大韓本草學會誌 제37권 제3호(2022년 5월)
Kor. J. Herbol. 2022 ; 37(3) : 21-27

ISSN 1229-1765(Print), ISSN 2288-7199(Online)
http://dx.doi.org/10.6116/kjh.2022.37.3.21.

틸부처꽃 물 추출물의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 단회경구투여 독성시험

김희영[1#], 박예진[1], 신수[2], 최민우[2], 홍은진[2], 신영우[3], 차윤엽[4*], 안효진[1*]

1 : 상지대학교 한의과대학 약리학교실, 2 : ㈜바이오포트코리아 기업부설연구소
3 : 대구가톨릭대학교 GLP센터, 4: 상지대학교 한의과대학 재활의학교실

Single Oral Dose Toxicity Test of Lythri Herba Water Extracts in Sprague-Dawley Rat

Hee-Young Kim[1#], Yea-Jin Park[1], Su Shin[2], Min-Woo Choi[2], Eun-Jin Hong[2]
Young Woo Shin[3], Yun-Yeop Cha[4*] and Hyo-Jin An[1*]

1 : Department of Pharmacology, College of Korean Medicine, Sangji University, 83 Sangjidae-gil, Wonju-si, Gangwon-do 26339, Republic of Korea
2 : Research Institute, Bio Port Korea Inc., 7 Hoenggye-gil, Ilgwang-myeon, Gijang-gun, Busan 46048, Republic of Korea
3 : Daegu Catholic University GLP center, Hayang-Ro 13-13, Hayang-Eup, Gyeongsan-si, Gyeongbuk, Rep.of Korea
4 : Department of Rehabilitative Medicine of Korean Medicine and Neuropsychiatry, College of Korean Medicine, Sangji University, Wonju, Gangwon-do 26339, Republic of Korea

ABSTRACT

Objectives : Single oral dose toxicity test of Lythri Herba water extracts (LHWE) in Sprague-Dawley (SD) rat was performed to determine approximate lethal dose (ALD) of LHWE.

Methods : This test was progressed according to OECD Guidelines for the Testing of Chemicals : acute oral toxicity. After adaptation of 7 days, SD rats were divided into 2 groups : vehicle control and 5000 mg/kg LHWE-treated group. Each group consisted of 5 female rats and 5 male rats. Vehicle or 5000 mg/kg LHWE was orally administrated once a day. Survival rates, general toxicity, and changes of body weight were investigated for 14 days after administration. On the last day of examination, the weight of all animals was measured and an autopsy was performed. All internal organ abnormalities were checked macroscopically and their findings were recorded.

Results : In both groups, dead animals were not observed. During 14 days of administration, abnormal clinical signs were not detected. There was also no significant difference in weight gains between each group. Autopsy analysis showed that one case of the LHWE-treated female group had retention of clear fluid in the uterus; however, it was not considered to be affected by LHWE administration. Moreover, abnormal findings were not discovered in the control male group and the LHWE-treated male group.

*Corresponding author : Hyo-Jin An, Department of Pharmacology, College of Korean Medicine, Sangji University, 83 Sangjidae-gil, Wonju-si, Gangwon-do 26339, Republic of Korea.
· Tel : +82-33-738-7503 · Fax : +82-33-730-0679 · E-mail : hjan@sangji.ac.kr
*Co-corresponding author : Yun-Yeop Cha, Department of Rehabilitative Medicine of Korean Medicine and Neuropsychiatry, College of Korean Medicine, Sangji University, Wonju, Gangwon-do 26339, Republic of Korea.
· Tel : +82-33-730-01-260 · Fax : +82-33-732-2124 · E-mail : omdcha@sangji.ac.kr
#First author : Hee-Young Kim, Department of Pharmacology, College of Korean Medicine, Sangji University, 83 Sangjidae-gil, Wonju-si, Gangwon-do 26339, Republic of Korea.
· Tel : +82-33-738-8075 · E-mail : heeyoung31@nate.com
· Received :12 April 2022 · Revised : 17 May 2022 · Accepted : 25 May 2022

Conclusions : These results suggest that the ALD of LHWE exceed 5000 mg/kg and single oral administration of LHWE below 5000 mg/kg is nontoxic.

