

УДК 615.322

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.24 EDN:SYAMOD

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ ТРАВЫ ТИМЬЯНА МАРШАЛЛА И ТИМЬЯНА ПОЛЗУЧЕГО ПРИ АНАЛИЗЕ ОБЩЕТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

© Шереметьева А.С., Каретникова А.Ю., Матвиенко У.А., Дурнова Н.А.

*Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112**Резюме*

Цель. Изучить общетоксическое действие извлечений из травы тимьяна Маршалла (ТМ) и тимьяна ползучего (ТП) в остром эксперименте и оценить их влияние на биохимические показатели крови экспериментальных животных при многократном введении в хроническом эксперименте.

Методика. В эксперименте по изучению острой токсичности мыши были разделены на 13 групп (по 6 особей в каждой): контрольную (интактные животные) и 12 экспериментальных, которым однократно внутрибрюшинно вводили водные и спиртовые извлечения из травы ТМ и ТП в дозе 1000, 3000, 5000 мг/кг. Исследование биохимических показателей в хроническом эксперименте проведено на 3-х группах крыс: контрольную и две опытные (по 24 особи в каждой), которые в течение 28-и суток ежедневно внутрижелудочно получали водное извлечение из травы ТМ в дозе 100 мг/кг (первая опытная) и водное извлечение из травы ТП в дозе 100 мг/кг (вторая опытная).

Результаты. В эксперименте по изучению острой токсичности установлено, что по классификации К.К. Сидорова все извлечения относятся к группе «Относительно безвредно» (VI класс токсичности). В эксперименте по изучению хронической токсичности при оценке углеводного обмена выявлено снижению уровня глюкозы в обеих группах, при этом более выраженный гипогликемический эффект оказывало водное извлечение из травы ТМ. В течение всего эксперимента после введения водных извлечений из травы ТМ и ТП не установлено статистически значимых отклонений активности ЩФ, ЛДГ и содержания холестерина, ТАГ. Отмечали увеличение активности печеночных аминотрансфераз по сравнению с контрольными животными, отсутствие выраженные функциональные изменения уровня мочевины и креатинина.

Заключение. Результаты проведенного исследования показали не токсичность изучаемых извлечений и не выявили существенных изменений в биохимических показателях крови крыс при введении водных извлечений из травы ТМ и ТП, что на биохимическом уровне подтверждает безопасность применения извлечений из данного вида растительного сырья.

Ключевые слова: тимьян Маршалла, тимьян ползучий, острая токсичность, хроническая токсичность, биохимические показатели

EVALUATION OF THE SAFETY OF EXTRACTS FROM THE HERB *THYMUS MARSHALLIANUS* WILLD. AND *THYMUS SERPYLLUM* L. IN THE ANALYSIS OF GENERAL TOXIC EFFECTS

Sheremetyeva A.S., Karetnikova A.Yu., Matvienko U.A., Durnova N.A.

*Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 112, Bolshaya Kazachia St., 410012, Saratov, Russia**Abstract*

Objective. To study the general toxic effect of *Thymus marshallianus* (TM) and *Thymus serpyllum* (TS) extracts from the herb in an acute experiment and evaluate their effect on the biochemical parameters of the blood of experimental animals with repeated administration in a chronic experiment.

Methods. In the experiment on the study of acute toxicity, mice were divided into 13 groups (6 individuals in each): control (intact animals) and 12 experimental, which were intraperitoneally injected with aqueous and alcoholic extracts from the herb TM and TS at a dose of 1000, 3000, 5000 mg/kg. The study of biochemical parameters in a chronic experiment was carried out on 3 groups of rats: a control

group and two experimental groups (24 animals each), which received an aqueous extract from the herb TM at a dose of 100 mg/kg daily intragastrically for 28 days (the first experimental) and water extract from TS grass at a dose of 100 mg/kg (second experimental).

