır. Bioloji aktiv qarışıqların kəskin toksikliyinə öyrənmək üçün vivarium şəraitində yetişdirilmiş çəkisi 170-200q olan ağ siçovullar (erkək və dişi) və çəkisi 16-22q olan ağ siçanlardan (erkək və dişi) istifadə olunmuşdur. Heyvanların saxlanıldığı yerdə temperatur 20-22^s olmuş, rütubət norma daxilində olmuşdur. Onların qidalanma və su təminatı şəraiti standartlara uyğun olmuşdur. Heyvanlarda kəskin toksiklik "Yeni farmakoloji maddələrin eksperimental (preklinik) öyrənilməsinə rəhbərlik" kitabına istinadən yaradılmışdır [10,11]. Heyvanlar aşağıdakı qruplarda qruplaşdırılmışdır. Birinci qrup nəzarət qrupu (Heyvanlar bu qrupda ekvivalent miqdarda fizioloji məhlul almışdır), digər 11 eksperimental qrupda isə heyvanlara hər kq/çəkiyə görə 50, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 mq/kq dozada tədqiq olunan maddələr inyeksiya üçün mayədə həll edilərək qarındaxili inyeksiya olunmuşdur. Hər qrupda 5 erkək və 5 dişi heyvan olmuşdur. Heyvanlar bir sutka ərzində fasiləsiz nəzarətdə olmuşdur.

72 saat ərzində heyvanların vəziyyəti, davranış xüsusiyyətləri, hərəkəti aktivliklərinin intensivliyi və xarakteri, qıcolmaların sayı və xarakteri, davranışın kordinasiyası, skelet əzələlərinin tonusu, tənəffüs hərəkətlərinin dərinliyi və tezliyi, ürək yığılmalarının ritmi, tük və dəri örtüyünün vəziyyəti, selikli qışaların rəngi, bəbəyin ölçüsü, quyruğun vəziyyəti, fekal kütlənin konsistensiyası və miqdarı, sidik ifrazının tezliyi, sidiyin rəngi, su və qidaya olan tələbatı, taktil, səs və işıq qıcıqlarına qarşı reaksiyası vizual olaraq öyrənilmişdir. Tədqiqatları aparan zaman Avropa Şurasının və Avropa İttifaqının onurğalı heyvanlarla humanist davranmaq tövsiyyələrinə əməl olunmuşdur [10,11]. Aparılmış eksperimental tədqiqatların alınmış nəticələri statistik işlənmişdir.

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi. Letallıq kəskin toksikliyi öyrənən zaman qeyd olunan əsas göstəricilərdən biridir. Bioloji aktiv qarışığın göstərdiyi letal təsirə görə onu toksiki təsirli maddələr sinifinə aid edirlər [10]. Sonradan isə belə maddələrin terapeutik genişlikləri təyin olunaraq istifadə olunur [10,11]. Apardığımız tədqiqatların alınmış nəticələrini təhlil edərək belə qənaətə gəldik ki, istər melissa, istərsə də mayasarmaşığıotu bitkisindən alınmış bioloji aktiv qarışıqlar tədqiq olunan dozalarda (50-1000 mq/kq) hər iki cinsdən olan siçan və siçovullarda ölüm törətməmişdir. Nəzarət qrupu heyvanlarda da ölüm müşahidə edilməmişdir.

Kəskin toksikliyin öyrənilməsi zamanı alınmış nəticələr cədvəldə verilmişdir.

Aparılmış tədqiqat nəticəsində məlum olmuşdur ki, antistressor, antioksidant, antihipoksant, iltihab əleyhinə, regenerasiyaedici təsir effekti ehtimal olunan melissa və mayasarmaşığı otu bitkilərindən alınmış bioloji aktiv qarışığı çəkili 18,9±0,3q olan dişi ağ siçanlara (hər qrupda 5 siçan olmaq şərtlə) 50mq/kq dozada qarındaxili inyeksiya olunduqda toksiki effekt yaratmır. Həmin bioloji aktiv qarışıqları artan doza ilə 100; 200; 300; 400; 500; 600; 700; 800; 900 və 1000 mq/kq

Cədvəl.

