

## ИЗУЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ТРАВЫ ЛАПЧАТКИ БЕЛОЙ

ХИШОВА О.М.\*, ШИМКО О.М.\*, АВДАВЧЕНОК В.Д.\*\*

\*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г.Витебск, Республика Беларусь

\*\*Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины, г.Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №6. – С. 92-98.

## THE STUDY OF THE SAFE USE OF POTENTILLA ALBA HERB

KNISHOVA O.M., SHIMKO O.M., AVDAVCHENOK V.D.

\*Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

\*\*Vitebsk State Order of Honours Academy of Veterinary Medicine, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(6):92-98.

---

### Резюме.

Цель – изучение острой и хронической токсичности травы лапчатки белой для установления характера и выраженности возможного повреждающего воздействия на организм лабораторных животных.

Материал и методы. Острая и хроническая токсичность изучена на мышах и крысах обоих полов (50/50) в соответствии со стандартными требованиями к доклиническому испытанию лекарственных средств.

Острую и хроническую токсичность изучали в соответствии с «Методическими рекомендациями по изучению общетоксического действия фармакологических средств».

Животных содержали в условиях вивария при стандартном рационе питания, температурном и световом режимах, при свободном доступе к воде и корму. Все манипуляции с животными начинали в одно и то же время суток утром, учитывая хронобиологическую зависимость большинства физиологических процессов в организме животного.

Выбор доз был обусловлен информацией, указанной в литературных источниках.

Результаты. Установлена LD<sub>50</sub> травы лапчатки белой, которая составляет 2395,9 мг/кг.

При изучении хронической токсичности у грызунов не регистрировали гибели, как и признаков интоксикации и заболеваний. Исследование проводили в течение 3 месяцев на базе вивария Витебской государственной академии ветеринарной медицины. При этом было установлено, что поедаемость корма была удовлетворительная, воду пили охотно, поведение активное, состояние волосяного покрова удовлетворительное.

Комплексные исследования хронической токсичности позволили сделать вывод: тонко измельченный порошок травы лапчатки белой в испытуемых дозах не оказывал отрицательного влияния на организм лабораторных животных.

Заключение. При изучении острой и хронической токсичности отсутствие гибели животных при максимально возможном объеме введения в желудок позволяет, согласно классам токсичности веществ в соответствии с модифицированной классификацией Организации экономического содействия и развития, тонко измельченный порошок травы лапчатки белой отнести к V классу, т.е. практически нетоксичный (LD<sub>50</sub> 2001-5000 мг/кг).

*Ключевые слова:* трава лапчатки белой, острая токсичность, хроническая токсичность.

### Abstract.

Objectives. To study acute and chronic toxicity of *Potentilla alba* herb for the determination of the nature and severity of the possible damaging effects on the laboratory animals body.

Material and methods. Acute and chronic toxicity was studied on mice and rats of both sexes (50/50) in accordance

with the standard requirements for preclinical testing of drugs. Acute and chronic toxicity was studied in accordance with the «Guidelines for the Study of Common Toxic Effect of Pharmacological Agents». The animals were kept in vivarium conditions with a standard diet, temperature and light conditions, with free access to water and feed. All manipulations with animals were started at the same time of the day in the morning, taking into account the chronobiological dependence of most physiological processes in the body of the animal. The selection of doses was conditioned by the information given in the literature sources.

Results. The LD<sub>50</sub> of *Potentilla alba* herb has been determined which makes up 2395,9 mg / kg. In the study of chronic toxicity in rodents no deaths and signs of intoxication and diseases have been registered. The study was carried out during 3 months on the basis of the vivarium of the Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine. It has been found that the feed consumption was satisfactory, the water was drunk willingly, the behavior was active, the state of hair was satisfactory. Complex studies of chronic toxicity enabled the conclusion, that finely powdered *Potentilla alba* herb in the doses tested did not have any negative impact on the body of laboratory animals.