Key words : Lythri Herba, approximate lethal dose, acute oral toxicity, Sprague-Dawley rat

Ⅰ. 서 론

털부처꽃(*Lythrum salicaria* L.)은 부처꽃과에 속하는 여러해살이 식물로서, 습지와 그 근처에서 자란다. 높이는 1m에 달하며, 뿌리줄기가 옆으로 길게 뻗어 자라고 원줄기는 사각형으로 잔털이 있다[1]. 7 ~ 8월에 홍자색의 꽃이 줄기 끝과 잎 겨드랑이에 1 ~ 3개씩 피며, 꽃받침은 녹색을 띠고 열매는 난형의 삭과이다. 한국에서는 전국적으로 분포하며 일본, 만주, 중국, 시베리아, 이란, 중앙아시아를 비롯해 유럽, 북미 등 전 세계적으로 분포하는 것으로 알려져 있다[2]. 털부처꽃의 지상부를 건조한 것을 한약명으로는 천굴채(千屈菜)라고 하며, 청열해독(淸熱解毒), 수렴지혈(收斂止血)하는 효능이 있고, 이질(痢疾), 설사(泄瀉), 변혈(便血), 혈붕(血崩), 외상출혈(外傷出血), 육혈(衄血), 토혈(吐血)을 치료한다[3]. 유럽에서는 고대부터 전통적으로 설사, 위장 장애와 상처 치료 등에 사용해왔다[4-9].

털부처꽃은 ellagitannin으로서 salicarinin A, B, C와 Lythrine A, B, C, D 등을 함유하고, alkaloid로서 lythranine, lythranidine, lythramine, lythrancine 등과 flavonids, phenolic acids, anthocyanins를 함유한다[10].

털부처꽃의 약리 활성에 대한 연구는 주로 전통 요법을 근거로 하여 전개되었다. 털부처꽃 추출물로 만들어진 Salicairine®은 피마자유로 유발한 설사에 대한 억제 효과가 밝혀진 바 있으며[11], 털부처꽃의 수성 추출물이 호중구에 대한 강한 활성을 통해 항염증 효과를 가진다는 것이 규명되었다[12]. 또한 고혈당의 마우스와 랫드에 대한 털부처꽃 추출물의 저혈당 활성이 증명되어진 바 있다[13].

동서양을 막론하고 전통적인 치료요법으로 오랜 기간 사용되어온 만큼 털부처꽃의 사용례에 대한 기록이 축적되어 있을 뿐만 아니라, 전 세계적으로 널리 개체가 존재한다는 사실 또한 털부처꽃의 약리 효능 연구의 이점으로 작용할 수 있을 것으로 생각되며, 질병 치료제로서의 잠재성을 가지고 있다고 판단된다. 하지만 털부처꽃 물 추출물의 독성에 대한 연구는 아직 부족한 실정으로, 약리학적 효능을 연구하기에 앞서 Sprague-Dawley (SD) 랫드를 이용한 단회경구투여 독성 실험을 통해 개략치사량(approximate lethal dose, ALD)을 확인하고 약물의 안전성을 확보하고자 한다.

Ⅱ. 재료 및 방법

1. 실험기관

실험의 모든 과정은 대구가톨릭대학교 GLP센터(경산, 대한민국)에서 진행되었다. 본 시험은 대구가톨릭대학교 IACUC (Institutional Animal Care and Use Committee)의 규정에 준수하여 실시하였으며, 대구가톨릭대학교 GLP센터 표준작업지침서(SOP) 및 동물보호법에 따라 동물에 대한 일반적인 복지를 실시하였다(승인번호 : 제 IACUC-2021-056호).

