

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ДОКЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ЛАПЧАТКИ БЕЛОЙ (*POTENTILLA ALBA L.*) ЭКСТРАКТА СУХОГО

Л.В. Крепкова

к.б.н., зав. отделом токсикологии,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва, Россия)
E-mail: krepkova2011@yandex.ru

А.Н. Бабенко

к.б.н., вед. науч. сотрудник, отдел токсикологии,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва, Россия)
E-mail: babenko@vilarnii.ru

С.В. Лемясева

к.б.н., вед. науч. сотрудник, отдел токсикологии,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва, Россия)
E-mail: lemyaseva.svetlana@yandex.ru

М.В. Боровкова

ст. науч. сотрудник, отдел токсикологии,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва, Россия)
E-mail: borovkova_65@mail.ru

О.С. Кузина

ст. науч. сотрудник, отдел токсикологии,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва, Россия)
E-mail: oskt@list.ru

Актуальность. В последнее время для лечения заболеваний щитовидной железы предлагается использовать лекарственные средства растительного происхождения, которые способны оказывать влияние на функциональную активность и структуру щитовидной железы. Одним из таких перспективных объектов считается лапчатка белая (*Potentilla alba L.*, семейство Розоцветные – Rosaceae), которая является эффективным регулятором уровня гормонов щитовидной железы и применяется в комплексном лечении указанной патологии эндокринной системы.

Цель исследования – оценить общетоксическое действие лапчатки белой экстракта сухого в условиях хронического опыта для определения возможности разработки на его основе новых лекарственных средств, рекомендуемых при лечении заболеваний щитовидной железы.

Материал и методы. Хронический эксперимент проведен на самцах и самках крыс Wistar. Исследуемый экстракт вводили внутривентрикулярно в течение 90 дней в дозах 25, 125 и 375 мг/кг. Контрольным животным давали воду. Регистрировали интегральные показатели здоровья экспериментальных животных, брали пробы периферической крови для определения гематологических и биохимических показателей, изучали функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (ЭКГ-исследование), центральной нервной системы по ориентировочным реакциям в тесте «открытое поле», выделительную функцию почек на фоне 3%-ной водной нагрузки. В конце эксперимента проводили патогистологические исследования внутренних органов крыс.

Результаты. Длительное введение лапчатки белой экстракта сухого в желудок клинически здоровым крысам обоего пола в 2,5-кратных, 12,5-кратных и 37,5-кратных терапевтических дозах вызывало дозозависимую гипофункцию щитовидной железы и оказывало гипополипидемическое действие. Лапчатки белой экстракт сухой во всех испытанных дозах не проявлял токсического влияния на кровь, сердечно-сосудистую и нервную систему крыс. Длительное введение лапчатки белой экстракта сухого в максимальной испытанной дозе (375 мг/кг) приводило к умеренному повреждающему действию на печень и почки крыс обоего пола, а также семенники. Установлена пороговая доза – 25 мг/кг.

Выводы. Результаты исследования послужили основанием для создания на основе изученного экстракта новых тиреотропных лекарственных средств системного действия (капсулы 0,050 г, таблетки 0,150 г) и рекомендации их для дальнейшего изучения.

Ключевые слова: лапчатка белая (*Potentilla alba L.*), сухой экстракт, хроническая токсичность.

Для цитирования: Крепкова Л.В., Бабенко А.Н., Лемясева С.В., Боровкова М.В., Кузина О.С. Некоторые аспекты доклинического изучения безопасности лапчатки белой (*Potentilla alba L.*) экстракта сухого. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022;25(4):40–47. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-04-06>

Заболевания щитовидной железы являются важной проблемой медицинской науки и практического здравоохранения. Среди эндокринных нарушений они занимают второе место после сахарного диабета и составляют 24–28% в структуре частоты распространения заболеваемости эндокринной системы. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), примерно 740 млн человек в мире страдают заболеваниями щитовидной железы, при этом ежегодно эта цифра увеличивается на 5% [1–4].

Несмотря на достигнутые успехи в разработке и внедрении в медицинскую практику новых высокотехнологичных методов диагностики и лечения с целью повышения качества жизни пациентов с патологией эндокринной системы, разработка новых высокоэффективных и безопасных лекарственных препаратов продолжает оставаться актуальной.

В последнее время для лечения указанной патологии эндокринной системы предлагается использовать лекарственные средства растительного происхождения, которые способны оказывать влияние на функциональную активность и структуру щитовидной железы. Одним из таких перспективных объектов считается лапчатка белая (*Potentilla alba* L., семейство Розоцветные – Rosaceae), которая является эффективным регулятором уровня тиреоидных гормонов и применяется в комплексном лечении патологии щитовидной железы [5–8].

В отделе фитохимии Центра химии и фармацевтической технологии ФГБНУ ВИЛАР из корней и корневищ лапчатки белой получен экстракт сухой, который обладает иммуномодулирующими свойствами и нормализует морфофункциональное состояние щитовидной железы, а также оказывает комплексное действие на организм при гипотиреозе [9–14].