Results. In the experiment on the study of acute toxicity, it was found that, according to the classification of K.K. Sidorov, all extracts belong to the “Relatively harmless” group (VI class of toxicity). In the experiment on the study of chronic toxicity, when assessing carbohydrate metabolism, a decrease in glucose levels was revealed in both groups, while a more pronounced hypoglycemic effect was exerted by an aqueous extract from the herb TM. During the entire experiment, after the introduction of aqueous extracts from the herb TM and TS, no statistically significant deviations in the activity of alkaline phosphatase, LDH and the content of cholesterol, TAG were found. An increase in the activity of hepatic aminotransferases compared with control animals, the absence of pronounced functional changes in the level of urea and creatinine were noted.

Conclusions. The results of the study showed the non-toxicity of the studied extracts and did not reveal significant changes in the biochemical parameters of the blood of rats with the introduction of aqueous extracts from the herb TM and TS, which at the biochemical level confirms the safety of the use of extracts from this type of plant material.

Keywords: *Thymus marshallianus* Willd., *Thymus serpyllum* L., acute toxicity, chronic toxicity, biochemical parameters

Введение

Незаменимым этапом оценки безопасности фармакологически активных веществ, в том числе растительного происхождения, в опытах *in vivo* является исследование их общетоксического действия, которое включает в себя острый и хронический эксперименты [2]. Определение острой токсичности сопровождается введением нескольких доз с последующим определением LD₅₀ и установлением класса токсичности изучаемых веществ. При изучении хронической токсичности проводят физиологические, гематологические, патоморфологические исследования, а также анализ интегральных и биохимических показателей [2]. Биохимические показатели крови характеризуют функциональное состояние органов и систем организма, при этом хронический эксперимент на животных делает возможным контролировать динамически изменяющееся состояние организма при многократном введении исследуемых веществ, т.к. позволяет осуществлять забор крови с временным интервалом.

Тимьян Маршалла (*Thymus marshallianus* Willd.) (ТМ) и тимьян ползучий (*Thymus serpyllum* L.) (ТП) обладают широким спектром биологической активности, таких как антимикробная [9], противоопухолевая [8], отхаркивающая, противовоспалительная, ангиопротекторная, антиоксидантная [6], также изучалось влияние его экстрактов на поведенческие реакции животных [7, 11]. Ранее были проведены эксперименты по определению острой токсичности для водных [3, 6] и спиртовых извлечений ТМ [3], а также водных извлечений ТП [3], в которых показано, что при однократном внутривентральном введении мышам в диапазоне концентраций 1000-5000 мг/кг экстракты не вызывали гибели животных. Для спиртового экстракта ТП данных об острой токсичности получено не было. Изучение влияния на биохимические показатели крови мышей при многократном введении было проведено только для извлечений ТМ [3], при этом забор крови был произведен однократно в конце эксперимента, что не позволяет оценить динамику изменений функционального состояния органов.

Цель исследования: изучить общетоксическое действие извлечений из травы тимьяна Маршалла и тимьяна ползучего в остром эксперименте и оценить их влияние на биохимические показатели крови экспериментальных животных при многократном введении в хроническом эксперименте.

Методика

В качестве объекта исследования использованы водные и спиртовые извлечения из травы ТМ и ТП. Водные извлечения из указанного растительного материала были приготовлены согласно требованиям ГФ XIV ОФС.1.4.1.0018.15 «Настой и отвары» (экстрагент – вода), затем полученное

извлечение упаривали до состояния густого экстракта. Спиртовые извлечения готовили по запатентованной методике: двукратную экстракцию проводили 95% этиловым спиртом, упаривали до полного удаления спирта, растворяли в воде и очищали хлороформом, затем полученную водную фракцию снова упаривали до состояния густого экстракта [5]. Доведение водных и спиртовых извлечений до состояния густого экстракта позволило получить остаток целевых продуктов с известной массой и в дальнейшем определять их точную концентрацию и рассчитывать точную дозировку для каждого животного в эксперименте.