2. 실험물질

본 연구의 실험물질인 털부처꽃 지상부 물 추출물은 ㈜바이오포트코리아(부산, 대한민국)에서 2021년 9월, 경상남도 양산시에서 수확한 원재료를 사용해 표준화하여 공급받았다. 털부처꽃 지상부 4.5 kg을 사용하여 최종적으로 763.5 g의 털부처꽃 지상부 물 추출물을 얻었다. 털부처꽃 지상부 물 추출물은 실온, 밀폐, 차광 방습의 보관조건을 유지하여, 투여 직전에 멸균증류수에 현탁시켜 실험물질을 제조하였다. 실험물질의 물리적 특성 시험을 통해, 물에 잘 용해되는 것으로 확인되어 독성이 없는 멸균증류수를 용매로 선정하였다.

3. 실험동물

실험동물은 7주령의 SD 랫드 암 · 수 각 12마리를 ㈜오리엔트바이오에서 구입하였으며, 입수 시 동물에 대한 검수 및 검역을 실시하였다. 암컷과 수컷 랫드의 평균 체중은 각각 195.3 ± 4.25 g, 239.7 ± 7.86 g으로 측정되었다. 순화는 입수 후 7일 동안 동일한 동물실 내에서 시행하였다. 순화 기간 동안 매일 1회 일반증상을 관찰하였고, 투여 당일에 체중을 측정하여 적절한 체중을 나타내는 동물을 암 · 수 각 2군, 군당 5마리씩 선택하여 시험에 사용하였다. 선택된 동물의 평균 체중은 암 · 수 각 210.0 ± 3.95 g, 296.6 ± 10.17 g로 측정되었다.

4. 실험동물 사육조건

동물실 내의 온도 범위는 22 ± 3℃를 유지하였으며 상대습도의 범위는 30%-70%로 관리하였다. 오전 8시에 점등, 오후 8시에 소등하여 12시간의 형광등 불빛을 150-300 Lux로 노출시켰다. 사료는 ENVIGO에서 구매한 방사선 멸균사료(Teklad Certified Irradiated Global 18% Protein Rodent Diet)를 급이기에 넣어 자유 섭취시켰다. SOP(CU-EXP-004)에 따라서 사료 및 물을 관리하였으며, 사료의 분석은 제조원에서 제공하는 성적서를 확인하였고 특이사항은 발견되지 않았다. 물은 상수도수를 자외선 유수살균기로 여과하여 급수병을 통해 자유 섭취시켰다. SOP(CU-ANI-009)에 따라 연1회 경상북도보건환경연구원에 의뢰하여 물의 오염물질 검사 자료를 참조하였으며 특이사항은 발견되지 않았다.

5. 실험군의 구성과 투여량 설정

실험동물은 1주간 동물실 내에서 순화시켜 적절한 체중을 나타내는 동물을 암 · 수 각 2군, 군당 5마리씩 선택하여 실험군을 구성하였다(Table 1). 털부처꽃 물 추출물은 식품 개발을 목적으로 하며, 높은 임상예정용량이 예상되므로 한계용량시험(limit test)을 진행하였다. 암 · 수 각 한 마리에 5000 mg/kg 농도로 예비시험을 진행하였으며, 투여 후 24시간 뒤에 모두 생존한 것을 확인한 후, 같은 농도로 본 시험(main test)을 시행하였다. 또한, 털부처꽃 물 추출물 처리군과 비교하기 위해 대조군은 멸균증류수를 투여하였다. 인체에 대한 임상 경로는 경구투여로 예정되었으므로 존데와 주사관을 사용하여 위 내에 직접 경구투여하였다. 투여 당일의 체중을 기준으로 하여 투여 액량을 10 mL/kg로 산출하였다. 시험물질은 하루 1회 투여하였으며 투여 전날 15-18시간 절식시킨 뒤 투여 당일 10:00 ~ 11:00 내에 완료하였다.

Table 1. Composition of Experimental Groups

Group	Sex	Number of animal	Animal number	Volume (mL/kg)	Dose of LHWE (mg/kg/day)
Control	Female	5	2101-2105	10	0
	Male	5	1101-1105	10	0
LHWE	Female	5	2201-2205	10	5000
	Male	5	1201-2205	10	5000

LHWE : Lythri Herba water extracts

6. 관찰 및 검사항목

1) 일반증상 관찰

투여 당일은 마지막 투여 후 30분, 1, 2, 4, 6시간째에 관찰하였으며, 투여 다음 날부터 부검하는 날까지 1일 1회 일반증상을 관찰하였다.