Conclusions. In the study of acute and chronic toxicity the absence of animal deaths on the maximum possible amount of introduction into the stomach allows, according to the classes of toxicity of substances in accordance with modified classification of the Organization for Economic Cooperation and Development, to classify powdered *Potentilla alba* herb as the Class V, that is virtually nontoxic (LD<sub>50</sub>: 2001-5000 mg / kg).

*Key words: Potentilla alba herb, acute toxicity, chronic toxicity.*

Лапчатка белая – растение, широко применяемое в народной медицине. В качестве лекарственного растительного сырья (ЛРС) в настоящее время используются трава и корневище лапчатки белой.

Полезные свойства лапчатки белой обусловлены ее уникальным химическим составом. Характерным является наличие дубильных веществ: содержание галлотанина составляет 12,2%. В листьях обнаружены фенолкарбоновые кислоты и их производные: п-кумаровая, эллаговая кислоты [1]. Лапчатка белая содержит Mn, Zn, Cu, Se, а также большое количество Co, Ni, Ba. Выявлено, что в этом растении содержатся микроэлементы Mn, Cu, Zn, Co, Cr, Pb, Ni, B и макроэлементы K, Ca, P, Fe. Лапчатка белая является накопителем Mn, Zn, Co, Fe. В подземной части обнаружено больше Co, Ni, Li, K, P по сравнению с надземной. Следует отметить, что лапчатка белая содержит также элементарный йод и анион йодистой кислоты [1].

Лечебные свойства лапчатки белой определяются входящими в ее состав флавоноидами. Подземная часть лапчатки белой (корневища с корнями) содержит флавоноиды (кверцетин), дубильные вещества (галлотанин) до 17%, углеводы (главным образом, крахмал), иридоиды, сапонины, фенолкарбоновые кислоты, фитостерины ( $\beta$ -ситостерол (ситостерин) и  $\beta$ -ситостерол-3-О- $\beta$ -D-глюкопиранозид (даукостерин)) [2]. Надземная часть содержит флавоноиды (рутин), дубильные вещества до

6%, сапонины, фенолкарбоновые кислоты [3]. Лапчатка белая за счёт содержания флавоноидов и дубильных веществ применяется для лечения заболеваний печени, сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, а также как ранозаживляющее средство (благодаря антибактериальной активности) [3].

Методом ВЭЖХ в надземной части лапчатки белой, интродуцированной в Центральном ботаническом саду Национальной академии наук Беларуси, идентифицировано 7 индивидуальных компонентов полифенольного комплекса [3].

Изучение фармакологической активности извлечений из лапчатки белой показало, что экстракты из корней и травы являются практически нетоксичными.

Терапевтическая эффективность лапчатки белой была подтверждена клинически. Изучение фармакологической активности извлечений из лапчатки белой показало, что экстракты из корневищ и травы являются практически нетоксичными [4]. Извлечения из надземной части растения стимулируют центральную нервную систему, а извлечения из подземной усиливают диурез, способствуют усилению желчеотделения и налаживают работу кишечника [4].

Установлено, что настой лапчатки белой является эффективным ЛС для лечения тиреотоксикоза, хорошо переносится при длительном применении, не вызывает побочных эффектов.

Результаты клинических исследований свидетельствуют, что благодаря богатому составу биологически активных веществ, в том числе содержанию элементарного йода и аниона йодистой кислоты, лапчатка белая (корневище с корнями) является эффективным средством для лечения заболеваний щитовидной железы, в частности при тиреотоксикозе, гипертиреозе, гиперплазии щитовидной железы, различных формах зоба [5].

В народной медицине настой корней лапчатки белой применяется при болезненных менструациях в качестве антиспастического и анальгетического средства [5].