Экспериментальное исследование проведено согласно с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых в эксперименте и других научных целях (Страсбург, 1986) ETS N 123, Хельсинкской декларацией о гуманном отношении к животным, Женевской конвенцией «International Guiding Principles for Biomedical Involving Animals» (Geneva, 1990), Федеральным законом от 1 декабря 1999 г. «О защите животных от жестокого обращения» и с одобрения этического комитета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им В.И. Разумовского Минздрава России (протокол №4 от 1 декабря 2020 г.). Лабораторные животные содержались в условиях вивария с 12-и часовым световым циклом, при постоянной температуре и влажности воздуха, со свободным доступом к пище и воде.

Эксперимент по изучению острой токсичности проведен согласно руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств [2] на 72 мышах-самцах. Животные были разделены на 13 групп (по 6 особей в каждой): контрольную (интактные животные) и 12 экспериментальных, которым однократно внутрибрюшинно вводили исследуемые извлечения (табл.).

Таблица. Экспериментальные группы животные в исследовании острой токсичности

Номер экспериментальной группы животных	Извлечения, получавшие животные		Концентрация густого экстракта, вводимая животным
1	Тимьяна Маршалла	водное	1000 мг/кг
2			3000 мг/кг
3			5000 мг/кг
4		спиртовое	1000 мг/кг
5			3000 мг/кг
6			5000 мг/кг
7	Тимьяна ползучего	водное	1000 мг/кг
8			3000 мг/кг
9			5000 мг/кг
10		спиртовое	1000 мг/кг
11			3000 мг/кг
12			5000 мг/кг

Для спиртового извлечения из травы ТП определение острой токсичности проведено впервые. Для остальных извлечений также проведено исследование на острую токсичность с целью унификации параметров и условий экспериментов. Параметры токсичности определяли с помощью пробит-анализа методом В.Б. Прозоровского [4]. На протяжении следующих двух недель проводили контроль состояния лабораторных животных, в первые сутки исследования он осуществлялся непрерывно. После введения исследуемых извлечений отмечали особенности поведения мышей, интенсивность и характер двигательной активности, нарушения координации движений.

Исследование биохимических показателей в хроническом эксперименте проведено на 72 нелинейных белых крысах-самцах массой 180-230 г., разделенных на 3 группы: контрольную и две опытные (по 24 особи в каждой). Исследуемые животные на протяжении 28-и суток ежедневно внутрижелудочно получали воду по массе (контрольная), водное извлечение из травы ТМ в дозе 100 мг/кг (первая опытная), водное извлечение из травы ТП в дозе 100 мг/кг (вторая опытная). Для эксперимента выбрана доза 100 мг/кг, так как ранее изучалось влияние извлечений в указанной дозировке в экспериментах на противоопухолевую [8], антимикробную активности [9], и поведенческие реакции животных [7].

Для биохимического исследования на 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки лабораторных животных выводили из эксперимента путем введения внутрибрюшинной комбинации препаратов для наркоза Золетила (Virbac, Франция) в дозе 0,1 мг/кг и Ксиланита (Нита-Фарм, Россия) в дозе 0,1

мг/кг. Забор крови проводили пункцией из правых отделов сердца. В качестве антикоагулянта использовался 0,2% раствор цитрата-натрия соотношении 9:1. Полученную кровь центрифугировали со скоростью 3000 об/мин в течение 20 мин (центрифуга СМ-6) для получения плазмы, которую в дальнейшем подвергали фотометрическому анализу на полуавтоматическом анализаторе «Vitalon-400» с использованием стандартных наборов реактивов («Vital Diagnostics Spb»).

