Дата публикации: 01.03.2024
DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_01_21
УДК 615.214

Publication date: 01.03.2024
DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_01_21
UDC 615.214

ОЦЕНКА ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ЭКСТРАКТА POTENTILLA SUPINA L. НА ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫСАХ

А.А. Цибизова, М.К. Макалатия, В.Х. Мурталиева, М.У. Сергалиева
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Астрахань, Россия

Аннотация. Цель исследования – изучение острой токсичности экстракта травы Лапчатки низкой (*Potentilla supina L.*) на белых нелинейных крысах. Животные были разделены на две группы: контрольная группа, которая получала воду очищенную, и опытные, которым вводили однократно внутрижелудочно экстракт *P. supina* в дозах 100, 500, 1000, 2000 и 4000 мг/кг. Во время наблюдения (в течение 14 суток) за животными оценивали общее состояние организма, аппетит, состояние шёрстного покрова, реакцию на звуковые, световые и тактильные раздражители, а также регистрировали массу тела. Реакция на звуковые раздражители оценивалась путём внезапного резкого стука по клетке, в результате чего обращали внимание на вздрагивание животного; реакция на световой раздражитель – путём освещения глаза фонариком и наблюдением за смыканием век; тактильные раздражители оценивали путём сжатия прикорневой части хвоста. Через 14 дней животных выводили из эксперимента с соблюдением всех этических норм. Проводились гематологические (общий анализ крови) и макроскопические исследования внутренних органов (головной мозг, печень, селезёнка, сердце, желудок). В ходе исследования была установлена LD_{50} экстракта травы *P. supina*. При введении экстракта в дозе 4000 мг/кг к 3-м суткам была зафиксирована смерть 1 особи, у оставшихся животных наблюдалось снижение веса, количества лейкоцитов. Таким образом, исследования острой токсичности позволили сделать вывод, что экстракт травы *P. supina* является малотоксичным (IV класс токсичности) и LD_{50} составляет 4000 мг/кг. Однако, принимая во внимание имеющиеся результаты оценки токсичности других видов лапчатки, необходимо провести детальные исследования при длительном пероральном и внутрибрюшинном введении экстракт травы *Potentilla supina*, а также возможные проявления эмбрио- и органотоксичности.
Ключевые слова: фитопрепараты, *Potentilla supina*, экстракт, острая токсичность, крысы.

ASSESSMENT OF ACUTE TOXICITY OF POTENTILLA SUPINA L. EXTRACT IN LABORATORY RATS

A.A. Tsibizova, M.K. Makalatia, V.Kh. Murtalieva, M.U. Sergalieva
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. The purpose of the study was to examine the acute toxicity of the *Potentilla supina L.* herb extract on white non-linear rats. The animals were divided into two groups: control group, which received purified water, and experimental groups, which were administered once intragastrically the *P. supina* extract in doses of 100, 500, 1000, 2000 and 4000 mg/kg. During observation (14 days), the animals were evaluated for overall health, appetite, coat condition, reaction to sound, light and tactile stimuli, weight was also registered. Reaction to sound stimuli was assessed by a sudden knock on the cage, as a result of which attention was paid to the flinching of the animal. Reaction to light was assessed by illuminating the eye with a flashlight and observing eyelid closure. Tactile stimuli were evaluated by squeezing the root part of the tail. After 14 days, the animals were removed from the experiment in compliance with all ethical norms. Haematological (clinical blood analysis) and macroscopic examinations of internal organs (brain, liver, spleen, heart, stomach) were performed. The LD_{50} of the herbal extract of *P. supina* was identified during the study. When the extract was administered at a dose of 4000 mg/kg, the death of 1 animal was recorded by the 3rd day, the remaining animals showed a decrease in weight

and leucocyte count. Thus, acute toxicity studies allowed us to conclude that *P. supina* herb extract is low toxic (toxicity category IV) and the LD_{50} is 4000 mg/kg. However, taking into account the available results of toxicity assessment of other potentílla species, it is necessary to conduct detailed studies on long-term oral and intra-abdominal administration of *Potentilla supina* herb extract, as well as possible embryo- and organotoxicity.
Keywords: herbal medicinal products, *Potentilla supina*, extract, acute toxicity, rats.