Ц е л ь р а б о т ы – доклиническое изучение общетоксического действия лапчатки белой корней и корневищ экстракта сухого для оценки перспективы создания на его основе лекарственного препарата, рекомендуемого для лечения заболеваний щитовидной железы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом данного исследования являлся лапчатка белой корней и корневищ экстракт сухой (ЛБКЭС), содержащий (+)-катехин, галловую кислоту, п-кумаровую кислоту, β -ситостерол, β -ситостерол-3-О- β -D-глюкопиранозид и другие веще-

ства, а также стандартизованный по сумме фенольных соединений в пересчете на (+)-катехин, содержание которого составляло 61,29 % [15].

Изучение общетоксического действия ЛБКЭС проведено на 80 половозрелых клинически здоровых крысах Wistar (самцы, самки) с первоначальной массой тела 200–220 г, согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (2012) и Правилам надлежащей лабораторной практики в Российской Федерации. Животные были получены из питомника ФГБНУ ВИЛАР и содержались в контролируемых и стандартных условиях вивария. Эксперименты проводили с соблюдением правовых и этических норм обращения с животными в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986). Протокол эксперимента был рассмотрен и одобрен биоэтической комиссией ФГБНУ ВИЛАР.

Крыс-самцов и крыс-самок распределяли на четыре группы по 10 животных в каждой: I – контроль (вода); II – ЛБКЭС, доза 25 мг/кг (2,5-кратная терапевтическая); III – ЛБКЭС, доза 125 мг/кг (12,5-кратная терапевтическая); IV – ЛБКЭС, доза 375 мг/кг (37,5-кратная терапевтическая). Лапчатки белой корней и корневищ экстракт сухой вводили в желудок крысам в течение 90 дней в виде 2,5%-ного и 5%-ного водных растворов, приготовленных *ex tempore*. Контрольные животные получали воду в эквивалентных объемах.

В процессе исследования регистрировали интегральные показатели здоровья животных: внешнее состояние и отклонения в потреблении корма и воды, прирост массы тела. Для изучения гематологических и биохимических показателей у подопытных животных на 31-й и 91-й дни эксперимента брали пробы периферической крови и определяли их на полуавтоматическом гематологическом анализаторе BC-2300 (MINDRAY, Китай) и автоматическом биохимическом анализаторе крови URIT-8030 (Urit Medical Electronic, Китай) с использованием наборов фирмы «Human» (Германия). Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы крыс оценивали по результатам электрокардиограмм, снятых во II стандартном отведении на электрокардиографе HeartMirror (ИННОМЕД Медикал, Венгрия); выделительную функцию почек – на фоне 3%-ной водной нагрузки; исследование центральной нервной системы –

по ориентировочным реакциям в тесте «открытое поле». Клинический анализ мочи выполняли на полуавтоматическом анализаторе CombilyzerPlus с помощью многопараметровых тест-полосок (HumanGmbH, Германия).

По окончании эксперимента животных подвергали эвтаназии в CO₂-камере и проводили некропсию. Внутренние органы (сердце, легкие, тимус, печень, селезенка, поджелудочная железа, почки, надпочечники, семенники, яичники, органы желудочно-кишечного тракта) фиксировали в 10%-ном формалине, делали гистологические срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Маллори (гипофиз, щитовидная железа) и исследовали с помощью светового микроскопа.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методом вариационной статистики с применением *t*-критерия Стьюдента. Достоверность различий с контролем считали при *p* < 0,05. Статистические данные обрабатывали с помощью лицензионной программы Statistica version 13 (StatSoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Введение в желудок ЛБКЭС в дозах 25, 125 и 375 мг/кг в течение 90 дней не влияло на двигательную активность и поведение крыс-самцов и самок. Животные имели опрятный внешний вид, потребление сухого корма и воды у крыс всех экспериментальных групп статистически значимо не различалось. Начиная с 3-й недели хронического эксперимента и до его окончания, наблюдали снижение массы тела крыс-самцов II–IV групп, статистически достоверно выраженное у животных, получавших исследуемый экстракт в максимальной испытанной дозе по сравнению с контролем (рис. 1).

Длительное введение ЛБКЭС не влияло на гематологические показатели периферической крови крыс-самцов и крыс-самок. Количество эритроцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина у животных всех экспериментальных групп соответствовали физиологической норме и находились в пределах 7,3–8,7·10¹²/л; 12,6–14,5·10⁹/л и 146–171 г/л соответственно.

В условиях хронического эксперимента ЛБКЭС в исследуемых дозах умеренно нарушал функциональное состояние печени, увеличивая содержание общего белка и активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови крыс-самцов (табл. 1).

Умеренное токсическое действие ЛБКЭС на печень крыс-самцов и крыс-самок в дозе 375 мг/кг подтверждено патогистологическими исследованиями, проведенными в конце хронического эксперимента, и характеризовалось умеренной зернистой дистрофией гепатоцитов, преимущественно вокруг центральных вен, а также наличием признаков регенерации гепатоцитов.