При исследовании определяли содержание в образцах следующих показателей: глюкозы, холестерина, триглицеридов, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ). На основе полученных результатов оценивали состояние углеводного обмена (уровень глюкозы), белково-синтезирующую функцию печени (общий белок, альбумины), нарушения функционального состояния печени (АСТ, АЛТ, ЩФ, холестерин, триглицериды (ТАГ)), сердца (АСТ, ЛДГ), почек (уровень креатинина, мочевины).

Обработка результатов проводилась с помощью программы «STATISTICA 12» (StatSoft®, США). Проверку выборок на «нормальность» распределения осуществляли методом Шапиро-Уилка. Полученные значения отличались от нормального распределения, поэтому оценку статистической значимости результатов проводили с использованием методов непараметрической статистики для множественных сравнений. Для сравнения независимых переменных использовали критерий Краскела-Уоллеса, для зависимых – критерий Фридмана с использованием стандартного уровня значимости $p < 0,05$. Для попарного сравнения, после проведенного первичного анализа, использовали post-hoc критерий Ньюмена-Кейлса. Для каждого показателя вычисляли медиану (Me) и квартили (Q_1 и Q_3).

Результаты исследования и их обсуждение

В эксперименте по изучению острой токсичности при введении животным водных и спиртовых извлечений ТМ и ТП в дозах 1000 и 3000 мг/кг (экспериментальные группы № 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11), а также спиртового извлечения из травы ТМ в дозе 5000 мг/кг (группа № 3) не происходило гибели мышей, их общее состояние и поведение не изменились, признаков интоксикации не отмечено. Водное извлечение из травы ТМ в дозе 5000 мг/кг (группа №6) привело через 15 минут после введения у одного животного к нарушению координации, развитию тахикардии, учащенного дыхания и угнетению состояния мыши. Признаки интоксикации прошли в течение 1 часа. Состояние остальных животных этой группы не отличалось от контрольных. В группах мышей, получавших водные и спиртовые извлечения из травы ТП в дозе 5000 мг/кг (группы № 9, 12), зафиксирована гибель по одному животному из группы, двигательная активность других животных этих групп была снижена, при этом нарушений дыхания и сердцебиения не отмечено. На 2-е сутки признаков интоксикации у животных всех групп отмечено не было. Полулетальная доза (LD_{50}) в эксперименте не была установлена, так как в группах животных, получавших водные и спиртовые извлечения из травы ТМ, введение максимальной дозы (5000 мг/кг) не вызвало гибели мышей. Для водного и спиртового извлечений ТП пробит-анализом также не удалось установить LD_{50} в связи с низкой смертностью. Таким образом, исследуемые извлечения из ТМ и ТП, учитывая способ введения, по классификации К.К. Сидорова относятся к группе «Относительно безвредно» (VI класс токсичности) [1].

В хроническом эксперименте были определены биохимические показатели крови экспериментальных животных. Для оценки состояния углеводного обмена в группах животных, получавших воду, водные извлечения из травы ТМ (1 группа) и ТП (2 группа), определяли уровень глюкозы к 7-м, 14-м, 21-м и 28-м суткам эксперимента. В результате анализа уровня глюкозы к 7-м и 14-м суткам можно сделать вывод об отсутствии статистически значимых различий между группами. При сравнении данного показателя к 21-м и 28-м суткам исследования установлены различия между группами с уровнем значимости $p < 0,05$. Для определения отличий между ними было проведено попарное сравнение всех групп, для чего применяли post-hoc критерий Ньюмена-Кейлса.

При сравнении группы контроля и крыс, получавших водное извлечение из травы ТМ к 21-м и 28-м суткам отмечено статистически значимое снижение показателя на 17,6%. При сравнении контроля и крыс, получавших водное извлечение из травы ТП, значимых различий установлено не

было. Сравнение опытных групп между собой показало значимое снижение уровня глюкозы к 21-м и 28-м суткам на 18,2% (1 группа) и 15% (2 группа).