Введение. В настоящее время, несмотря на большие достижения в медицине и фармацевтической промышленности, проблема поиска новых сырьевых источников, в том числе растительного происхождения, является актуальной. Фитопрепараты являются хорошей альтернативой при лечении острых и хронических заболеваний различной этиологии, что связано с их преимуществами, а именно меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с синтетическими препаратами, возможностью длительного применения, широтой фармакологической активности, а также способностью воздействовать на разные мишени одновременно, что напрямую связано с их уникальным химическим составом [1-2].

Перспективным сырьевым источником фитопрепаратов являются растения из рода Лапчатка (*Potentilla*). Научные исследования подтвердили эффекты, известные при традиционном использовании, а также открыли новые фармакологические профили экстрактов лапчатки, основанные на экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Исследования показали, что различные виды лапчаток обладают гипогликемическими, противовоспалительными, противоопухолевыми, антиоксидантными, антибактериальными и др. свойствами. Постоянно растущее число структур, выделенных и идентифицированных из рода *Potentilla*, предоставило важную информацию о механизме реализации известных эффектов [3].

На сегодняшний день результаты, полученные в ходе клинических исследований *P. erecta* и *P. alba*, указывают на эффективность их применения в комплексной терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной и эндокринных систем, в частности при патологии щитовидной железы. Доказано, что различные виды, принадлежащие к роду *Potentilla*, обладают хорошим антиоксидантным потенциалом [4-6], который наиболее выражен у экстракта листьев *P. fruticosa*. Установлена противомикробная активность лапчатки в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, что связывают с высоким содержанием фенольных соединений, а именно катехина, кофейной, феруловой и эллаговой кислот, гиперозида и др. [7-8]. В эксперименте показано, что метанольный экстракт стеблей и листьев *P. recta* оказывает антибактериальную и противогрибковую активность в отношении *Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Candida albicans* и *Candida krusei*. Экспериментальные исследования продемонстрировали иммуномодулирующие свойства экстракта лапчатки и способность индуцировать синтез интерферона [9]. Олигомерные и полимерные флаван-3-олы, известные как конденсированные танины, показали терапевтические свойства при лечении диареи, что объясняется способностью танинов комплексировать белки слизистой оболочки кишечника с образованием защитного слоя. Несмотря на наличие большого количества информации о биологическом действии лапчаток, исследований их токсичности и безопасности недостаточно.

В связи с этим, целью данного исследования явилось изучение острой токсичности экстракта травы Лапчатки низкой (*Potentilla supina* L.), произрастающей на территории Астраханской области.

Методы и организация исследования. Эксперименты были проведены на 60 белых нелинейных крысах-самках в возрасте 3 мес. массой 190-210 г на базе вивария НИЦ ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. Все исследования проводились с соблюдением Правил надлежащей лабораторной практики. Крысы были разделены на

две группы: контрольная группа, которая получала воду очищенную, и опытные, которым вводили однократно внутрижелудочно экстракт *P. supina* в дозах 100, 500, 1000, 2000 и 4000 мг/кг. Экстракт лапчатки низкой получали в соотношении 1:5 путём экстрагирования сырья 60%-ным этанолом на водяной бане при температуре 60°С в течение 2,5 ч с последующим удалением спирта на ротационном испарителе «Hei-VAP Value G3» (Германия).