Виды рода лапчатка входят в состав различных БАДов и сборов, также выпускают фасованное сырье. На основе экстракта корневищ и корней лапчатки белой выпускаются БАДы «Эндонорм» (производитель «МираксБиоФарма», Россия), «Эндокринол» (производитель «Эвалар», Россия), «Альба» (производитель «Омнифарма Киев», Украина), которые рекомендуется использовать с целью нормализации функционального состояния щитовидной железы, смягчения протекания гипотиреоза, гипертиреоза, аутоиммунного тиреоидита, эндемического и эутиреоидного зоба, гиперплазии щитовидной железы, эутиреоза.

Возрастающие требования к стандартизации ЛРС и лекарственных средств (ЛС) на его основе вызывают необходимость изучения их безопасности и переносимости.

Цель исследования – проведение токсикологического исследования (изучение острой и хронической токсичности) травы лапчатки белой для установления характера и выраженности возможного повреждающего воздействия на организм лабораторных животных.

## Материал и методы

Объем и постановка эксперимента определялись требованиями и рекомендациями к проведению доклинических исследований ЛС и соответствовали международным стандартам качества планирования и проведения исследований на животных [6].

Острую и хроническую токсичность изучали в соответствии с «Методическими рекомендациями по изучению общетоксического действия фармакологических средств» [7].

Исследования проводили на базе вивария Витебской государственной академии ветеринарной медицины.

Животных содержали в условиях вивария при стандартном рационе питания, температурном и световом режимах, при свободном доступе к воде и корму. Все манипуляции с животными начинали в одно и то же время суток утром, учитывая хронобиологическую зависимость большинства физиологических процессов в организме животного.

Выбор доз был обусловлен информацией, указанной в литературных источниках [4].

Тонко измельченный порошок травы лапчатки белой вводили внутривентриально в виде водной суспензии с помощью металлического атравматического зонда.

Исследования острой токсичности проводили на беспородных мышах обоего пола (50/50) массой 18-20 г. Животные были разделены на 5 групп по 6 особей в каждой.

Мышам 1 группы вводили внутривентриально 0,8 мл на особь, что соответствует дозе 4000 мг/кг травы лапчатки белой в разведении с водой очищенной. Мышам 2 группы вводили внутривентриально 0,6 мл на особь, что соответствует дозе 3000 мг/кг травы лапчатки белой в разведении с водой очищенной. Мышам 3 группы вводили внутривентриально 0,4 мл на особь, что соответствует дозе 2000 мг/кг травы лапчатки белой в разведении с водой очищенной. Мышам 4 группы вводили внутривентриально 0,2 мл на особь, что соответствует дозе 1000 мг/кг травы лапчатки белой в разведении с водой очищенной. Мыши пятой группы служили контролем (табл. 1).

Расчет производили по методу Кербера:

$$LD_{50} = LD_{100} - \Sigma(zd) / m,$$

где:

$z$  – половина суммы числа погибших, павших от двух последующих доз;

$d$  – разница между двумя последующими дозами;

$m$  – количество животных, взятых в опыт на каждую группу.

$$LD_{50} = 3000 - \Sigma(5000 + 6500 + 3000) / 24 = 3000 - 604,1 = 2395,9 \text{ мг/кг}$$

Общая продолжительность наблюдения за животными контрольной и опытных групп составила 14 суток. Взвешивание животных проводили 3 раза в течение периода наблюдения.

Таблица 1 – Расчет доз по методу Кербера

№	Доза препарата мг/кг	Кол-во павших животных	Всего животных	z	d	zd
		4	6	-	-	-
2	3000	6	6	5	1000	5000
3	2000	5	6	6,5	1000	6500
4	1000	1	6	3	1000	3000
5	контроль	0	6	-	-	-

Изучение хронической токсичности проведено на белых беспородных крысах обоего пола (50/50) массой 180-200 г. Для опыта было сформировано две группы животных по 10 особей в каждой. Первая группа служила контролем и получала физиологический раствор. Животным второй (опытной) группы задавали ежедневно с кормом препарат (тонко измельченный порошок травы лапчатки белой) в смеси с комбикормом 1/10 от ЛД<sub>50</sub> - 239 мг/кг. В течение всего периода опыта за крысами вели наблюдение: учитывали поедаемость корма, приём воды, состояние волосяного покрова, поведение. Проводили ежемесячное взвешивание.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 6,0, используя для оценки различий параметрические и непараметрические критерии, уровень статистической значимости различий принимали 0,05.