2) 체중측정

모든 동물의 체중은 입수 시, 군 분리 시 측정하였고, 이후에는 투여 후 1, 3, 7, 14일(부검일)에 측정하였다.

3) 부검소견

시험물질 투여 후 14일째 되는 날 모든 동물의 체중을 측정하였고 isoflurane을 통한 마취 후 개복하여 복대동맥 및 정맥을 절단, 방혈치사하여 부검을 시행하였다. 육안으로 내부의 장기 이상 유무를 모두 관찰하여 그 소견을 기록하였다.

7. 통계 분석

통계학적 분석은 일반적으로 사용되고 있는 통계 패키지 SPSS 19.0K를 이용하여 일원배치분산분석(ANOVA test)을 통해 대조군과 실험군의 지표를 비교 분석하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 치사율 및 개략치사량

멸균증류수 또는 5000 mg/kg 털부처꽃 물 추출물을 단회경구투여한 실험군을 14일 동안 관찰해 본 결과 사망 및 빈사동물은 발생하지 않았다(Table 2). 개략치사량은 암 · 수컷 모두에서 5000 mg/kg를 상회하는 것으로 추정된다.

2. 일반증상

멸균증류수 또는 5000 mg/kg 털부처꽃 물 추출물을 투여한 실험군 모두에서 당일부터 14일 차 부검일까지 이상 증상은 관찰되지 않았다(Table 3).

Table 2. Mortality in Female and Male SD Rats.

Sex	Group	Number of dead/ Number of dosed	Days after dosing									
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9~14
Female	Control	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	LHWE	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Male	Control	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	LHWE	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5

LHWE : Lythri Herba water extracts

Table 3. Clinical Signs of Female and Male SD Rats.

Day	Sign observed	Group				Day	Sign observed	Group			
		Female		Male				Female		Male	
		Control	LHWE	Control	LHWE			Control	LHWE	Control	LHWE
0	Normal	5/5*	5/5	5/5*	5/5	8	Normal	5/5	5/5	5/5	5/5
1	Normal	5/5	5/5	5/5	5/5	9	Normal	5/5	5/5	5/5	5/5
2	Normal	5/5	5/5	5/5	5/5	10	Normal	5/5	5/5	5/5	5/5
3	Normal	5/5	5/5	5/5	5/5	11	Normal	5/5	5/5	5/5	5/5
4	Normal	5/5	5/5	5/5	5/5	12	Normal	5/5	5/5	5/5	5/5
5	Normal	5/5	5/5	5/5	5/5	13	Normal	5/5	5/5	5/5	5/5
6	Normal	5/5	5/5	5/5	5/5	14	Normal	5/5	5/5	5/5	5/5
7	Normal	5/5	5/5	5/5	5/5						

*Number of animals with the sign/Number of animals examined.
LHWE : Lythri Herba water extracts

3. 체중변화

멸균증류수 혹은 5000 mg/kg 털부처꽃 물 추출물을 단회 경구투여한 실험군 모두의 체중 변화를 관찰한 결과 수컷 털부처꽃 물 추출물 처리군과 수컷 대조군에서는 체중 변화가 관찰되지 않았다(Table 4). 암컷 털부처꽃 물 추출물 처리군 1례에서 투여 후 3일 차에 체중이 0.9 g 감소하였으나, 투여 후 7일 차에 체중이 14.2 g 증가하여 회복되었다. 암컷 대조군과 암컷 털부처꽃 물 추출물 처리군의 증체량(weight gains)은 각각 62.84 ± 15.94 g, 64.76 ± 12.12 g으로 측정되었으며, 대조군과 털부처꽃 물 추출물 처리군은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 수컷 대조군과 수컷 털부처꽃 처리군의 증체량(weight gains)은 각각 149.18 ± 26.08 g, 176.60 ± 18.74 g으로 확인되었으며, 대조군과 털부처꽃 물 추출물 처리군 사이의 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 4, Figure 1).

