

Получена: 13.06.2023/ Принята: 24.11.2023/ Опубликовано online: 29.12.2023  
УДК 615.451.2:582.929

[DOI 10.53511/PHARMKAZ.2024.38.36.035](https://doi.org/10.53511/PHARMKAZ.2024.38.36.035)

А.М. СЕЙТАЛИЕВА<sup>1</sup>, К.А. МУТАЛИМОВА<sup>2</sup>, К.А. ЖАПАРКУЛОВА<sup>2</sup>, К.К. КОЖАНОВА<sup>2</sup>,  
З.Б. САКИПОВА<sup>2</sup>, А.Д. МУХТАРОВА<sup>2</sup>, Т. А. АХАЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казахский Национальный Университет им. Аль-Фараби, Алматы, Казахстан

<sup>2</sup>Казахский Национальный медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

## ИЗУЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ЭКСТРАКТА ЗИЗИФОРЫ БУНГЕ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ

**Резюме:** Согласно данным литературы, экстракты Зизифоры, предположительно, обладают антиангинальной, кардиотонической, антиаритмической активностью и др. Объектом нашего исследования был 60% экстракт Зизифоры Бунге, полученный методом ультразвуковой экстракции. Целью данной работы было изучение токсичности данного экстракта с помощью экспериментов при однократном и многократном пероральном введении (in vivo, крысы-самцы). В результате проведенных исследований были получены данные, свидетельствующие о кардиотонической активности и низкой токсичности экстракта Зизифоры Бунге при однократном и многократном введении. Данные выводы были подтверждены результатами гистологических исследований.

**Ключевые слова:** растительный экстракт, доклинические исследования, кардиотоническое действие.

А.М. Seytalieva<sup>1</sup>, К.А. Mutalimova<sup>2</sup>,  
К.А. Zhaparkulova<sup>2</sup>, К.К. Kozhanova<sup>2</sup>,  
Z.B. Sakipova<sup>2</sup>, A.D. Mukhtarova<sup>2</sup>, T. A. Akhaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

<sup>2</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical  
University, Almaty, Kazakhstan

### STUDYING THE SAFETY OF ORALLY USING ULTRASONIC EXTRACT OF ZIZYPHORA BUNGE

**Resume:** According to the literature, extracts of Ziziphora presumably have antianginal, cardiotonic, antiarrhythmic activity, etc. The object of our research was a 60% extract of Ziziphora Bunge obtained by ultrasonic extraction. The purpose of this work was to study the toxicity of this extract using experiments with single and multiple oral administration (in vivo, male rats). As a result of the studies, data were obtained indicating cardiotonic activity and low toxicity of the Ziziphora Bunge extract with single and repeated administration. These findings were confirmed by the results of histological studies.

**Key words:** plant extract, preclinical studies, cardiotonic effect.

А. М. Сейталиева<sup>1</sup>, К. А. Муталимова<sup>2</sup>,  
К. А. Жапарқұлова<sup>2</sup>, К. К. Қожанова<sup>2</sup>,  
З. Б. Сақыпова<sup>2</sup>, А. Д. Мұхтарова<sup>2</sup>, Т. А. Ахаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>қазақ Ұлттық Университеті.

Әл-Фараби, Алматы, Қазақстан

<sup>2</sup>қазақ ұлттық медицина университеті.

С. Д. Асфендияров, Алматы, Қазақстан

### УЛЬТРАДЫБЫСТЫҚ СЫҒЫНДЫНЫҢ ҚАУІПСІЗДІГІН ЗЕРТТЕУ ЗИЗИФОРА БУНГЕ ІШКЕ ҚАБЫЛДАҒАНДА

**Қысқаша мазмұны:** әдебиеттерге сәйкес, зизифора сығындылары антиангинальды, кардиотоникалық, аритмияға қарсы белсенділікке ие және т.б. біздің зерттеу нысаны ультрадыбыстық экстракция арқылы алынған 60% зизифора Бунге сығындысы болды. Бұл жұмыстың мақсаты бір және бірнеше рет ауызша енгізу (in vivo, еркек егеуқұйрықтар) эксперименттері арқылы берілген сығындының уыттылығын зерттеу болды. Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде кардиотоникалық белсенділікті және бір реттік және бірнеше рет енгізу кезінде зизифора Бунге сығындысының төмен уыттылығын көрсететін деректер алынды. Бұл тұжырымдар гистологиялық зерттеулердің нәтижелерімен расталды. **Түйінді сөздер:** өсімдік сығындысы, клиникаға дейінгі зерттеулер, кардиотоникалық әсер.