### Результаты и обсуждение

При введении суспензии тонко измельченного порошка травы лапчатки белой мышам 1-4 группы при изучении острой токсичности симптомы отравления развивались в течение 4 часов. Уже через 3 часа у большинства мышей наблюдали угнетение, одышку, потливость. После введения исследуемой суспензии у животных опытных групп отмечалось снижение двигательной активности в течение 2 часов, умеренное угнетение, ослабление реакции на свежий корм, снижение двигательной активности. У животных клиническое состояние пришло в норму на 2 сутки.

В течение первых суток гибели во всех группах не отмечалось. Во второй группе одна мышшь погибла во второй день опыта. На третий день опыта отмечалась гибель по одной мышши в первой, второй и третьей группе. На

четвертый день в первой группе пала одна мышшь, а во второй две мышши.

На пятый день отмечалась гибель по одной мышши в первой, второй, третьей и четвертой группе. На шестой день эксперимента отмечалась гибель одной мышши в третьей группе. На десятый день отмечалась гибель по одной мышши в первой, второй и третьей группе. На тринадцатый день пала одна мышшь в третьей группе.

При патологоанатомическом вскрытии трупов павших лабораторных животных отмечена застойная гиперемия внутренних органов, печень увеличена, дряблая, в кишечнике скопление газа, наблюдался отек легких.

В дальнейшем мышши охотно принимали корм и воду, отклонения от физиологической нормы не отмечено.

Падежа в 5 группе (контроль) не отмечено. Во время всего эксперимента мышши были подвижными, реагировали на внешние раздражители, охотно принимали корм и воду.

При изучении хронической токсичности у грызунов не зарегистрировали гибели, как и признаков интоксикации и заболеваний. Исследование проводили в течение 3 месяцев на базе вивария Витебской государственной академии ветеринарной медицины. При этом было установлено, что поедаемость корма была удовлетворительная, воду пили охотно, поведение активное, состояние волосяного покрова удовлетворительное.

Динамика прироста массы тела представлена в таблице 2.

Необходимо отметить хорошую поедаемость корма, а также положительную динамику в наборе веса на протяжении всего времени эксперимента (табл. 2).

В процессе эксперимента у крыс брали кровь и проводили исследования в НИИ академии ветеринарной медицины (г. Витебск) на гематологическом и биохимическом анализа-

Таблица 2 – Живая масса крыс в опыте

Группа	Живая масса крыс, г			
	До эксперимента	1 месяц	2 месяц	3 месяц
1. Контрольная	285,30±7,43	296,20±4,67	319,40±4,31	331,60±10,46
2. Опытная	256,80±11,23	308,20±3,78	325,60±28,3	347,60±9,45

Таблица 3 – Морфологические и биохимические показатели крови крыс

Показатели	Группы	
	Контрольная	Опытная
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> л	7,65+ 4,23	7,56+3,67
Глюкоза, мМ/л	6,27+0,49	5,43+2,56
Мочевина, мМ/л	7,08+0,16	6,98+0,32
Общий белок, г/л	81,63+1,84	78,32+2,32
Общие липиды, г/л	1,75+0,64	1,32+0,18

торах. Результаты исследований представлены в таблице 3.

По биохимическим и гематологическим показателям данные достоверно не отличаются от показателей контрольной группы (табл. 3). Исследования сыворотки крови не выявили нарушений белково-углеводно-мочевинообразовательной функции в организме грызунов.

Забой животных опытной и контрольных групп (по 5 особей) осуществляли на кафедре патологической анатомии и гистологии Витебской государственной академии ветеринарной медицины.