Table 4. Body Weight Changes of Female and Male SD Rats.

Sex	Group	Weight (g)						Weight gain*(g)
		Day	0	1	3	7	14	
Female	Control	Mean	210.12	229.68	236.24	250.96	272.96	62.84
		S.D.	3.16	5.35	7.77	12.11	18.40	15.94
		N	5	5	5	5	5	5
	LHWE	Mean	209.96	231.32	238.06	254.16	274.72	64.76
		S.D.	5.01	6.60	10.18	12.88	15.44	12.12
		N	5	5	5	5	5	5
Male	Control	Mean	294.26	325.14	348.28	392.02	443.44	149.18
		S.D.	3.63	6.04	11.11	18.49	26.63	26.08
		N	5	5	5	5	5	5
	LHWE	Mean	298.98	336.9	359.02	402.72	475.58	176.60
		S.D.	14.34	15.53	19.27	20.60	28.25	18.74
		N	5	5	5	5	5	5

*:Weight gains are body weight difference between day 0 and day 14.
LHWE : Lythri Herba water extracts

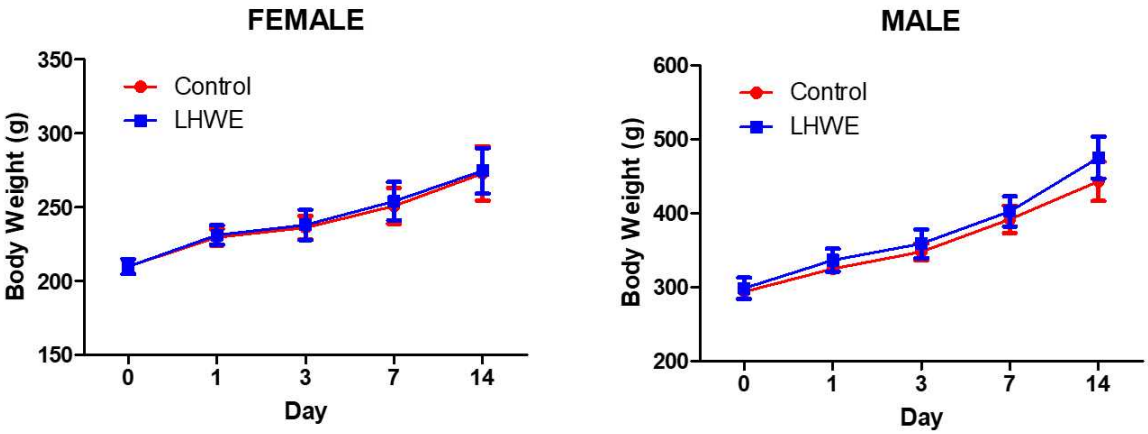

Figure 1. Body weight changes of female and male SD rats.
LHWE : Lythri Herba water extracts

4. 부검소견

멸균증류수 또는 5000 mg/kg 털부처꽃 물 추출물을 단회경구투여 후 14일째 되는 날 전체 동물의 부검을 실시한 결과, 암컷 털부처꽃 물 추출물 처리군 1례에서 자궁(uterus) 내 맑은 액체 저류(retention of clear fluid)가 관찰되었으나, 털부처꽃 물 추출물의 투여에 의한 영향은 아닌 것으로 판단되었다. 수컷의 대조군 및 털부처꽃 물 추출물 처리군에서는 이상 소견이 관찰되지 않았다(Table 5).

Table 5. Necropsy Findings of Female and Male SD Rats.