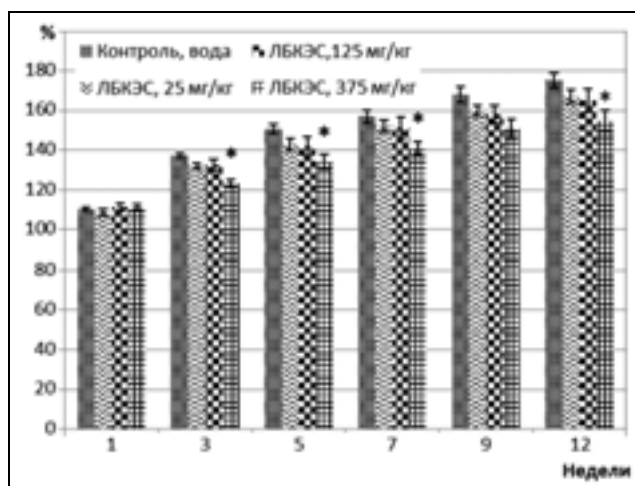


Рис. 1. Динамика массы тела крыс-самцов (в % к исходной), получавших ЛБКЭС в хроническом эксперименте (* – *p* < 0,05)

Таблица 1. Содержание общего белка и активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови крыс-самцов, получавших ЛБКЭС в хроническом эксперименте

Группа животных	Общий белок, г/л	Щелочная фосфатаза, Е/л
	90 дней	
I. Контроль, вода	60,6±1,2	1130,3±71
II. ЛБКЭС, 25 мг/кг	67,1±2,3*	1368,1±65*
III. ЛБКЭС, 125 мг/кг	65,3±2,9	1385,0±55*
IV. ЛБКЭС, 375 мг/кг	73,0±4,8*	1391,5±58*

Примечание: * – достоверность различий с контролем (*p* < 0,05).

Таблица 2. Содержание общего холестерина (ммоль/л) в сыворотке крови крыс-самцов и крыс-самок, получавших ЛБКЭС в хроническом эксперименте

Группа животных	Крысы-самцы		Крысы-самки	
	30 дней	90 дней	30 дней	90 дней
I. Контроль, вода	3,1±0,3	3,2±0,2	3,9±0,3	3,2±0,2
II. ЛБКЭС, 25 мг/кг	2,6±0,1	2,6±0,1*	3,5±0,3	3,1±0,3
III. ЛБКЭС, 125 мг/кг	2,5±0,2	2,3±0,2*	2,8±0,2*	2,5±0,3
IV. ЛБКЭС, 375 мг/кг	2,8±0,3	2,5±0,2*	2,6±0,2*	2,1±0,3*

Примечание: см. табл. 1.

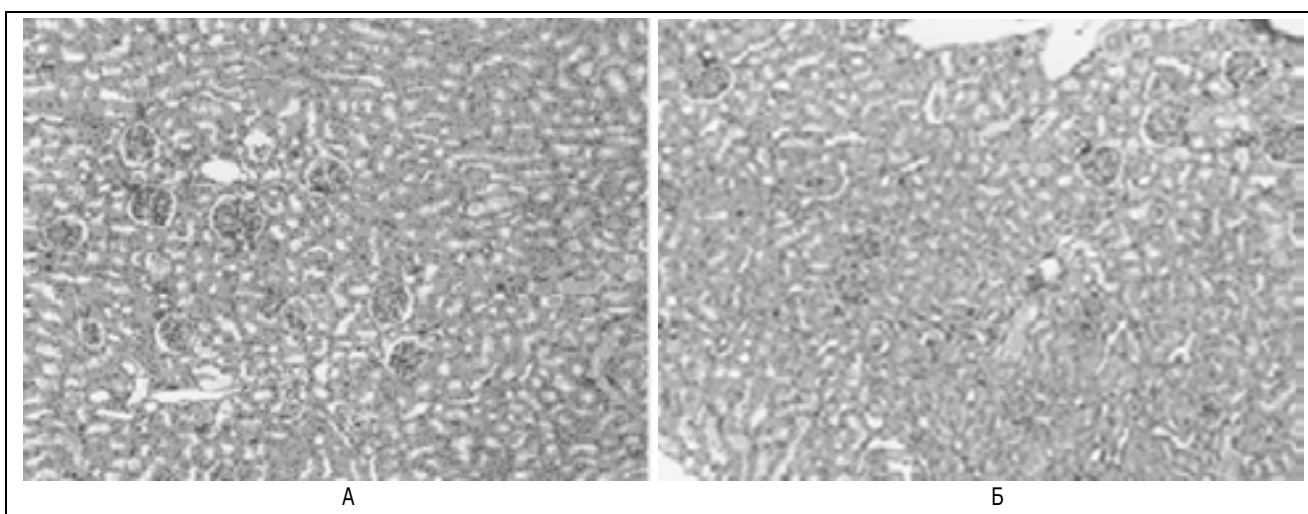


Рис. 2. А – почка контрольной крысы: видны хорошо развитые клубочки и канальцы (ув. 100); Б – почка крысы (доза 375 мг/кг): наряду с нормальными и гипертрофированными клубочками встречаются сморщенные. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100

Исследуемый экстракт при длительном внутривидном введении крысам в испытанных дозах проявлял гиполлипидемическое действие, снижая содержание общего холестерина в сыворотке крови крыс-самцов и крыс-самок по сравнению с контролем (табл. 2).