Melissa və Mayasarmaşığı otu bitkilərindən alınmış bioloji aktiv qarışıqların kəskin toksikliyinə təyini.

Doza, mq/kq	Melissa				Mayasarmaşığı otu			
	Siçan		Siçovul		Siçan		Siçovul	
	Erkək	Dişi	Erkək	Dişi	Erkək	Dişi	Erkək	Dişi
50	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
100	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
200	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
300	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
400	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
500	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
600	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
700	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
800	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
900	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
1000	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5

dozada qarındaxili inyeksiya etdikdə dişi siçanlar arasında 72 saatlıq vizual müşahidənin nəticəsi olaraq ölüm halları müşahidə olunmamışdır.

Maraqlısı ondan ibarətdir ki, tədqiqatların elə ilkin mərhələsində melissa və mayasarmaşığıotu bitkilərindən alınmış bioloji aktiv qarışıqların tədqiq olunan dozalarda toksiki təsirə malik olmamaları sübuta yetirilmişdir. Melissa və mayasarmaşığıotu bitkilərindən alınmış bioloji aktiv qarışıqların məcmui eksperimental heyvanların davranışında, dəri örtüyündə, qidalanmasında, defekasiyalarında, tənəffüs aktlarında, ürək-damar sisteminin fəaliyyətində, əzələ tonusunda dəyişiklik əmələ gətirməmiş, heyvanlarda qıcolmalar və ölüm törətməmişdir. Aparılmış tədqiqatların nəticəsində heyvanlar arasında ölüm olmadığına görə 1000 mq/kq dozada da bioloji aktiv maddələrin təyini fonunda LD-50-ni təyin etmək mümkün olmamışdır.

Tədqiqatların növbəti mərhələsində kəskin toksikliyi ağ dişi və erkək siçovullar üzərində öyrəndik.

Aparılmış tədqiqatların nəticəsində məlum olmuşdur ki, çəkisi 178,4±2,2 olan ağ dişi siçovullara da ilkin doza 50 mq/kq olmaq şərtilə artan doza ilə 1000 mq/kq-a qədər melissa və mayasarmaşığıotu bitkilərindən alınmış bioloji aktiv qarışıqların məcmui ağ siçovulların qarındaxili inyeksiya olunmuş və heyvanlar birinci gün ümumiyyətlə nəzarətdə saxlanmış və 72 saat müddətinə qədər də müşahidə altında olmuşlar. Siçovullarla aparılmış tədqiqatlarımızın alınmış nəticələri siçanlardan alınmış nəticələrdə olduğu kimi təkrarlanmışdır. Yəni siçovulların fəaliyyətində vizual dəyişiklik müşahidə olunmamış, eyni zamanda ölüm halı baş verməmişdir. Aparılmış tədqiqatlarda dişi ağ siçovullara 1000 mq/kq dozada yeridilmiş bioloji aktiv qarışıqlar ölüm əmələ gətirmədiyinə görə LD-50-ni təyin etmək mümkün olmamışdır.

Tədqiqatlarımızı çəkisi 195,4±3,2 q olan erkək ağ siçovullar üzərində aparırıq. Bu tədqiqatlarda da melissa və mayasarmaşığıotu

bitkilərindən alınmış bioloji aktiv qarışıqların məcmuini fizioloji məhlulda həll etdikdən sonra erkək ağ siçovulların qarın daxilinə inyeksiya etdik və inyeksiyadan 40 dəqiqə keçdikdən sonra birinci gün bütün günü, 2 və 3-cü günlər isə heyvanlar vizual olaraq müşahidə altında saxladıq. Bioloji aktiv qarışıqlar eksperimental heyvanlara 50mq/kq dozadan başlayaraq 100mq/kq və sonradan hər seriyada 100mq/kq artırmaqla 1000mq/kq-a qədər artan doza ilə istifadə etdik. Tədqiqat nəticəsində 50mq/kq ilə 1000mq/kq doza arasında intervalda tədqiq olunan maddələr ölüm əmələ gətirmədi. Tədqiqatın nəticələrini təhlil edərək belə bir qənaətə gəlirik ki, melissa və mayasarmaşığıotu bitkilərindən alınmış bioloji aktiv qarışıqların toksiki təsirləri yoxdur və bu qarışıqlar 50mq/kq dozadan başlayaraq 1000mq/kq dozaya hər iki cinsdən olan heyvanlarda davranış və qidalanma pozğunluğu, dəri örtüyündə, defekasiya və tənəffüs aktında, ürək-damar sisteminin fəaliyyətində, əzələ tonusunda dəyişiklik əmələ gətirməmiş, heyvanlarda qıcolmalar və ölüm törətməmişdir.