Group	Female				Group	Male			
	Animal number	Organ	Necropsy	Fate		Animal number	Organ	Necropsy	Fate
Control	2101	–	–	Sacrificed	Control	1101	–	–	Sacrificed
	2102	–	–	Sacrificed		1102	–	–	Sacrificed
	2103	–	–	Sacrificed		1103	–	–	Sacrificed
	2104	–	–	Sacrificed		1104	–	–	Sacrificed
	2105	–	–	Sacrificed		1105	–	–	Sacrificed
LHWE	2201	–	–	Sacrificed	LHWE	1201	–	–	Sacrificed
	2202	Uterus	Retention of clear fluid	Sacrificed		1202	–	–	Sacrificed
	2203	–	–	Sacrificed		1203	–	–	Sacrificed
	2204	–	–	Sacrificed		1204	–	–	Sacrificed
	2205	–	–	Sacrificed		1205	–	–	Sacrificed

'–' : No abnormality detected
LHWE : Lythri Herba water extracts

IV. 고 찰

털부처꽃은 동서양을 막론하고 널리 분포되어 있는 동시에 민간에서 약용으로 사용되어 온 역사가 깊은 식물 중 하나이다. 오랫동안 표준화된 지침 없이 사용되어 왔기 때문에 잠재적인 독성이나 고용량에서의 유해성에 대한 연구가 다소 부족했던 것은 사실이다. 이전 연구에 따르면, 털부처꽃 45% 에탄올 추출물의 SD 랫드 정맥 투여 시 급성 독성(LD_{50}= 0.2826 g/kg) 이 확인된 바 있고[10], 털부처꽃 80% 메탄올 추출물은 HT-29, K562, NIH3T3 세포에서의 독성이 연구된 바가 있었으나[14], 물 추출물에서의 털부처꽃의 경구투여 독성에 대한 연구는 미비하였다. 정맥 투여는 일반적으로 생체 이용률이

높고, 약효의 발현이 빠르다고 알려져 있으나[15], 털부처꽃의 건강기능식품으로서의 개발을 위해서는 경구투여로 적용하는 것이 더 적절할 것으로 판단되었다. 털부처꽃 물 추출물의 약리 효능을 시험해보기 전에 단회경구투여 시험을 시행함으로서 랫드에서의 사망률, 체중 변화, 일반증상과 부검소견 등을 확인하여 독성을 평가하고 인간의 경구투여 시의 안전성을 확보하고자 하였다. 털부처꽃 물 추출물은 독성이 미약할 것으로 예상되어, 5000 mg/kg을 투여하는 한계용량 시험을 실시하였으며, 대조군은 멸균증류수를 투여하여 비교 관찰하였다. 털부처꽃 물 추출물 또는 멸균증류수를 실험군에 경구투여한 후 14일간 사망률, 일반증상 및 체중 변화를 확인하였고, 관찰 기간이 끝난 14일 후 부검하여 장기의 육안적 검사를 시행해 독성과 연관된 지표를 분석하였다. 관찰결과, 실험 기간 중 사망 및 빈사 동물은 발생하지 않았으며, 털부처꽃 물 추출물에 의한 이상 소견은 발견되지 않았다. 부검 결과, 암컷 털부처꽃 물 추출물 처리군 1례에서 자궁 내 맑은 액체 저류가 관찰되었으나, 이는 암컷 랫드의 성주기와 관련하여 자연적으로 발생할 수 있는 증상으로 털부처꽃 물 추출물 투여에 의한 영향은 아닌 것으로 판단된다. 수컷 털부처꽃 물 추출물 처리군 및 대조군에서는 이상 소견이 관찰되지 않았다. 투여 후 체중 변화를 관찰한 결과, 털부처꽃 물 추출물 투여에 의한 체중의 변화는 관찰되지 않았다. 암컷 털부처꽃 물 추출물 처리군 1례에서 체중 감소가 관찰되었으나, 10% 미만의 체중감소이며 이후 체중이 회복되어 일시적인 체중감소로 판단된다. 실험 기간 동안의 증체량을 측정한 결과, 암컷과 수컷 모두 통계적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

따라서, 본 시험 조건에서 털부처꽃 물 추출물의 SD 랫드 암 · 수컷에 대한 개략치사량은 한계용량인 5000 mg/kg을 상회하는 것으로 추정되며, 단회 투여 시의 독성은 없는 것으로 판단된다.