Исследования, проведенные позже на крысах-самцах с использованием модели гиперлипидемии, вызванной введением внутрь 3%-ного холестерина и мерказолила, подтвердили наличие у изучаемого экстракта гиполлипидемических свойств [16]. Указанная активность ЛБКЭС, по-видимому, обусловлена присутствием в нем фенольных соединений и фитостеролов, которые по данным литературы проявляют антиоксидантную, гиполипидемическую и антидиабетическую активность [17–22].

Изучение функционального состояния почек крыс-самцов и крыс-самок, получавших в течение 90 дней ЛБКЭС в дозах 25, 125 и 375 мг/кг, в условиях водной нагрузки показало, что под дей-

ствием исследуемого экстракта не отмечено изменений их диуретической функции как в динамике, так и суммарном диурезе за 5 ч проведения пробы по сравнению с контролем. Клинический анализ мочи подопытных животных показал, что все изученные параметры (билирубин, уробилиноген, кетоны, аскорбиновая кислота, глюкоза, белок, кровь, нитриты, лейкоциты, рН, удельная плотность) соответствовали физиологической норме и контролю. Однако при патогистологическом исследовании, проведенном после завершения периода введения, наблюдали умеренное токсическое действие ЛБКЭС в максимальной испытанной дозе на почки экспериментальных животных в виде гипертрофии отдельных клубочков и, напротив, сморщенных клубочков, а также умеренной дистрофии эпителия извитых канальцев (рис. 2).

В условиях длительного введения ЛБКЭС в испытанных дозах не влиял на показатели ориентировочных реакций крыс в тесте «открытое по-

ле», а по результатам ЭКГ-исследований не оказывал нежелательного влияния на функциональное состояние их сердечно-сосудистой системы.

Введение в желудок крысам-самцам ЛБКЭС в дозах 25 и 125 мг/кг в течение 90 дней вызывало увеличение относительной массы иммунокомпетентных органов: тимуса и селезенки, а при патогистологическом исследовании – укрупнение долей и светлых зон тимуса и гиперплазию белой пульпы в селезенке. Полученные изменения обусловлены наличием у исследуемого экстракта иммуностимулирующих свойств, которые были ранее выявлены в эксперименте на мышцах линии СВА [12].

При длительном внутрижелудочном введении ЛБКЭС в испытанных дозах дозозависимо угнетал функцию семенников крыс, что выражалось сни-

жением индекса сперматогенеза (соотношение нормальных семенных канальцев и канальцев с нарушением морфологии) с 3,12 в контроле до 3,04; 2,99 и 2,91 во II–IV группах соответственно. При изучении гонадотоксического действия ЛБКЭС было подтверждено его негативное влияние на сперматогенез крыс-самцов [23] (рис. 3).

В результате патогистологических исследований установлено, что длительное введение ЛБКЭС в желудок крысам-самцам и крысам-самкам в дозах 125 и 375 мг/кг приводило к снижению кровенаполнения сосудов и уменьшению числа и размеров базофилов в паренхиме передней доли гипофиза и дозозависимой нарастающей гипопункции щитовидной железы, выражающейся наличием более крупных фолликулов с уплощенными тироцитами (рис. 4).

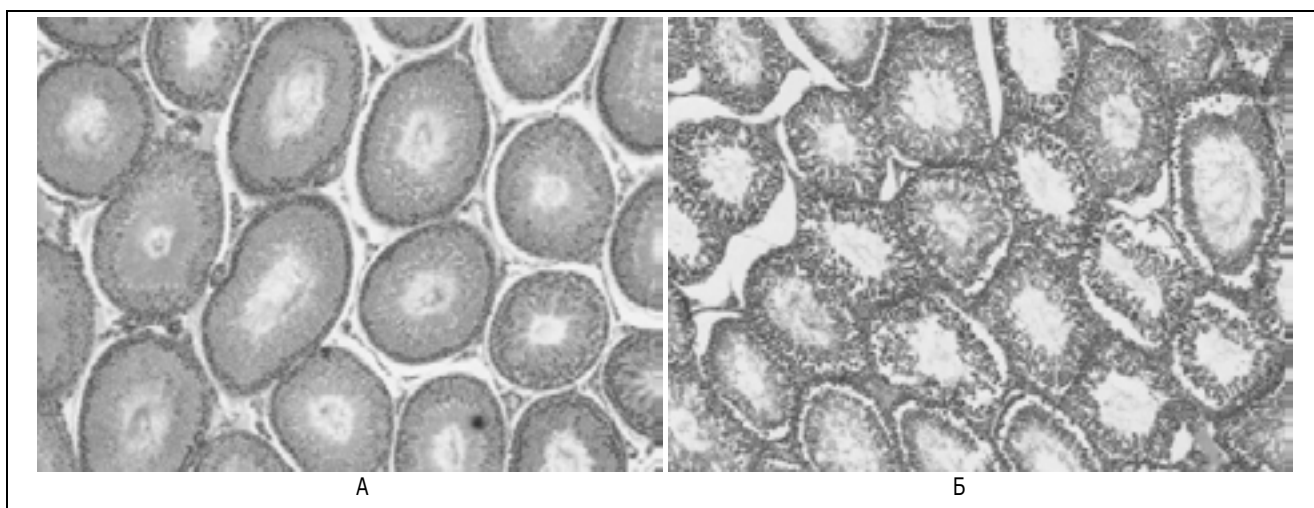


Рис. 3. А – семенник контрольной крысы: все семенные канальцы содержат от 2 до 4 типов сперматогенного эпителия, видны канальцы со зрелыми сперматозоидами (ув. 100); Б – семенник крысы (доза 375 мг/кг): в семенных канальцах происходит отслоение сперматогенного эпителия от базальной мембраны, уменьшение количества клеток, нарушение рядности, числа канальцев, содержащих зрелые сперматозоиды. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100