## Введение

В большинстве стран мира, в том числе в Казахстане, частота и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний по-прежнему занимает первое место [1]. Кардиологические заболевания чаще всего определяют общую продолжительность жизни человека, являются причиной преждевременной и внезапной смерти не только в пожилом возрасте, но и у лиц молодого и зрелого, т.е. самого продуктивного, возраста. Количество больных с прогрессирующими формами хронической сердечной недостаточности неуклонно растет с ростом гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Поиск новых безопасных и эффективных лекарственных средств, влияющих на сердечно-сосудистую систему, ведется во многих научных центрах. Кардиотонические средства растительного происхождения являются высокоэффективными и высокоселективными лекарственными средствами, однако, обладают большим количеством различных побочных эффектов, поэтому они имеют ограниченное применение. В связи с чем, лекарственные средства на основе растительного сырья, обладающие потенциальным кардиотоническим свойством вызывают особый интерес [3].

К одним из малоизученных растений относится Зизифора Бунге, которая известна только в народной медицине и используются как ранозаживляющее и антисептическое, седативное и отхаркивающее средство так же применяется при головных болей и мигреней в странах Юго-Восточной и Центральной Азии [4]. Турции [5] иранской медицине [6] Также в Китае (Синьзянь) [7]. уйгурской [5,8]. Растение Зизифора Б до сих пор не имеет статуса как лекарственное средство, хотя отмечаются попытки внедрения его в практику отечественными учеными Джумагазиевой Ф.Д., Бирмузаевым А.А.

В 60-70 гг. институтом физиологии человека и животных были изучены влияние лекарственных средств З. Бунге на работу сердечно-сосудистой системы животных (собак) и людей [9]. Ученой Джумагазиевой Ф. Д. проведены научные работы по исследованию кардиотонического действия экстрактов З.Бунге [10]. Учёным Бимурзаевым А.А. ранее были изучены динамика накопления биологически активных веществ и способы культивирования З.Бунге [11]. Жапаркуловой К.А. установлена антибактериальная активность эфирных масел и углекислотного экстракта З.Бунге. Также изучена активность экстракта З.Бунге. к каннабиоидным и опиоидным рецепторам. Проведена стандартизация растения З.Бунге в качестве лекарственного растительного сырья - трава. З.Бунге зарегистрирована в Республике Казахстан как официальное лекарственное растительное сырье в лекарственной форме - трава (регистрационный номер РК-ЛС-5№022572).

Согласно исследованиям других авторов, компоненты эфирных масел, полученных из различных ви-

дов Зизифоры, могут влиять на сердечно-сосудистую систему. Сердечно-сосудистая активность тимола, карвакрола, лимонена, а-терпинеола, линалоола и ментола были отмечены Сантосом и соавт. (2011) [12]. Линалоол и 1,8-цинеол в эксперименте показали гипохолестеролемическую активность путем ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы и синтеза холестерина [13,14]. Эндоборнеол оказывает сосудорасширяющее действие на артериальные кольца грудной аорты крыс [15], а терпинен-4-ол - релаксантный эффект на гладкие мышцы сосудов [16]. Также компоненты эфирных масел З.Бунге проявляют антиоксидантную активность, что было доказано как *in vitro*, так и в естественных условиях. Например, было установлено, что монотерпеновый а-терпинен, терпинолен [17, 42], тимол [19], борнеол [19], карвакрол [20], и сесквитерпеновый кариофиллен [21] обладают антиоксидантной активностью. В литературе имеются данные о влиянии фазы вегетации на накопление и состав эфирных масел [22]. Установлено, что в период цветения растения эфирные масла присутствуют в большом количестве. Все соединения вышеупомянутых групп обладают высокой токсичностью в чистом виде. В связи с этим имеется необходимость в изучении токсичности лекарственного экстракта Зизифоры.

Нами получена новая субстанция лекарственного растения, - 60% экстракт Зизифоры Бунге, полученный методом ультразвуковой экстракции. Сведения о ней в научной литературе нами не найдены, поэтому требуют дальнейшего изучения.

## Цель и задачи исследования

Целью данного исследования было изучение токсичности экстракта Зизифоры Бунге, полученного методом ультразвуковой экстракции, с помощью экспериментов при однократном и многократном пероральном введении (*in vivo*).