При сравнении уровня глюкозы на 1-4 неделях исследования у группы, получавшей водное извлечение из травы ТМ, выявлены статистически значимые различия (результат применения критерия Фридмана $p=0,009$). Для определения временных интервалов, в которые получены значимые различия, были проведены попарные сравнения значений групп. Выявили следующие достоверные отличия: между 1 и 3 неделями (медиана разниц значений равна 1,29) и 1 и 4 неделями (медиана разниц значений равна 1,56).

При сравнении уровня глюкозы на 1-4 неделях исследования у группы, получавшей водное извлечение из травы ТП, выявлены статистически значимые различия (результат применения критерия Фридмана $p=0,005$). Попарные сравнения групп выявили следующие достоверные отличия: между 1 и 4 неделями (медиана разниц значений равна 0,97), 2 и 3 неделями (медиана разниц значений равна 0,3), 2 и 4 неделями (медиана разниц значений равна 0,54) и 3 и 4 неделями (медиана разниц значений равна 0,9).

Таким образом, было установлено, что после введения водных извлечений ТМ и ТП в течение 28-и суток уровень глюкозы статистически значимо снижался, что согласуется с ранее проведенными исследованиями, которые продемонстрировали гипогликемическую активность полифенольных соединений [3, 10, 11]. Результаты анализа уровня глюкозы у крыс экспериментальных групп свидетельствуют о более выраженном гипогликемическом эффекте водного извлечения из травы ТМ.

Для изучения белково-синтезирующей функции печени определяли содержание общего белка и альбуминов в крови опытных животных. При анализе указанных показателей с помощью критерия Краскела-Уолеса было установлено отсутствие статистически значимых различий между группами. Содержание общего белка и альбуминов на 1-4 неделях эксперимента у исследуемых групп также выявило отсутствие статистически значимых различий (результат применения критерия Фридмана $p>0,05$). Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии нарушений биосинтетической функции печени.

Для исследования возможных нарушений в функциональном состоянии печени определяли концентрацию АСТ, АЛТ, ЩФ, содержание холестерина, ТАГ, а также сердца – концентрацию АСТ, ЛДГ. Активность АСТ между исследуемыми группами не изменялась к 7-м и 14-м суткам эксперимента, но к 21-м и 28-м суткам выявлены статистически значимые различия. При попарном сравнении групп к 21-м суткам исследования отмечалось увеличение активности АСТ у экспериментальных групп, получавших извлечения из травы ТП и ТМ по отношению к контролю на 17,7% и 9,7%, а к 28-м – активность фермента увеличилась еще на 9,6% и 10,5% по сравнению с контролем. Сравнение активности АСТ на 1-4 неделях эксперимента у исследуемых групп выявило отсутствие статистически значимых различий (результат применения критерия Фридмана $p>0,05$).

При анализе активности АЛТ было отмечено отсутствие статистически значимых различий к 7-м суткам исследования и значимые различия к 14-м, 21-м, 28-м суткам. При попарном сравнении к 14-м суткам отмечалось увеличение активности АЛТ у группы, получавшей извлечения из травы ТП в 2 раза по отношению к контролю и в 1,5 раза по сравнению с животными, получавшими извлечения из травы ТМ. К 21-м суткам эксперимента наблюдалось увеличение активности АЛТ у крыс, которым вводили извлечение из травы ТП в 1,8 раз по сравнению контролем. К 28-м суткам по сравнению с контролем отмечался рост активности АЛТ на 45,9% у 1-й группы и 42% 2-й группы. Сравнение уровня АЛТ у контроля и 1-й опытной группы не выявило статистически значимых различий по критерию Фридмана. При сравнении данного показателя у 2-ой опытной группы отмечались статистически значимые различия (результат применения критерия Фридмана $p=0,005$). Попарные сравнения групп выявили следующие отличия: между 1 и 2 неделями (медиана разниц значений равна 30), 1 и 3 неделями (медиана разниц значений равна 29), 1 и 4 неделями (медиана разниц значений равна 23).