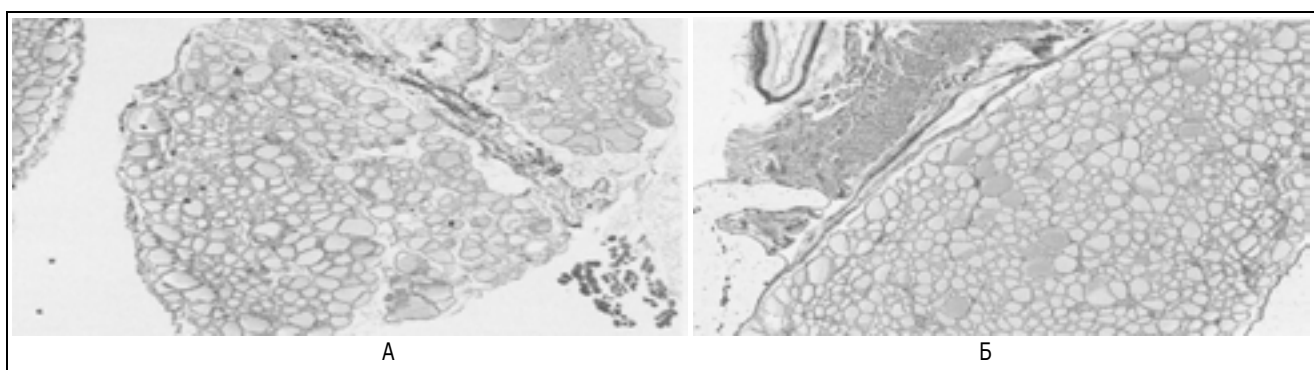


Рис. 4. Щитовидная железа: А – доза 25 мг/кг, крысы-самки, крупные фолликулы с оранжевым коллоидом в центре и под капсулой (ув. 50); Б – доза ЛБКЭС 125 мг/кг, крысы-самки, перераспределение фолликулов и начальные признаки дистрофии тироцитов (частичная их десквамация). Окраска по Маллори, ув. 50

Анализируя полученные результаты, можно заключить следующее:

длительное введение ЛБКЭС в желудок клинически здоровым крысам-самцам и крысам-самкам в 2,5-кратной, 12,5-кратной и 37,5-кратной терапевтических дозах вызывало дозозависимую гипофункцию щитовидной железы и оказывало гипополипидемическое действие. Лапчатки белой корней и корневищ экстракт сухой во всех испытанных дозах не проявлял токсического влияния на кровь, сердечно-сосудистую и нервную систему крыс. Длительное введение ЛБКЭС в максимальной испытанной дозе (375 мг/кг) приводило к умеренному повреждающему действию на печень и почки крыс обоего пола, а также семенники. В результате проведенных исследований установлена пороговая доза исследуемого экстракта – 25 мг/кг.

Полученные экспериментальные данные послужили основанием для создания на основе изученного экстракта новых тиреотропных лекарственных средств системного действия (капсулы 0,050 г, таблетки 0,150 г) и рекомендации их для дальнейшего изучения.

Принимая во внимание, что при проведении доклинических исследований ЛБКЭС установлено его гепато- и нефротоксическое действие в высоких дозах, при проведении клинических исследований необходимо соблюдать рекомендуемую терапевтическую дозу и с осторожностью назначать лекарственный препарат пациентам с заболеваниями печени и почек, а также учитывать появление риска нарушения сперматогенеза.

ВЫВОДЫ

1. Лапчатки белой корней и корневищ экстракт сухой вызывает дозозависимую гипофункцию щитовидной железы, оказывает гипополипидемическое действие.

2. Длительное введение ЛБКЭС в 37,5-кратной терапевтической дозе приводит к умеренному повреждающему действию на печень и почки крыс обоего пола, а также семенники.

3. Пороговая доза ЛБКЭС составляет 25 мг/кг.

Исследования выполнены в соответствии с НИР ФГБНУ ВИЛАР по теме: «Направленный скрининг, оценка фармакологической активности и безопасности биологически активных веществ и фармацевтических композиций на их основе» (регистрационный номер темы 122022600102-6, шифр темы FGUU-2022-0010).