## Материал и методы

### Дизайн исследования

Данное исследование было проведено на базе НИИ-ФиГПМ. Испытуемые экстракты и контрольное вещество вводили животным внутривенно 1 раз в день однократно или многократно в течение 28 дней. После получения из питомника животные были акклиматизированы в течение 10 дней при стандартном световом дне (12/12) с открытым доступом к воде и корму.

При исследовании острой токсичности были использованы крысы-самцы.

Были сформированы 4 группы животных по 6 особей в каждой группе. Всего 24 животных на момент начала эксперимента.

Первая группа – получала экстракт в дозе 500 мг/кг веса;

Вторая группа – получала экстракт в дозе 1000 мг/кг веса;

Третья группа – получала экстракт в дозе 2000 мг/

кг веса;

Четвертая группа – получала дистиллированную воду в том же объеме.

При исследовании хронической токсичности было использовано 16 животных, из которых сформировали 3 группы – по 6 особей, контрольная группа включала 4 особи.

Первая группа - получала экстракт в дозе 250 мг/кг веса;

Вторая группа – получала экстракт в дозе 500 мг/кг веса;

Третья группа – получала дистиллированную воду в том же объеме.

Испытуемый препарат был получен в виде готовой лекарственной формы. Приготовление доз для внутрижелудочного введения осуществлялось в день введения. Дозы для введения испытуемых препаратов готовились путем растворения в воде очищенной. Дозирование препаратов производили по объему. Объемы для введения рассчитывали на основании последних данных массы тела животных.

Настоящее исследование проводили на здоровых лабораторных аутбредных крысах самцах, так как данные животные успешно используются в токсикологических экспериментах и являются оптимальной тест-системой для изучения средств для внутрижелудочного введения.

Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях и Руководством по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях.

Животных в период карантина, адаптации и эксперимента содержали по 6 особей в прозрачных поликарбонатных клетках для грызунов с подстилом. Клетки оборудованы стальными решетчатыми крышками с кормовым углублением, оснащены специальными фильтрами, стальными разделителями для корма и стальными держателями этикеток. В качестве подстилки использовался профессиональный материал. Замена подстилки производилась не реже 1 раза в неделю. Животных получали стандартный гранулированный полнорацционный экструдированный комбикорм для лабораторных животных (крыс, мышей). После поступления из вивария у животных был предусмотрен период адаптации в течение 10 дней, в течение которого у животных осуществляли ежедневный ветеринарный осмотр. Во время этого периода осуществляли ежедневный ветеринарный осмотр. Животных с отклонениями в период адаптации зарегистрировано не было. Перед началом исследования все животные, прошедшие адаптацию, были включены в эксперимент и распределены на группы.

Группы животных формировали случайным образом, отклонение массы тела животных от среднего значе-

ния в группах одного пола допускалось не более чем на  $\pm 10\%$ .

После адаптации каждому отобранному в исследование животному был присвоен индивидуальный идентификационный номер. Нумерация была сквозной – от 1-го до 40-го номера. Идентификационный номер был нанесён специальным нетоксичным маркером на хвост животного.

Исследуемые экстракты и контрольное вещество вводили внутрижелудочно при помощи шприца с зондом для желудочного введения однократно, а также многократно ежедневно в течение 28 дней в исследуемой дозе. Индивидуальный объем вводимой дозы для каждого животного был рассчитан исходя из значения массы тела, полученного после последнего взвешивания. Объемы для однократного введения не превышали максимально возможный объем при внутрижелудочном пути введения крысам (25 мл/кг).

#### **Наблюдения и измерения в ходе исследования**

Оценку внешнего вида животных проводили в рамках ежедневного ветеринарного осмотра в период адаптации и проведения эксперимента. Гибели животных от начала до окончания периода наблюдения не зарегистрировано. Осмотр подопытных животных в клетках содержания, с целью выявления смертности или признаков отклонения в состоянии здоровья, проводили ежедневно. Массу тела регистрировали при формировании групп, непосредственно перед первым введением, еженедельно в ходе исследования. Потребление корма и воды в условиях данного эксперимента не оценивали. Доступ к корму и воде не был ограничен на протяжении всего эксперимента.

#### **Терминальные процедуры и патоморфология**

Животных подвергали эвтаназии на 29-й день после начала введения препаратов в соответствии путем цервикальной дислокации с последующим обескровливанием путем перерезания основных кровеносных сосудов. После эвтаназии тела животных были подвергнуты некропсии с взятием и фиксацией легких, печени и почек. Образцы были сохранены в 10% нейтральном формалине забуференном до передачи на гистологическое исследование. Предварительно было проведено макроскопическое исследование органов.