Наблюдение за животными проводили в течение 14 дней и оценивали общее состояние организма, аппетит, состояние шёрстного покрова, реакцию на звуковые, световые и тактильные раздражители, а также регистрировали массу тела. Реакция на звуковые раздражители оценивалась путём внезапного резкого стука по клетке, в результате чего обращали внимание на вздрагивание животного; реакция на световой раздражитель – путём освещения глаза фонариком и наблюдением за смыканием век; тактильные раздражители оценивали путём сжатия прикорневой части хвоста. Через 14 дней животных выводили их эксперимента с соблюдением всех этических норм. Проводились гематологические (общий анализ крови) и макроскопические исследования внутренних органов (головной мозг, печень, селезёнка, сердце, желудок).

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью «StatTech» (Россия), используя для оценки различий параметрический t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Уровень статистической значимости различий в группах сравнения оценивали при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты показали, что в группе крыс, получавших экстракт *P. supina* в дозах от 100 до 2000 мг/кг, не было отмечено симптомов токсичности и летальных случаев. Вес животных и гематологические показатели не имели статистически значимые отличия от контрольных значений. При проведении макроскопического анализа внутренних органов (головной мозг, печень, селезёнка, сердце, желудок) животных, получивших однократно экстракт лапчатки в дозах от 100 до 2000 мг/кг, также не было установлено статистически значимых отклонений в массе органов в сравнении с контролем.

После введения исследуемого экстракта в дозах 2000-4000 мг/кг через 2 ч после введения у крыс отмечалось снижение двигательной активности, умеренное угнетение, отказ от пищи. В группе, получившей 2000 мг/кг экстракта, все наблюдаемые изменения пришли в норму на 2 сутки, аппетит восстановился. В группе, получившей 4000 мг/кг экстракта, изменения сохранялись на протяжении 7-ми дней, аппетит оставался сниженным. При введении экстракта в дозе 4000 мг/кг к 3-м суткам была зафиксирована смерть 1 особи, что составило 17% от численности групп. Анализ динамики массы тела показал, что в группе крыс, получивших экстракт в дозе 4000 мг/кг, на 7-е сутки масса тела уменьшилась на 17% ($p<0,05$) и на 14-е сутки – на 22% ($p<0,05$) по отношению к контролю. Анализ гематологических изменений показал, что введение экстракта в дозе 4000 мг/кг приводит к снижению количества лейкоцитов на 22% ($p<0,05$) по сравнению с контрольной группой животных.

Оценка острой токсичности экстракта *P. supina* показала, что данный экстракт относится к группе малотоксичных веществ и позволила определить LD_{50} как 4000 мг/кг.

Полученные результаты оценки токсичности экстракта *P. supina* подтверждаются исследованиями других авторов, что освещено в научных публикациях. При внутрибрюшинном и пероральном применении экстракта корневищ *P. erecta*, приготовленном на водно-ацетоновой смеси в дозах до 200 и 300 мг/кг массы тела, соответственно, не наблюдалось никаких признаков острой токсичности. Изучение

водного извлечения корневищ *P. erecta* позволило сделать вывод, что разовые дозы экстракта 2500 и 6800 мг/кг массы тела крысам и мышам, соответственно, нетоксичны и безопасны в течение 2-недельного периода наблюдения [10]. Применение спиртового экстракта *P. fulgens* в разовых дозах до 4000 мг/кг массы тела не приводило к появлению признаков или симптомов острой токсичности у крыс; внутрибрюшинное введение метанольного экстракта в дозе 450 мг/кг не вызывало смертности у мышей-альбиносов [11-12]. Однако экстракт корня *P. fulgens* привел к гибели одной мыши в течение 72 часов в дозе 3200 мг/кг массы тела, что могло быть связано с другими физиологическими факторами, поскольку у остальных животных видимых признаков токсичности не наблюдалось [13]. Аналогичные исследования, включавшие этанольный экстракт *P. mooniana* в дозе 5000 мг/кг массы тела, не вызвали токсического воздействия на крыс [14]. Также было установлено, что экстракты из надземной части *P. alba* при пероральном приеме не вызывали симптомов токсичности ни у одного из тестируемых животных в течение 3-месячного введения [15]. Однако пероральное применение *P. alba* оказывало негативное влияние на эмбриогенез на пренатальной и постнатальной стадиях развития на модели беременности у крыс [16].