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Дедов И.И. Эндокринология: национальное руководство. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
- 2 Кузнецов Е.В., Жукова Л.А., Пахомова Е.А., Гуламов А.А. Эндокринные заболевания как медико-социальная проблема современности. Современные проблемы науки и образования. 2017; № 4. С. 62. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26662>
- 3 Савина А.А. Тенденции показателей заболеваемости болезнями эндокринной системы взрослого населения Российской Федерации. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание] 2021; 67(4):6. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1285/30/lang,ru/>
- 4 Вейцман И.А., Мазена С.И. Особенности питания при нарушениях функции щитовидной железы (обзор литературы). FOCUS Эндокринология. 2021; 3: 93–95. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0041
- 5 Daniel Augustynowicz, Magdalena Podolak, Klaus Peter Latté, Michał Tomczyk New Perspectives for the Use of *Potentilla Alba* Rhizomes to Treat Thyroid Gland Impairments. *Planta Med.* 2021 Oct 29. DOI: 10.1055/a-1663-6461.
- 6 Лупанова И.А., Крепкова Л.В., Ферубко Е.В., Трумне Т.Е., Бортникова В.В., Бабенко А.Н., Курманова Е.Н., Фатеева Т.В., Мизина П.Г., Сидельников Н.И. Новые лекарственные средства растительного происхождения ВИЛАР. М.: ФГБНУ ВИЛАР. 2021. 160 с.
- 7 Алефиров А.Н. Фитотерапия заболеваний щитовидной железы. СПб, 2008; 152 с.
- 8 Turchaninova L.I. Experience of using phytopreparation *Alba* (root extract of the *Potentilla Alba*) in complex treatment of thyroid pathology in children and adolescents. *Lik Sprava.* 2014; 3–4: 125–129.
- 9 Патент на изобретение № 2708260 С1(РФ) Фармацевтическая композиция для профилактики и лечения гипотиреоза щитовидной железы. Семкина О.А., Джавахян М.А., Качалина Т.В., Малышева Н.А., Меиков А.И., Мондодоев А.Г., Сидельников А.Н., Крепкова Л.В., Ферубко Е.В., 2019.
- 10 Архипова Э.В., Шантанова Л.Н., Мондодоев А.Г. Тиреотропные свойства (*Potentilla Alba* L.). Вестник Бурятского Государственного университета. 2014; 12: 118–122.
- 11 Бортникова В.В., Бабенко А.Н., Кузина О.С., Радимич А.И. Результаты оценки токсичности лапчатки белой (*Potentilla Alba* L.) экстракта сухого в остром эксперименте. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019; 22(7): 51–54.
- 12 Бортникова В.В., Крепкова Л.В., Мизина П.Г., Гуськова Т.А. Исследования иммунотоксических и алергизирующих свойств лапчатки белой (*Potentilla Alba* L.) экстракта сухого. Токсикологический вестник. 2018; 4: 15–19. DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2018-4-15-19>
- 13 Савинова Т.Б., Крепкова Л.В., Бортникова В.В. Влияние сухого экстракта лапчатки белой (*Potentilla Alba* L.) на развитие потомства в антенатальном и постнатальном периодах развития. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018; 21(6): 43–48. DOI: <https://doi.org/10.29296/25877313-2018-06-08>
- 14 Бабенко А.Н., Дмитриева О.П., Крепкова Л.В. Влияние лапчатки белой экстракта сухого на потомство крыс при введении до и в период беременности. Сб. тр. Между-

- нар.конф. мол. уч. «Соврем. тенд. развития технологий здоровьесбережения». ФГБНУ ВИЛАР, 2020; 410–415. DOI: 0.52101/9785870190921_2021_8_410
- 15 Бурова А.Е., Сайбель О.Л., Мешков А.И. Разработка методик анализа фенольных соединений корневищ с корнями лапчатки белой (*Potentilla Alba* L.). Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. 2016; 13(3): 9–14.
 - 16 Лемяева С.В., Крепкова Л.В., Бабенко А.Н. Гиполипидемическое действие сухих растительных экстрактов на модели гиперлипидемии у крыс. Сб. тр. IX Междунар. науч. конф. мол. уч. «Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения». 2021; 452–458.
 - 17 Тараховский, Ю.С., Ким Ю. А., Абрасилов Б. С., Музафаров Е. Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. Пушино: Synchrobook, 2013; 310 с.
 - 18 Yu Nie, Stephen R Stürzenbaum. Proanthocyanidins of Natural Origin: Molecular Mechanisms and Implications for Lipid Disorder and Aging-Associated Diseases. *Adv Nutr.* 2019 May 1; 10(3): 464-478. DOI: 10.1093/advances/nmy118.
 - 19 Richard A Dixon, De-Yu Xie, Shashi B Sharma. Proanthocyanidins—a final frontier in flavonoid research? *New Phytol.* 2005 Jan; 165(1): 9–28. DOI: 10.1111/j.1469-8137.2004.01217.x.
 - 20 Хучиева М.А., Перова Н.В., Ахмеджанов Н.М. Растительные стерины и станолаы как пищевые факторы, снижающие гиперхолестеринемию путем ингибирования всасывания холестерина в кишечнике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2011; 10(6): 124–132.
 - 21 Babu S., Jayaraman S. An update on β -sitosterol: A potential herbal nutraceutical for diabetic. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2020; 131: 110702: 1–8.
 - 22 Sayeed, M.S.B., Karim S.M.R., Sharmin T., Morshed M.M. Critical Analysis on Characterization, Systemic Effect, and Therapeutic Potential of Beta-Sitosterol: A Plant-Derived Orphan Phytosterol. *Medicines.* 2016; 3(29): 1–25.
 - 23 Krepkova L.V., Bortnikova V.V., Babenko A.N., Mizina P.G., Mkhitarov V.A., Job K.M., Sherwin C.M., Enioutina E.Y. Effects of a new thyrotropic drug isolated from *Potentilla alba* on the male reproductive system of rats and offspring development. *BMC Complement. Med. Ther.* 2021; 21(1): 31. DOI: 10.1186/s12906-020-03184-z. Дата публикации: 13.01.2021.