#### **Гистологический анализ**

Полученные органы и ткани были помещены в 10%-й забуференный формалин и фиксировались в течение 24 ч. Далее производилась вырезка образцов и помещение их в гистологические кассеты. Образцы тканей подвергались стандартной гистологической проводке, после чего происходила заливка в парафин и микротомия с использованием ротационного микротомата. Срезы толщиной 3-3,5 мкм помещали на предметные стекла, окрашивали гематоксилином и эозином. Аналитический этап работы проводился с использованием проходящего света и микроскопа Axio Scope A1 (Carl Zeiss, Германия).

Оценка токсичности экстрактов Зизифоры Бунге

### Модель острой токсичности

Исследование острой и хронической токсичности экстрактов Зизифоры Б проводили на беспородных белых крысах-самцах массой 195–245 г, которые были поделены на группы по 6 особей. В первой группе экстракт Зизифоры Б вводили внутрь желудка с помощью зонда в дозе 500 мг/кг массы тела (в объеме 1 мл), во второй группе животные получали экстракт в дозе по 1000 мг/кг массы тела, в третьей группе по 2000 мг/кг массы тела, а в контрольной группе животным вводили 1 мл дистиллированной воды. Таким образом, было сформировано 4 группы животных (24 особи). Общая продолжительность наблюдения за животными составила 14 суток. В первые сутки животные находились под непрерывным наблюдением. Регулярно фиксировали общее состояние животных, особенности их поведения, интенсивность и характер двигательной активности, наличие и характер судорог, координацию движений, тонус скелетных мышц, реакцию на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители, частоту и глубину дыхательных движений, ритм сердечных сокращений, состояние шерстного и кожного покрова, окраску слизистых оболочек, размер зрачка, положение хвоста, количество и консистенцию фекальных масс, частоту мочеиспускания и окраску мочи, потребление корма и воды, изменение массы тела и другие показатели, характеризующие токсическое действие. За весь период наблюдения регистрировали признаки интоксикации, сроки развития интоксикации и гибели животных.

### Модель хронической токсичности

Для исследования хронической токсичности экстракт вводили внутрь в течение 28 дней, ежедневно, за исключением субботы и воскресенья, в 2 дозах – 250 и 500 мг/кг массы тела, контрольная группа (в количестве 4 особи) получала воду в том же объеме (1 мл). Экспериментальные группы включали по 6 особей. Дозы были определены на основании данных об острой токсичности. Всего использовали 16 особей. Наблюдение за животными проводили аналогично изучению острой токсичности. В конце была проведена эвтаназия (путем цервикальной дислокации) 2-х животных (по одной особи из каждой экспериментальной группы) с последующим макроскопическим и микроскопическим исследованием внутренних органов. Эвтаназия будет проведена методом цервикальной дислокации.

В данном исследовании статистический анализ был использован для сравнения изменений массы тела животных в динамике, данный показатель по группам практически не отличался, поэтому статистически достоверной разницы между группами не было.

### Этические аспекты

Все процедуры с животными в исследовании были рассмотрены и утверждены Локальной этической ко-

миссией КазНМУ на предмет соответствия регулирующим актам (заявка №1504)

При работе с лабораторными животными были соблюдены правила гуманного обращения. К работе с животными допускались сотрудники, имеющие соответствующую квалификацию и прошедшие обучение. Настоящее исследование было проведено в соответствии с международно-признанными стандартами. Информация, полученная в ходе данного исследования, не дублирует результаты исследований, проведенных ранее.

### Результаты исследований и их обсуждение

#### Острая токсичность

Гибели животных на протяжении 14-ти суток от момента первого введения препаратов не наблюдалось. При повторном многократном введении экстракта гибели животных также не наблюдалось. После однократного введения экстракта во всех экспериментальных группах поведение и внешний вид животных оставался в норме, в течение последующих 14 дней никаких отклонений выявлено не было. Потери масса тела животных не наблюдалось.

По результатам проведенного клинического осмотра было выявлено, что изменения в поведении, общем состоянии и состоянии нервной системы на протяжении эксперимента у животных отсутствовали. Было отмечено, что животные опытных групп выглядят и ведут себя так же, как и животные контрольной группы.