При оценке уровня ЩФ, ЛДГ, содержания холестерина и ТАГ при помощи критериев Краскела-Уолеса и Фридмана было установлено отсутствие статистически значимых различий между группами.

После введения водного извлечения тимьяна Маршалла значимых отклонений активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, а также содержания холестерина, триацилглицеридов от начала и до конца

эксперимента установлено не было (по критерию Фридмана). При сравнении групп отмечалось незначительное увеличение активности печеночных трансаминаз по отношению к контролю к 28-м суткам исследования (по критерию Краскела-Уоллеса). Указанные изменения показателей свидетельствуют о минимальных изменениях в функциональном состоянии печени и сердца.

В результате введения животным водного извлечения из травы ТП наблюдали повышение активности АЛТ, АСТ на третьей и четвертой неделях исследования, что может быть связано с повышением проницаемости клеточных мембран при влиянии данного извлечения, и свидетельствует о минимальных изменениях со стороны функционального состояния печени. Активность ЩФ, ЛДГ и содержание холестерина, ТАГ, статистически значимо не изменялись.

Для оценки функционального состояния почек определяли уровни мочевины и креатинина. Анализ содержания мочевины между исследуемыми группами показало отсутствие различий к 7-28-м суткам эксперимента (критерий Краскела-Уоллеса $p > 0,05$). Сравнение уровня мочевины у 1 группы выявило статистически значимые различия (результат применения критерия Фридмана $p = 0,01$). После проведения попарных сравнений выявили следующие отличия: между 1 и 2 неделями (медиана разниц значений равна 1) и 1 и 4 неделями (медиана разниц значений равна 1,39). При сравнении уровня мочевины у 2 группы статистически значимых различий обнаружено не было (результат применения критерия Фридмана $p > 0,05$).

Анализ уровня креатинина между исследуемыми группами показал отсутствие различий к 7-м суткам и статистически значимые различия к 14-м, 21-м, 28-м суткам эксперимента. При попарном сравнении групп к 14-м суткам исследования отмечалось незначительное увеличение уровня креатинина у 1-й и 2-й групп по отношению к контролю (на 10,4% и 12,9%). К 21-м и 28-м суткам было установлено статистически значимое увеличение указанного показателя у животных 2-ой группы на 21,9% и 44,4% по сравнению с контролем, а у 1-ой группы статистически значимых различий обнаружено не было (результат применения критерия Фридмана $p > 0,05$). Сравнение уровня креатинина на 1-4 неделях исследования у группы, получавшей водное извлечение из травы ТП выявило статистически значимые различия (результат применения критерия Фридмана $p = 0,01$). После проведения попарных сравнений выявили следующие отличия: между 1 и 2 неделями (медиана разниц значений равна 3), 1 и 3 неделями (медиана разниц значений равна 16), 2 и 3 неделями (медиана разниц значений равна 13).

При анализе уровня мочевины у животных 1 группы отмечали отсутствие значимых отличий по сравнению с другими исследуемыми группами (по критерию Краскела-Уоллеса) и наличие различий по критерию Фридмана. При оценке уровня креатинина отмечали его незначительное увеличение к 14-м суткам (критерий Краскела-Уоллеса). По динамике данных показателей можно говорить об отсутствии функциональных изменений со стороны почек.

Введение животным водного извлечения тимьяна ползучего приводило к увеличению уровня креатинина к 14-28-м суткам исследования, при этом отсутствовали значимые изменения в уровне мочевины. Оценивая указанные показатели можно сказать об отсутствии выраженных функциональных изменений в почках.