Вскрытие проводили с полной эвисцерацией и тщательным осмотром органов и систем.

При осмотре внутренних органов животных как контрольной, так и опытных групп, макроскопически патологоанатомических изменений не обнаружено.

Расположение органов в полостях было анатомически правильным. Плевра и брюшина были гладкие, влажные, блестящие, полупрозрачные, серого цвета.

Легкие без наложений, умеренно спавшиеся, ярко-розового цвета, упругой консистенции. В воде кусочки плавают погрузившись на 1/3.

Сердце не увеличено в размере, конусовидной формы. Перикард блестящий, гладкий, прозрачный. В полости сердечной сорочки незначительное количество светло-желтой прозрачной жидкости. Эпикард гладкий, блестящий. Сердечная мышца ярко-красного цвета,

упругой консистенции. Эндокард светло-розового цвета, гладкий, блестящий.

Селезенка не увеличена, ее края заостренные, капсула гладкая, блестящая. Цвет с поверхности и на разрезе темно-вишневый. Соскоб с поверхности разреза незначительный.

Печень не увеличена, края ее заостренные. Капсула гладкая, блестящая. Цвет с поверхности и на разрезе коричневый. Консистенция органа упругая. Желчный пузырь заполнен желчью темно-зеленого цвета, жидкой консистенции. Проподимость желчных протоков сохранена.

Почки симметричные, не увеличенные, бобовидной формы. Фиброзная капсула легко снимается. Консистенция упругая, цвет коричневый. На разрезе рисунок между корковой и мозговой зоной хорошо выражен. Почечная лоханка пустая. Слизистая оболочка серого цвета, гладкая, блестящая.

Желудок заполнен небольшим количеством кормовых масс. Его слизистая оболочка светло-розового цвета.

Поджелудочная железа не увеличена, дольчатая, серого цвета, мягкой консистенции.

Тонкий кишечник пустой на всем протяжении. Его слизистая оболочка серая, блестящая, гладкая.

Толстый кишечник заполнен небольшим количеством каловых масс. Слизистая оболочка серого цвета, гладкая, блестящая.

Мочевой пузырь заполнен незначитель-

ным количеством прозрачной мочи светло-желтого цвета. Слизистая оболочка серого цвета, гладкая, блестящая.

### Заключение

Проведено изучение острой и хронической токсичности тонко измельченного порошка травы лапчатки белой. Летальная доза тонко измельченной травы лапчатки белой, при которой гибнет 50% подопытных животных, при оральном введении составила 2395,9 мг/кг.

Комплексные исследования хронической токсичности позволили сделать вывод, что тонко измельченный порошок травы лапчатки белой в испытуемых дозах не оказывал отрицательного влияния на организм лабораторных животных.

При изучении острой и хронической токсичности отсутствие гибели животных при максимально возможном объеме введения в желудок позволяет, согласно классам токсичности веществ в соответствии с модифицированной классификацией Организации экономического содействия и развития, тонко измельченный порошок травы лапчатки белой отнести к V классу, т.е. практически нетоксичный ( $LD_{50}$  2001–5000 мг/кг).

### References

1. Semenova EF, Presnyakova EV. The chemical composition of the white cinquefoil and its application for therapeutic purposes. *Khimiia Komp'iuter Modelirovanie Butlerov Soobshcheniia*. 2001;(5):32-4. (In Russ.)
2. Sheychenko VI, Sokolskaya TA, Stikhin VA, Meshkov AI. The isolation and identification of phytosterols from roots and rhizomes of white cinquefoil. *Voprosy Biol Med Farmatsevt Khimii*. 2009;(2):36-37. (In Russ.)
3. Rupasova ZhA, Ignatenko VA, Vasilevskaya TI, Sidorovich EA, Kuzmenkova SM. Comparative evaluation of the accumulation of phenolic compounds in above-ground organs of *Potentilla* in the conditions of Belarus. *Biul Glav Botan Sada*. 2002;(Вып 183):34-6. (In Russ.)