Yekun Melissa və mayasarmaşığıotu bitkilərindən alınan bioloji aktiv qarışıq 50-1000mq/kq doza intervalında eksperimental heyvanlarda ölüm baş vermədiyinə görə LD-50-ni təyin etmək mümkün olmur.

Ədəbiyyat siyahısı

1. Azərbaycanın müalicə əhəmiyyətli bitkiləri / İ.A.Dəmirov, N.A.İslamova, Y.B.Kərimov [və b.] – Bakı: Azərnəşr, – 1988. – 420s.
2. Əliyev N.N. Azərbaycan dərman bitkiləri və fitoterapiya / N.N.Əliyev – Bakı: Elm, – 1998, – 344s.
3. Азимова Д.Э, Шабанова Н.И. Лечебные и полезные свойства зверобоя // Журнал естественных наук, – Джизак: – 2021. №5, – с. 185-188
4. Гребенникова О.А., Палий А.Е., Логвиненко Л.А. Биологически активные вещества мелиссы лекарственной // – Таврия: Биология и интегративная медицина. Серия: Биология, Химия – 2013. №3, – с. 43-50.

5. Коляда Е.В., Толчикова А.И. К вопросу о химическом составе хмеля // – Москва: Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук – 2017. №4-3, – с. 49-51.
6. Макарова И.А., Уфимова А.К., Ткачева Т.А. Сравнительное исследование мяты лесной, мелиссы лекарственной и мелиссы турецкой на суммарное содержание дубильных веществ // – Москва: Современные научные исследования и инновации. – 2017. №71, – с. 40-42.
7. Маланкина Е.Л., Ткачёва Е.Н., Козловская Л.Н. Лекарственные растения семейства яснотковые (Lamiaceae) как источники флавоноидов // – Москва: Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2018. №1, – с. 30-35.
8. Потаев С. Мелисса в античности и современности // Материалы всероссийского научного форума студентов с международным участием «Студенческая наука 2020». – Москва: – 2020, – с. 403-404.
9. Рачина С.А., Рачин А.П. Валериана, мелисса и мята в терапии тревожных расстройств и нарушений сна: обзор клинических исследований // – Москва: Лечащий врач, – 2016. №6, – с. 61.
- 10.Руководство по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ / под. ред. Р.У.Хабриева. – Москва: «Медицина», – 2005. – 832 с
- 11.Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Председатель редакционной коллегии А.Н. Миронов. – Москва: Гриф и К, – 2012. – 944 с.
- 12.Alijaniha F. Heart palpitation relief with Melissa officinalis leaf extract: double blind, randomized, placebo controlled trial of efficacy and safety / F.Alijaniha, M.Naseri, S.Afsharypuor [et al.] // J. Ethnopharmacol. – 2015, Apr 22; 164, – p. 378-384.
- 13.Araj-Khodaei M.A. double-blind, randomized pilot study for comparison of Melissa officinalis L. and Lavandula angustifolia mill. with fluoxetine for the treatment of depression / M.Araj-Khodaei, A.A.Noorbala, R.Yarani [et al.] // BMC Complement. Med. Ther. – 2020. Jul 3,20(1), – p. 207.