У всех подопытных животных нос был умеренно влажный, патологические выделения отсутствовали. Уши бледно-розовые, обычной температуры, нагноений, воспаления, загрязнений за весь период наблюдения ни у кого отмечено не было. Зубы у всех сохранены. Дыхание в целом было нормальным у всех экспериментальных животных, признаков одышки отмечено не было.

Шерсть у всех животных опрятная, блестящая, без очагов облысения. Тонус мускулатуры у всех животных был нормальным. Видимые слизистые оболочки бледно-розовой окраски, блестящие. Деформации или отека конечностей нет. Кожа без признаков раздражения или воспаления. Половые органы самцов правильно выражены.

Все животные нормального телосложения, удовлетворительного питания. У 100% животных всех групп двигательная активность была в норме. В целом поведение было стандартным. Кровотечений у животных не наблюдали.

Таким образом, можно сделать вывод, что при однократном введении LD 50 > 2000 мг/кг веса, т.е. экстракт является малотоксичным.

#### Хроническая токсичность

После многократных введений экстракта (хроническая токсичность) в течение 28 дней, во всех экспериментальных группах смерть животных не наблюдалась. Аппетит и вес животных оставался в норме.

Внешний осмотр не выявил каких-то отклонений, поведение также было обычным. Нами была проведена эвтаназия 2-х животных (по одному из каждой экспериментальной группы) для проведения патоморфологических исследований.

**Гистологическое исследование**

Предварительно было проведено макроскопическое исследование легких, печени и почек. При визуальном осмотре органы были расположены анатомически правильно, их внешний вид не выявил отклонений. Образцы тканей были обработаны стандартными методами и полученные срезы окрашены гематоксилин-эозином.

В ходе микроскопического исследования были проанализированы легкие, печень и почки и кишечник, как органы, наиболее подверженные токсическим изменениям. В почках в корковом веществе клубочки были расположены равномерно. Эпителии проксимальных канальцев с полигональным эпителием с эозинофильно-зернистой цитоплазмой. Капилляры клубочков и стромы умеренного кровенаполнения (Рис 1). В ткани печени - балочный рисунок сохранен. Гепатоциты с эозинофильно-зернистой цитоплазмой с кардио-

пикнозом. Центральные вены и синусоиды умеренного кровенаполнения. Триада сохранена (Рис 2). В легких сосуды стромы и капилляры альвеолярных перегородок неравномерного кровенаполнения. Респираторные альвеолы воздушные. Бронхи с призматическим покровным эпителием (Рис 3). В тонком отделе кишечника в просвете микроостатки растительного волокна. Фрагмент тонкого отдела кишечника с ворсинками, покрытыми призматическим кишечным эпителием с единичными бокаловидными клетками, стромы с лимфоцитарно-плазмоцитарно-клеточной инфильтрацией. В базальных криптах единичные клетки Паннета (Рис 4). В целом в исследуемых тканях не было выявлено патологических изменений, строение тканей соответствовало нормальному. Микроскопическая картина была идентична у обоих животных.

**Обсуждение**

По данным литературы, флавоноиды *Z. clinopodioides* защищают ткань миокарда от ишемически-реперфузионного повреждения путем уменьшения повреждения, связанного с активными формами кислорода [15]. Аналогичным образом, было продемонстрировано, что акацетин, основной флавоноид *Z. bungeana*,