Ⅴ. 결 론

털부처꽃 물 추출물의 SD 랫드를 이용한 단회경구투여 독성시험 결과, 털부처꽃 물 추출물 처리에 의한 사망 동물은 발생하지 않았다. 일반증상, 체중 변화, 부검 결과 시험물질의 영향으로 보이는 특이 증상은 관찰되지 않았다. 이를 통해 털부처꽃 물 추출물은 개략치사량이 5000 mg/kg를 상회하며, 급성독성이 없는 비교적 안전한 약물로 판단된다.

감사의 글

본 연구는 농촌진흥청 연구사업(세부과제번호: PJ016132012022) 및 상지대학교 대학원 지원에 의하여 수행되었음

References

1. Lee WT. Coloured Standard Illustrations of Korean Plants. Seoul : Academy Book. 1997. 242.
2. Lee YN. New Flora of Korea Vol. Ⅰ. 2nd ed. Seoul : Kyo-Hak Publishing Co., Ltd. 2007. 785.
3. State of Administration of Traditional Chinese Medicine. Chinese Materia Medica. Shanghai : Shanghai Scientific and Technology Publisher. 1999. 602-3.
4. Gonzalez JA, Garcia-Barriuso M, Amich F. Ethnobotanical study of medicinal plants traditionally used in the Arribes del Duero, western Spain. Journal of Ethnopharmacology. 2010; 131 : 343-55.
5. Menendez-Baceta G, Aceituno-Mata L, Molina M, Reyes-Garcia V, Tardio J, Pardo-De-Santayana M. Medicinal plants traditionally used in the northwest of the Basque Country (Biscay and Alava), Iberian Peninsula, Journal of Ethnopharmacology, 2014 ; 152 : 113-34.
6. Saric-Kundalic B, Dobes C, Klatte-Asselmeyer V, Saukel J, Ethnobotanical survey of traditionally used plants in human therapy of east, north and north-east Bosnia and Herzegovina, Journal of Ethnopharmacology, 2011 ; 133 : 1051-76.
7. Tita I, Mogosanu GD, Tita MG. Ethnobotanical inventory of medicinal plants from the South-West of Romania. Farmacia. 2009 ; 57(2) : 141-56.
8. Di Novella R, DiNovella N, DeMartino L, Mancini E, DeFeo V. Traditional plant use in the National Park of Cilento and Vallo di Diano, Campania, Southern, Italy. Journal of Ethnopharmacology. 2013 ; 145(1) : 328-42.
9. Gaspar N, Godinho J, Vasconcelos T, Caldas D, Mendes P, Barros O. Ethnobotany in the Center of Portugal (Santarém), Natural Products in the New Millennium: Prospects and Industrial Application, 2002 ; 47 : 271-84.
10. Piwowarski J, Granica S, Kiss A. *Lythrum salicaria* L.-Underestimated medicinal plant from European traditional medicine. A review. Journal of Ethnopharmacology. 2015 ; 170 : 226-50.
11. Brun Y, Wang XP, Willemot J, Sevenet T, Demenge P. Experimental study of antidiarrheal activity of Salicairine®. Fundamental and Clinical Pharmacology. 1998 ; 12(1) : 30-6.
12. Piwowarski J, Kiss A. Contribution of C-glucosidic ellagitannins to *Lythrum salicaria* L. influence on pro-inflammatory functions of human neutrophils. Journal of Natural Medicines. 2015 ; 69 : 100-10.
13. Lamela M, Cadavid I, Calleja JM. Effects of *Lythrum salicaria* extracts on hyperglycemic rats and mice.

Journal of Ethnopharmacology. 1986 ; 15(2) : 153-60.
14. Khanavi M, Moshteh M, Manayi A, Ardekani MRS, Vazirian M, Ajani Y, Ostad SN, Cytotoxic Activity of *Lythrum salicaria* L.. Research Journal of Biological Sciences. 2011 ; 6(2) : 55-57.
15. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic & Clinical Pharmacology. Seoul : Komoonsa. 2011. 47.