Заключение. Исследования острой токсичности позволили сделать вывод, что экстракт травы *P. supina* является малотоксичным (IV класс токсичности) и LD_{50} составляет 4000 мг/кг. Однако, принимая во внимание имеющиеся результаты оценки токсичности других видов лапчатки, необходимо провести детальные исследования при длительном пероральном и внутрибрюшинном введении экстракта травы *Potentilla supina*, а также возможные проявления эмбрио- и органотоксичности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A holistic overview of different species of Potentilla a medicinally important plant along with their pharmaceutical significance: A review / S. Kumari, A. Seth, S. Sharma, C. Attri // Journal of Herbal Medicine. – 2021. – Vol. 29. – P. 100460. DOI: 10.1016/j.hermed.2021.100460.
2. Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of Potentilla / Wu J., Zhang Z. Q., Yu H. H. [et al] // Zhongguo Zhong yao za zhi=Zhongguo Zhongyao Zazhi=China Journal of Chinese Materia Medica. – 2022. – Vol. 47. – № 6. – P. 1509-1538. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20211219.201.
3. Augustynowicz, D. Recent phytochemical and pharmacological advances in the genus Potentilla L. sensu lato – An update covering the period from 2009 to 2020 / D. Augustynowicz, K. P. Latté, M. Tomczyk // Journal of Ethnopharmacology. – 2021. – Vol. 266. – P. 113412. DOI: 10.1016/j.jep.2020.113412.
4. Luo, Z. Phenolic profiles and antioxidant capacities of crude extracts and subsequent fractions from Potentilla fruticosa L. leaves / Z. Luo, S. Wang, D. Wang // Natural Product Research. – 2016. – Vol. 30. – № 16. – P. 1890-1895. DOI: 10.1080/14786419.2015.1084303.
5. Phenolic compounds and antioxidant activity of different organs of Potentilla fruticosa L. from two main production areas of China / Yu D., Pu W., Li D. [et al] // Chemistry & Biodiversity. – 2016. – Vol. 13. – № 9. – P. 1140-1148.
6. Chemical profile, antioxidant properties and enzyme inhibitory effects of the root extracts of selected Potentilla species / Uysal S., Zengin G., Mahomoodally M. F. [et al] // South African Journal of Botany. – 2019. – Vol. 120. – P. 124-128. DOI: 10.1016/j.sajb.2018.01.014.
7. Phytochemical profiles, antioxidant and antimicrobial activities of three Potentilla species / S. S. Wang, D. M. Wang, W. J. Pu, D. W. Li // BMC Complementary and alternative medicine. – 2013. – Vol. 13. – № 1. – P. 1-11.
8. Antimicrobial activity of extract from aerial parts of potentilla (Potentilla reptans L.) / Tumbarski Y.,