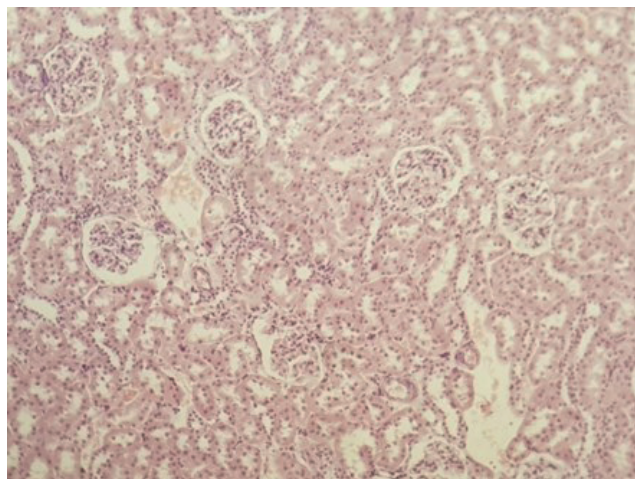


Рисунок 1 - Почка



Рисунок 2 - Печень

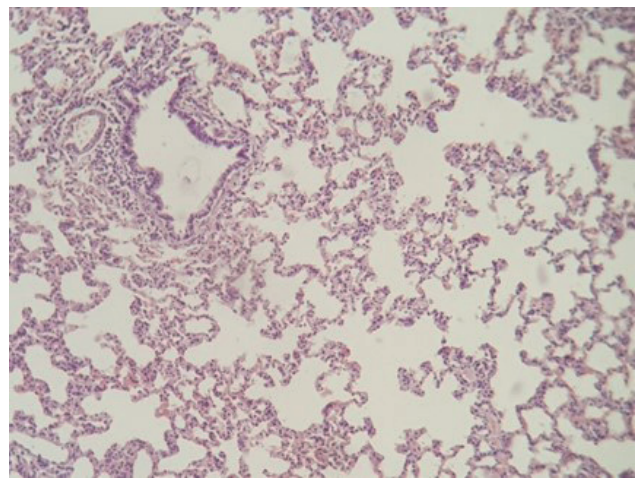


Рисунок 3 - Легкие

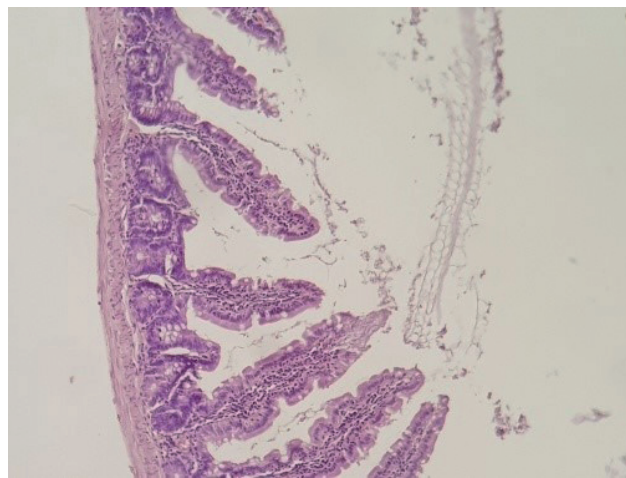


Рисунок 4 - Тонкий отдел кишечника

защищает от ишемического реперфузионного повреждения миокарда [22]. Позже было также показано, что акацетин защищает кардиомиоциты H9c2 от повреждения H/R путем усиления аутофагии. Применение акацетина увеличивало активацию сигнального пути PI3K/Akt, тогда как совместное лечение ингибитором PI3K LY294002 обращало вспять ингибирование апоптоза и аутофагии, индуцированных акацетином [23]. Накопление флаваноидов также зависит от фазы вегетации. При аналогичных исследованиях Razmjoue и Zarei было обнаружено, что накопление жира связано с температурой, влажностью и расположением выше уровня моря. Флавоноидные ингредиенты *Z. bungeana*, включая некоторые флавоны, оказывают значительное влияние на сердечно-сосудистые заболевания. В предыдущих исследованиях сообщалось, что апигенин, хризин и этил-4-кумарат *Z. bungeana* являются эффективными сосудорасширяющими соединениями. Линарин (буддлеозид) и акацетин также могут защищать ткань миокарда от ишемически-реперфузионного повреждения. Традиционно целая трава *Z. bungeana* использовалась в качестве лекарства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [24].

В предыдущих исследованиях было проведено полномасштабное исследование травы Зизифоры Бунге с предгорий Джунгарского и Заилийского Алатау в качестве исходного сырья для разработки качественных, эффективных и безопасных лекарственных средств фармакопейного уровня. Разработан способ получения эфирного масла из травы зизифоры Бунге с высоким содержанием действующего вещества – пулегона (61%). Впервые из углекислотного; экстракта зизифоры Бунге выделены химические соединения класса тритерпенов. По результатам биологического скрининга установлены анальгезирующая и антимикробная активность фитосубстанций зизифоры Бунге. Была проведена стандартизация травы зизифоры Бунге в соответствии фармакопейными требованиями ГФРК и внедрение его в официальную медицину. Разработан технология и стандартизация новых фитосубстанций Зизифоры Бунге: эфирное масло и экстракт густой. Определена анальгезирующая и антимикробная активность фитосубстанции Зизифора Бунге [25].

В журнале *Molecules* (ISSN 1420-304) в 2016 г. опубликована обзорная статья по теме *Kazakh Ziziphora Species as Sources of Bioactive Substances* где при-

водятся полные обзорные данные научных исследований всех 6 видов растений рода Зизифоры, произрастающих на территории Казахстана, в том числе З.Бунге. В статье приведены научные данные по химическому составу, ботаническим характеристикам и фармакологическому действию, в том числе положительные эффекты различных лекарственных препаратов на основе растений З.Бунге в период с 1950 по 2016 гг [26].