Выводы

1. Введение водных и спиртовых извлечений тимьяна Маршалла в дозе 1000, 3000 и 5000 мг/кг, а также водных и спиртовых извлечений тимьяна ползучего в дозе 1000 и 3000 мг/кг не вызывало гибели животных; в группах мышей, получавших водные и спиртовые извлечения тимьяна ползучего в дозе 5000 мг/кг, зафиксирована гибель по одному животному из группы. По классификации К.К. Сидорова все извлечения относятся к группе «Относительно безвредно» (VI класс токсичности).
2. При оценке углеводного обмена были установлены следующие изменения: введение водных извлечений тимьяна Маршалла и тимьяна ползучего в течение 28-и суток приводило к статистически значимому снижению уровня глюкозы. При этом более выраженный гипогликемический эффект оказывало водное извлечение тимьяна Маршалла.
3. При изучении функционального состояния печени и сердца были установлены минимальные изменения: в течение всего эксперимента после введения водных извлечений тимьяна Маршалла и тимьяна ползучего не установлено статистически значимых отклонений в уровне

ЩФ, ЛДГ, холестерина, ТАГ. Отмечали увеличение активности печеночных аминотрансфераз по сравнению с контрольными животными к 28-м суткам исследования в группе животных, получавших водное извлечение тимьяна Маршалла и к 21-28-м суткам – увеличение активности АЛТ, АСТ в группе, получавшей водное извлечение тимьяна ползучего.

4. При оценке функционального состояния почек было установлено отсутствие выраженных функциональных изменений: уровень мочевины оставался в пределах нормальных значений, при оценке уровня креатинина отмечалось его увеличение к 14-м суткам при введении водного извлечения тимьяна Маршалла, к 14-28-м суткам – водного извлечения тимьяна ползучего.
5. Результаты проведенного исследования не выявили существенных изменений в биохимических показателях крови крыс при введении водных извлечений тимьяна Маршалла и тимьяна ползучего, что на биохимическом уровне подтверждает безопасность применения извлечений из данного вида растительного сырья.

Литература (references)