Поступила 22 февраля 2022 г.

SOME ASPECTS OF THE PRECLINICAL STUDY OF THE SAFETY OF THE DRY EXTRACT OF *POTENTILLA ALBA* L.

© Authors, 2022

L.V. Krepkova

Ph.D. (Biol.), Head of Toxicology Department,
All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)
E-mail: krepkova2011@yandex.ru

A.N. Babenko

Ph.D. (Biol.), Leading Research Scientist of Toxicology Department,
All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)
E-mail: babenko@vilarnii.ru

S.V. Lemyaseva

Ph.D. (Biol.), Leading Research Scientist, of Toxicology Department,
All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)
E-mail: lemyaseva.svetlana@yandex.ru

M.V. Borovkova

Senior Research Scientist of Toxicology Department,
All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)
E-mail: borovkova_65@mail.ru

O.S. Kuzina

Senior Research Scientist of Toxicology Department,
All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)
E-mail: oskt@list.ru

Relevance. Recently for the treatment of thyroid diseases it has been suggested to use herbal remedies, which are able to influence the functional activity and structure of the thyroid gland. One of such perspective objects is considered to be *Potentilla alba* L., *Rosacea* family, which is an effective regulator of thyroid hormones level and is used in a complex treatment of the mentioned pathology of endocrine system.

The purpose. To estimate general toxic effect of the dry extract of *Potentilla alba* L. in conditions of chronic experience to determine a possibility of development on its base of new medicines recommended to treat thyroid diseases.

Materials and methods. A chronic experiment was carried out on male and female *Wistar* rats. The studied extract was administered intragastrically for 90 days in doses of 25, 125 and 375 mg/kg. The control animals were given water. Integral health indexes of experimental animals were registered, peripheral blood samples were taken to determine hematological and biochemical indexes, functional state of cardiovascular system (ECG study), central nervous system by orientation reactions in "open field" test, excretory func-

tion of kidneys against 3% water load were studied. At the end of the experiment pathohistological examination of the internal organs of the rats was carried out.

Results. Long-term administrations of the dry extract of *Potentilla alba* L. into stomach of clinically healthy rats of both sexes in 2,5, 12,5-37,5 times therapeutic doses caused hypothyroidism and hypolipidemic action. The dry extract in all tested doses showed no toxic effect on blood, cardiovascular and nervous system of rats. Prolonged administration of studied extract at the maximum tested dose (375 mg/kg) resulted in a moderate damaging effect on the liver and kidneys of rats of both sexes as well as the testes. A threshold dose of 25 mg/kg was established.

Conclusions. Results of the investigation were grounds for development of new thyrotropic drugs of systemic action (0,050 g capsules, 0,150 g tablets) based on the studied extract and to recommend them for further investigation.

Key words: *Potentilla alba* L., dry extract, chronic toxicity.

For citation: Krepkova L.V., Babenko A.N., Lemyaseva S.V., Borovkova M.V., Kuzina O.S. Some aspects of the preclinical study of the safety of the dry extract of *Potentilla alba* L. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2022;25(4):40-47. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-04-06>