Была изучена оптимальная технология получения густого экстракта (CO<sub>2</sub>) З.Бунге в докритических условиях, изучен химический состав, проведена оценка качества густого экстракта по показателям качества Государственной фармакопей Казахстана и составлен аналитический нормативный документ (АНД). Также, исследованы токсико-фармакологические свойства фитосубстанций З.Бунге подтверждающие антимикробную активность, влияние на каннабиноидные и опиоидные рецепторы. Изучены острая токсичность и местнораздражающие действия других фитосубстанций З. Бунге [27].

В настоящее время исследования по применению биофлавоноидов на сердечно-сосудистую систему продолжают. На основе имеющихся научных данных об эффективности лекарственных средств З.Бунге на работу сердечно-сосудистой системы необходимо провести комплексное исследование по выявлению, разработке оптимальной технологии выделения из экстракта биологических активных веществ и выявление их безопасности и кардиотонического действия.

Согласно исследованиям других авторов, субстанции из Зизифоры обладают низкой токсичностью, независимо от условий получения что вполне коррелирует с нашими результатами.

Таким образом, анализ предыдущих исследований показал, что экстракт Зизифора обладает кардиотонической активностью и по данным нашего исследования экстракт является малотоксичным.

#### Выводы

В результате проведенных экспериментов была изучена острая и хроническая токсичность экстрактов Зизифоры Бунге. Полученные данные свидетельствуют о низкой токсичности экстракта при однократном и многократном введении, индекс LD<sub>50</sub>>2000 мг/кг веса свидетельствует о его безопасности. Данные выводы были подтверждены результатами гистологических исследований.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Кабрал В.Е., Кляйн М.Р.СТ. Фитостеролы в лечении гиперхолестеринемии и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* . 2017; 109 : 475–482.
- 2 ВОЗ. Сердечно-сосудистые заболевания . Женева, Швейцария: ВОЗ; 2017.
- 3 Электронный ресурс: <https://syrboyi.kz/densaylik/zhuerek-qan-tamyrlar-awrwlyarynyng-aldyn-aw-91595/> (дата обращения 07.11.22)
- 4 Shahbazi, Y. Chemical compositions, antioxidant and antimicrobial properties of *Ziziphora clinopodioides* Lam. essential oils collected from different parts of Iran. *J. Food Sci. Technol.* 2017, 54, 3491–3503. <https://doi.org/10.1007/s13197-017-2806-2>.
- 5 Baytop T, Turkiyede B, Tedavi IU. *Yalinlari // Eczacilik Fak.* – 1996.-№40.- P.444.
- 6 Naghibi, N., & O'Malley, A. (2005). *Estranging the Familiar: «East» and «West» in Satrapi's Persepolis.* *ESC: English Studies in Canada*, 31(2), 223-247.