14. Bakhtiari S. Does Melissa officinalis consumption improve the salivary antioxidant status of smokers? / S. Bakhtiari, Z. Yadegari, P. Ehyaei [et al.] // Caspian. J. Intern. Med. – 2020. 11(4), – p. 437-440.
15. Cömert Önder F. Antiproliferative activity of Humulus lupulus extracts on human hepatoma (Hep3B), colon (HT-29) cancer cells and proteases, tyrosinase, α -lactamase enzyme inhibition studies / F. Cömert Önder, M. Ay, S. Aydogan Türkoglu [et al.] // J. Enzyme

РЕЗЮМЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СМЕСЕЙ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ РАСТЕНИЙ МЕЛИССА (MELISSA OFFICINALIS) И ХМЕЛЬ (HUMULUS LUPULUS)

¹Гурбанзаде Чинара Расим кызы, ²Асмагов Вели Ядулла оглы,

²Тахиров Ильгар Агакиши оглы

¹Национальный Университет Обороны. Военный Научно-Исследовательский Институт,

²Азербайджанский Медицинский Университет. Кафедра Фармакологии. Баку, Азербайджан

Статья посвящена изучению острой токсичности биологически активных смесей, полученных из растений мелисса и хмель. Для этого биологически активные смеси, полученные из обоих растений, вводили белым крысам (самцам и самкам) массой 170-200 г и белым мышам массой 16-22 г, начиная с 50 мг/кг и кончая на 1000 мг/кг на массу тела внутривентриально. В каждой группе было по 5 самцов и 5 самок. В течение 72 часов оценивали состояние животных, особенности поведения, интенсивность и характер их двигательной активности, количество и характер судорог, координацию поведения, тонус скелетных мышц, глубину и частоту дыхательных движений, ритмичность сердцебиений, состояние шерсти и кожа, цвет слизистых оболочек, размеры зрачка, состояние хвостика, консистенция и количество каловой массы, частота мочеиспускания, цвет мочи, потребность в воде и пище, реакция на тактильные, звуковые и световые раздражители изучались визуально. В результате проведенных исследований мы пришли к выводу, что биологически активные смеси, полученные из растений мелисса и хмель, не вызывали гибели экспериментальных животных в интервале доз от 50 мг/кг до 1000 мг/кг, поэтому невозможно было определение ЛД₅₀. Это можно объяснить слабым токсическим действием биологически активных смесей, полученных из этих растений.

Ключевые слова: острая токсичность, мелисса, хмель, летальность.

SUMMARY

STUDY OF ACUTE TOXICITY OF BIOLOGICALLY ACTIVE MIXTURES OBTAINED FROM MELISSA (MELISSA OFFICINALIS) AND COMMON HOP (HUMULUS LUPULUS)

¹Gurbanzadeh Chinara Rasim, ²Asmatov Veli Yadulla, ²Tahirov Ilgar Agakishi

¹National Defense University. Military Scientific Research Institute, Baku, Azerbaijan

²Azerbaijan Medical University. Department of Pharmacology Baku, Azerbaijan

The article is devoted to the study of acute toxicity of biologically active mixtures obtained from rosemary and St. John's wort. For this purpose, biologically active mixtures obtained from both plants were administered to white rats (males and females) weighing 170-200 g and white mice weighing 16-22 g, starting with 50 mg/kg and ending at 1000 mg/kg per body weight intraperitoneally. Each group had 5 males and 5 females. Within 72 hours, the condition of the animals, behavioral characteristics, intensity and nature of their motor activity, number and nature of seizures, coordination of behavior, skeletal muscle tone, depth and frequency of respiratory movements, rhythm of heartbeats, condition of fur and skin, color of mucous membranes, pupil size were assessed. Condition of the tail, consistency and amount of feces, frequency of urination, color of urine, need for water and food, reaction to tactile, sound and light stimuli were studied visually. As a result of our research, we came to the conclusion that biologically active mixtures obtained from melissa and common hop wort plants did not cause death in experimental animals in the dose range from 50 mg/kg to 1000 mg/kg, so it was impossible to determine LD₅₀. This can be explained by the weak toxic effect of biologically active mixtures obtained from these plants.

Key words: acute toxicity, melissa, humulus lupulus, lethality.