1. Авдеева О.И., Макаренко И.Е., Макарова М.Н. и др. Гармонизация исследований по проведению острой токсичности в соответствии с российскими и зарубежными требованиями // Международный вестник ветеринарии. – 2015. – №1. – С. 103-109. [Avdeeva O.I., Makarenko I.E., Makarova M.N. i dr. // *Mezhdunarodnyi vestnik veterinarii*. International Bulletin of Veterinary Medicine. – 2015. – N1. – P. 103-109. (in Russian)]
2. Бунятян Н.Д., Васильев А.Н., Верстакова О.Л. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с. [Bunyatyan N.D., Vasil'ev A.N., Verstakova O.L. i dr. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv* / Pod red. A.N. Mironova. – М.: Grif i K, 2012. – 944 p. (in Russian)]
3. Каретникова А.Ю., Шереметьева А.С., Дурнова Н.А. Изучение острой токсичности извлечений из травы тимьяна маршалла и их влияния на биохимические показатели крови // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2022. – Т.6. – №2. – С. 7-17. [Karetnikova A.Yu., Sheremet'eva A.S., Durnova N.A. Journal of Siberian Medical Sciences. – 2022. – V.6. – N2. – P. 7-17. (in Russian)]
4. Коросов А.В., Калинин Н.М. Количественные методы экологической токсикологии: учеб.-метод. пособие. Петрозаводск: Петрозаводск гос. ун-т, 2003. 52 с. [Korosov A.V., Kalinkina N.M. *Kolichestvennye metody ekologicheskoi toksikologii: ucheb.-metod. posobie*. Petrozavodsk: Petrozavodsk gos. un-t, 2003. – 52 p. (in Russian)]
5. Полуконова Н.В., Наволокин Н.А., Дурнова Н.А. и др. Способ получения сухого экстракта из растительного сырья, обладающего биологической активностью. // Патент РФ на изобретение № 2482863. Опубликовано 27.05.2013. Бюллетень №15. [Polukonova N.V., Navolokin N.A., Durnova N.A. i dr. *Sposob polucheniya sukhogo ekstrakta iz rastitel'nogo syr'ya, obladayushchego biologicheskoi aktivnost'yu*. The method of obtaining a dry extract from plant materials with biological activity. // Patent of Russian Federation N2482863. Publication 12.08.2015. Bulletin N15 (in Russian)]
6. Старчак Ю.А. Фармакогностическое изучение растений рода тимьян (*Thymus L.*) как перспективного источника получения фитопрепаратов: Дис. ... докт. фармацевт. наук. – Курск, 2016. – 472 с. [Starchak Yu.A. *Farmakognosticheskoe izuchenie rastenii roda tim'yan (Thymus L.) kak perspektivnogo istochnika polucheniya fitopreparatov (doctoral dis.)*. Pharmacognostic study of plants of the genus thyme (*Thymus L.*) as a promising source of phytopreparations (Doctoral Thesis). – Kursk, 2016. – 472 p. (in Russian)]
7. Шереметьева А.С., Каретникова А.Ю., Дурнова Н.А. и др. Сравнительное исследование влияния экстрактов тимьяна Маршалла на когнитивные функции мышей в радиальном лабиринте // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2021. – Т.19. – №4. – С. 443-449. [Sheremet'eva A.S., Karetnikova A.Yu., Durnova N.A. i dr. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2021. – V.19. – N4. – P. 443-449. (in Russian)] DOI: 10.17816/RCF194443-449
8. Шереметьева А.С., Напшева А.М., Дурнова Н. А. Противоопухолевая активность *in vivo* водного и спиртового экстрактов *Thymus marschallianus* Willd // Фармация и фармакология. – 2021. – Т.9. – №6. – С. 476-484. [Sheremet'eva A.S., Napsheva A.M., Durnova N. A. *Farmatsiya i farmakologiya*. Pharmacy & Pharmacology. – 2021. – V.9. – N6. – P. 476-484. (in Russian)] DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-6-476-484
9. Шереметьева А.С., Шаповал О.Г., Фролкова А.В. и др. Антимикробная активность экстрактов тимьяна Маршалла и тимьяна ползучего в отношении клинических штаммов микроорганизмов // Традиционная

- медицина. – 2021. – №3(66). – С. 27-32. [Sheremet'eva A.S., Shapoval O.G., Frolova A.V. i dr. *Traditsionnaya meditsina*. Traditional medicine. – 2021. – N3(66). – P. 27-32. (in Russian)] DOI: 10.54296/18186173_2021_3_27
10. Chen J., Mangelinckx S., Adams A. et al. Natural flavonoids as potential herbal medication for the treatment of diabetes mellitus and its complications. // *Natural product communications*. – 2015. – N10(1). – P. 187 - 200. DOI: 10.1177/1934578X1501000140
11. Sevastre-Berghian A.C., Ielciu I., Mitre A.O. et al. Targeting oxidative stress reduction and inhibition of HDAC1, MECP2, and NF-κB pathways in rats with experimentally induced hyperglycemia by administration of *Thymus marshallianus* Willd. extracts // *Frontiers in Pharmacology*. – 2020. – N11. – ID581470

Информация об авторах

Шереметьева Анна Сергеевна – старший преподаватель кафедры общей биологии, фармакогнозии и ботаники СГМУ им. В.И. Разумовского. E-mail: anna-sheremetyewa@yandex.ru

Каретникова Алена Юрьевна – студентка лечебного факультета СГМУ им. В.И. Разумовского. E-mail: alyona.karetnikova@mail.ru

Матвиенко Ульяна Андреевна – аспирант кафедры общей биологии, фармакогнозии и ботаники СГМУ им. В.И. Разумовского. E-mail: matvienko.ulia2104@gmail.com

Дурнова Наталья Анатольевна – доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой общей биологии, фармакогнозии и ботаники, декан фармацевтического факультета СГМУ им. В.И. Разумовского. E-mail: ndurnova@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.