### Литература

1. Семенова, Е.Ф. Химический состав лапчатки белой и применение ее с лечебной целью / Е.Ф. Семенова, Е.В. Преснякова // *Химия и компьютер. моделирование. Бутлеров. сообщения*. – 2001. – № 5. – С. 32–34.
2. Выделение и идентификация фитостероидов из корней и корневищ лапчатки белой / В. И. Шейченко [и др.] // *Вопросы биол., мед. и фармацевт. химии*. – 2009. – № 2. – С. 36–37.
3. Сравнительная оценка накоплений фенольных соединений в надземных органах лапчатки в условиях Беларуси / Ж. А. Рупасова [и др.] // *Бюл. Глав. ботан. сада*. – 2002. – Вып. 183. – С. 34–36.
4. Tomczyk, M. *Potentilla* – a review of its phytochemical and pharmacological profile / M. Tomczyk, K. P. Latte // *J. Ethnopharmacol.* – 2009 Mar. – Vol. 122, N 2. – P. 184–204.
5. Башилов, А. В. *Potentilla alba* L. – эффективное средство при тиреотоксикозе / А. В. Башилов // *Вестн. ВГМУ*. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 137–140.
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общей ред. Р. У. Хабриева. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
7. Надлежащая лабораторная практика = Належная лабораторная практика : ТКП 125-2008 (02040) [Электронный ресурс]. – Введ. 2008-05-01. – Изд. офиц. – Минск : Министерство здравоохранения Республики Беларусь, 2008. – Режим доступа: <http://www.vsmu.by/downloads/vivary/TKP-125-2008.pdf>. – Дата доступа: 28.12.2016.

*Поступила 17.10.2016 г.*

*Принята в печать 09.12.2016 г.*

4. Tomczyk M, Latté KP. *Potentilla* – a review of its phytochemical and pharmacological profile. *J Ethnopharmacol*. 2009 Mar;122(2):184-204. doi: 10.1016/j.jep.2008.12.022
5. Bashilov AV. *Potentilla alba* L. is an effective remedy for hyperthyroidism. *Vestn VGMU*. 2009;8(2):137-40. (In Russ.)
6. Khabriev RU, red. Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. *Izd 2-e, pererab i dop*. Moscow, RF: Meditsina; 2005. 832 p. (In Russ.)
7. Appropriate laboratory practice: ТКП 125-2008 (02040) [Elektronnyi resurs]. Vved 2008-05-01. *Izd ofits*. Minsk, RB: Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus'; 2008. Rezhim dostupa: <http://www.vsmu.by/downloads/vivary/TKP-125-2008.pdf>. Data dostupa: 28.12.2016. (In Russ.)

*Submitted 17.10.2016*

*Accepted 09.12.2016*

**Сведения об авторах:**

Хишова О.М. – д.ф.н., профессор, заведующая кафедрой промышленной технологии лекарственных средств с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;  
Шимко О.М. – старший преподаватель кафедры промышленной технологии лекарственных средств с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;  
Авдавченко В.Д. – к.в.н., доцент кафедры фармакологии и токсикологии, Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины.

**Information about authors:**

*Khishova O.M. – Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor, head of the Chair of Industrial Production of Medicinal Agents with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*

*Shimko O.M. – senior teacher of the Chair of Industrial Production of Medicinal Agents with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*

*Avdavchenok V.D. – Candidate of Veterinary Sciences, associate professor of the Chair of Pharmacology & Toxicology, Vitebsk State Order of Honours Academy of Veterinary Medicine.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра промышленной технологии лекарственных средств с курсом ФПК и ПК. Тел. моб.: +375 (29) 710-99-30 – Хишова Ольга Михайловна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Industrial Production of Medicinal Agents with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. Mob. ph.: +375 (29) 710-99-30 – Khishova Olga M.