REFERENCES

1. Dedov I.I. Jendokrinologija: nacional'noe rukovodstvo. Pod red. I.I. Dedova, G.A. Mel'nichenko. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GjeOTAR-Media, 2019.
2. Kuznecov E.V., Zhukova L.A., Pahomova E.A., Gulamov A.A. Jendokrinnye zabolevanija kak mediko-social'naja problema sovremennosti. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2017; № 4. S. 62. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26662>
3. Savina A.A. Tendencii pokazatelej zaboljevaemosti boleznjami jendokrinnoj sistemy vzroslogo naselenija Rossijskoj Federacii. Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija [setevoe izdanie] 2021; 67(4):6. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1285/30/lang,ru/>
4. Vejzman I.A., Mazepa S.I. Osobennosti pitaniya pri narushenijah funkcii shhitovidnoj zhelezy (obzor literatury). FOCUS Jendokrinologija.2021; 3: 93-95. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0041
5. Daniel Augustynowicz, Magdalena Podolak, Klaus Peter Latté, Michał Tomczyk New Perspectives for the Use of *Potentilla Alba* Rhizomes to Treat Thyroid Gland Impairments. *Planta Med.* 2021 Oct 29. DOI: 10.1055/a-1663-6461.
6. Lupanova I.A., Krepkova L.V., Ferubko E.V., Trumpe T.E., Bortnikova V.V., Babenko A.N., Kurmanova E.N., Fateeva T.V., Mizina P.G., Sidel'nikov N.I. Novye lekarstvennye sredstva rastitel'nogo proishozhdenija VILAR. M.: FGBNU VILAR. 2021. 160 s.
7. Alefirov A.N. Fitoterapija zaboljevanij shhitovidnoj zhelezy. SPb, 2008; 152 s.
8. Turchaninova L.I. Experience of using phytopreparation *Alba* (root extract of the *Potentilla Alba*) in complex treatment of thyroid pathology in children and adolescents. *Lik Sprava.* 2014; 3-4: 125-129.
9. Patent na izobretenie № 2708260 C1(RF) Farmaceuticheskaja kompozicija dlja profilaktiki i lechenija gipotireoza shhitovidnoj zhelezy. Semkina O.A., Dzhavahjan M.A., Kachalina T.V., Malysheva N.A., Meshkov A.I., Mondodoev A.G., Sidel'nikov A.N., Krepkova L.V., Ferubko E.V., 2019.
10. Arhipova Je.V., Shantanova L.N., Mondodoev A.G. Tireotropnye svojstva (*Potentilla Alba* L.). *Vestnik Burjatskogo Gosudarstvennogo universiteta.* 2014; 12: 118-122.
11. Bortnikova V.V., Babenko A.N., Kuzina O.S., Radimich A.I. Rezul'taty ocenki toksichnosti lapchatki belo (Potentilla Alba L.) jekstrakta suhogo v ostrom jeksperimente. *Voprosy biologicheskij, medicinskoj i farmacevticheskij himii.* 2019; 22(7): 51-54.
12. Bortnikova V.V., Krepkova L.V., Mizina P.G., Gus'kova T.A. Issledovanija immunotoksicheskij i allergizirujushhij svojstv lapchatki belo (Potentilla Alba L.) jekstrakta suhogo. *Toksikologicheskij vestnik.* 2018; 4: 15-19. DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2018-4-15-19>
13. Savinova T.B., Krepkova L.V., Bortnikova V.V. Vlijanie suhogo jekstrakta lapchatki belo (Potentilla Alba L.) na razvitie potomstva v antenatal'nom i postnatal'nom periodah razvitija. *Voprosy biologicheskij, medicinskoj i farmacevticheskij himii.* 2018; 21(6): 43-48. DOI: <https://doi.org/10.29296/25877313-2018-06-08>.
14. Babenko A.N., Dmitrieva O.P., Krepkova L.V. Vlijanie lapchatki belo jekstrakta suhogo na potomstvo krysv pri vvedenii do i v period beremennosti. *Sb. tr. Mezhdunar.konf. mol. uch. «Sovrem. tend. razvitija tehnologij zdorov'esberezhenija».* FGBNU VILAR, 2020; 410-415. DOI: 0.52101/9785870190921_2021_8_410
15. Burova A.E., Sajbel' O.L., Meshkov A.I. Razrabotka metodik analiza fenol'nyh soedinenij kornevishh s kornjami lapchatki belo (Potentilla Alba L.). *Voprosy obespechenija kachestva lekarstvennyh sredstv.* 2016; 13(3): 9-14.
16. Lemjaseva S.V., Krepkova L.V., Babenko A.N. Gipolipidemicheskoe dejstvie suhijh rastitel'nyh jekstraktov na modeli giperlipidemii u krysv. *Sb. tr. IX Mezhdunar. nauch. konf. mol. uch. «Sovremennye tendencii razvitija tehnologij zdorov'esberezhenija».* 2021; 452-458.
17. Tarahovskij, Ju.S., Kim Ju. A., Abdrasilov B. S., Muzafarov E. N. Flavonoidy: biohimija, biofizika, medicina. Pushhino: Sunchrobook, 2013; 310 s.
18. Yu Nie, Stephen R Stürzenbaum. Proanthocyanidins of Natural Origin: Molecular Mechanisms and Implications for Lipid Disorder and Aging-Associated Diseases. *Adv Nutr.* 2019 May 1; 10(3): 464-478. DOI: 10.1093/advances/nmy118.
19. Richard A Dixon, De-Yu Xie, Shashi B Sharma. Proanthocyanidins--a final frontier in flavonoid research? *New Phytol.* 2005 Jan; 165(1): 9-28. DOI: 10.1111/j.1469-8137.2004.01217.x.
20. Huchieva M.A., Perova N.V., Ahmedzhanov N.M. Rastitel'nye steriny i stanoly kak pishhevye faktory, snizhajushhie giperholesterinemiju putem ingibirovanija vsasyvanija holesterina v kishechnike. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika.* 2011; 10(6): 124-132.
21. Babu S., Jayaraman S. An update on β -sitosterol: A potential herbal nutraceutical for diabetic. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2020; 131: 110702: 1-8.
22. Sayeed, M.S.B., Karim S.M.R., Sharmin T., Morshed M.M. Critical Analysis on Characterization, Systemic Effect, and Therapeutic Potential of Beta-Sitosterol: A Plant-Derived Orphan Phytosterol. *Medicines.* 2016; 3(29): 1-25.
23. Krepkova L.V., Bortnikova V.V., Babenko A.N., Mizina P.G., Mkhitarov V.A., Job K.M., Sherwin C.M., Enioutina E.Y. Effects of a new thyrotropic drug isolated from *Potentilla alba* on the male reproductive system of rats and offspring development. *BMC Complement. Med. Ther.* 2021; 21(1): 31. DOI: 10.1186/s12906-020-03184-z. Дата публикации: 13.01.2021.