Lincheva V., Petkova N. [et al] // Industrial Technologies. – 2017. – Vol. 4. – № 1. – P. 37-43.
9. Experimental therapy of Coxsackie B3 virus infection with immunomodulator contained in water-soluble Penthaphylloides fruticosa extract / Evstropov A. N., Burova L. G., Greck O. R. [et al] // Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii Immunobiologii. – 2005. – Vol. 3. – P. 102-104.
10. Determination of acute toxicity of the aqueous extract of Potentilla erecta (Tormentil) rhizomes in rats and mice / Shushunov S., Balashov L., Kravtsova A. [et al] // Journal of Medicinal Food. – 2009. – Vol. 12. – № 5. – P. 1173-1176. DOI: 10.1089/jmf.2008.0281.
11. Wound healing activity of the ethanol root extract and polyphenolic rich fraction from Potentilla fulgens / Kundu A., Ghosh A., Singh N. K. [et al] // Pharmaceutical biology. – 2016. – Vol. 54. – № 11. – P. 2383-2393. DOI: 10.3109/13880209.2016.1157192.
12. Gastroprotective activity of ethanolic root extract of Potentilla fulgens Wall. ex Hook / D. Laloo, S. K. Prasad, S. Krishnamurthy, S. Hemalatha // Journal of ethnopharmacology. – 2013. – Vol. 146. – № 2. – P. 505-514. DOI: 10.1016/j.jep.2013.01.015.
13.Tangpu, V. Evaluation of safety and protective effects of Potentilla fulgens root extract in experimentally induced diarrhea in mice / V. Tangpu, K. Deori, A. K. Yadav // Journal of intercultural ethnopharmacology. – 2014. – Vol. 3. – № 3. – P. 103. DOI: 10.5455/jice.20140416104844.
14. Gastroprotective activity of polyphenolic-rich extract of Potentilla mooniana / D. Laloo, S. K. Prasad, K. Sairam, S. Hemalatha // Pharmaceutical Biology. – 2014. – Vol. 52. – № 12. – P. 1532-1542. DOI: 10.3109/13880209.2014.905794.
15. Результаты оценки токсичности лапчатки белой (Potentilla alba L.) экстракта сухого в остром эксперименте / В .В. Бортникова, А. Н. Бабенко, О. С. Кузина, А. И. Радимич // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2019. – Т. 22. – № 7. – С. 51-54 [In English] Bortnikova V.V., Babenko A.N., Kuzina O.S., Radimich A.I. Study of acute toxicity of dry extract of Potentilla alba L // Problems of Biological Medical and Pharmaceutical Chemistry, 2019, vol. 22, no. 7, pp. 51-54. DOI: 10.29296/25877313-2019-07-08. (in Russ.)
16. Савинова, Т. Б. Влияние сухого экстракта лапчатки белой (Potentilla alba L.) на развитие потомства крыс в антенатальном и постнатальном периодах развития / Т. Б. Савинова, Л. В. Крепкова, В. В. Бортникова // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2018. – Т. 21. – С. 43-48. [In English] Savinova T.V., Krepkova L.V., Bortnikova V. Influence of Potentilla alba L. on the development of offspring rats in the antenatal and postnatal periods of development. *Problems of Biological Medical and Pharmaceutical Chemistry*, 2018, vol. 21, p. 43-48. DOI: 10.29296/25877313-2018-06-08. (in Russ.)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Александра Александровна Цибизова – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, e-mail: sasha3633@yandex.ru.
Мария Кахаевна Макалатия – студентка педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, e-mail: maria.makalatia@yandex.ru.
Вероника Хамидуллаевна Мурталиева – ассистент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологи и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, e-mail: murtalieva90@mail.ru.
Мариям Утежановна Сергалиева – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, e-mail: charlina_astr@mail.ru.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Aleksandra A. Tsybizova – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, e-mail: sasha3633@yandex.ru.
Maria K. Makalatia – Student of the Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, e-mail: maria.makalatia@yandex.ru**.**
Veronika K. Murtalieva – Assistant of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, e-mail: murtalieva90@mail.ru.

Mariam U. Sergalieva – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, e-mail: charlina_astr@mail.ru.

Для цитирования: Оценка острой токсичности экстракта Potentilla supina L. на лабораторных крысах / А. А. Цибизова, М. К. Макалатия, В. Х. Мурталиева, М. У. Сергалиева // Современные вопросы биомедицины. – 2024. – Т. 8. – № 1. DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_01_21

For citation: Tsibizova A.A., Makalatia M.K., Murtalieva V.Kh., Sergalieva M.U. Assessment of acute toxicity of Potentilla supina L. extract in laboratory rats. *Modern Issues of Biomedicine*, 2024, vol. 8, no. 1. DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_01_21