- 7 Furukawa M., Oikawa N., Imohata T. et al. Monoterpene Glucosides from Ziziphora clinopodioides (Labiatae) // Chem Pharm Bull. -2012.-No 60(3).- P. 397-401.
- 8 Tian S, Shi Y., Zhou X. et al. Total polyphenolic (flavonoids) content and antioxidant capacity of different Ziziphora clinopodioides Lam. Extracts. // Pharmacog Mag. - 2011.- №7(25). - P. 65-68.
- 9 Бимурзаев А.А. Фитохимическое изучение Зизифоры бунговской. Диссертация. Алма-Ата: 1985. – 182 с.
- 10 Ереубаева Р. А., Айдарбаева Д.К. Проблемы, тенденции и перспективы ботанического ресурсосведения Казахстана // Известия НАН РК, серия биологическая.-2007. - №4. - С. 25-27
- 11 О Бимурзаев А.А. Фитохимическое изучение Зизифоры бунговской. Диссертация. Алма-Ата: 1985.-102с
- 12 Santos M.R.V., Moreira F.V., Fraga B.P. et al. Cardiovascular effects of monoterpenes: a review //Revista Brasileira de Farmacognosia. - 2011. - No 21(4) - P. 764-771.
- 13 Aliakbarlu J., Shameli F. In vitro antioxidant and antibacterial properties and total phenolic contents of essential oil from Thymus vulgaris, T. kotschyanus, Z. tenuior and Z. clinopodioides //Turk J. Biochem. - 2013. - №38(4). - P. 425-431.
- 14 Karimi I., Hayatgheybi H., Motamedi S. et al. Chemical Composition and Hypolipidemic Effects of an Aromatic Water of Ziziphora tenuior L. in Cholesterol-fed Rabbits// J. Appl. Biol. Sei. - 2013. - No 7(3). - P. 61-67.
- 15 Cho S.Y., Jun H., Lee J.H. et al. Linalool reduces the expression of 3-hydroxy-3-methylglutaryl Co reductase via sterol regulatory element binding protein-2 and ubiquitin-dependent mechanisms// FEBS Lett. - 2011. - No 585(20). -P. 3289 3296.
- 16 Kladniew B.R., Polo M., Villegas S.M et al. Synergistic antiproliferative and anticholesterogenic effects of linalool, 1,8 - cincole, and simvastatin on human cell lines//Chem. Biol. Interactions. 2014. - No214. - P. 57- 68.
- 17 Maia-Joca R.P.M, Joca H.C., Ribeiro F.J.P. et al. Investigation Of Terpinen-4-ol Effects On Vascular Smooth Muscle Relaxation// Life Sci.- 2014.- No 115(1-2) - P. 52-58.
- 18 Kim H.J., Chen F., Wu C. et al. Evaluation of Antioxidant Activity of Australian Tea Tree (Melaleuca alternifolia) Oil and Its Components // J Agric FoodChem. - 2004. - No 52(10). - P. 2849-2854.
- 19 Alavinezhad A., Boskabad M.H. Antiinflammatory, Antioxidant, and Immunological Effects of Carum copticum L. and Some of Its Constituents //Phytother Res. - 2014. - No 28(12). - P. 1739-1748.
- 20 Horvathova E., Slamenova D., Marsalkova L. et al. Effects of borneol on the level of DNA damage induced in primary rat hepatocytes and testicular cells by hydrogen peroxide//Food Chem Toxicol.- 2009. - No47(6). - P. 1318 1323.
- 21 Horvathova E., Navarova J., Galova E. Assessment of Antioxidative, Chelating, and DNA-Protective Effects of Selected Essential Oil Components (Eugenol, Carvacrol, Thymol, Borneol, Bucalyptol) of Plants and Intact Rosmarinus officinalis Oil // J Agric Food Chem.- 2014.- №62(28- P. 6632-6639.
- 22 Diing W., Yang T., Liu F. et al. Effect of diferent growth stages of Ziziphora clinopodoides Lam. On its cemical composition // Pharmacog Mag. №10. 2014. - 1- 5p.
- 23 Liu, W., T. Ye, J. Jägermeyr, C. Müller, S. Chen, X. Liu, and P. Shi, 2021.
- 24 Razmjoue D., Zarei Z. Sruudy on the ecological specificatioins efects (clamate and height) on chemical compounds of Ziziphora medical plant esential oil (Ziziphora Clinopodoides Lam.) in Fars province, Iran // J Chem Biol Phys Sci № 5(3). 2015.– 3049-3066 p.
- 25 Кумар С., Пандей А.К. Химия и биологическая активность флавоноидов: обзор . Лондон, Великобритания: The Scientific World Journal; 2013.
- 26 Электронный ресурс: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27347924/> (дата обращения 20.12.2022)
- 27 Жапаркулова К.А. Фармацевтическая разработка лекарственных средств на основе растительного сырья // Автореферат диссертации на соискание степени доктора философии (PhD). Алматы, 2016 г.

*Сведения об авторах*

1. **Сейталиева Аида Мурзековна**, к.м.н., и.о. доцента Кафедры фундаментальной медицины, Казахский Национальный университет им. аль-Фараби. ORCID 0000-0003-0177-5599, Тел. 8 700 224 6495, email: seitalieva@mail.ru автор-корреспондент.
2. **Муталимова Камилла Адилжановна**, магистрант 2 курса по специальности «Технология фармацевтического производства», Казахский Национальный медицинский университет им.С.Д. Асфендиярова. ORCID 0009-0003-5954-7190 Тел. 8 708 659 7476, email: k-mutalimova@mail.ru
3. **Жапаркулова Карлыгаш Алтынбековна**, PhD, Заведующая кафедрой биотехнологии и общей химической технологии, Казахский Национальный медицинский университет им.С.Д. Асфендиярова. ORCID 0000-0002-3776-2004 Тел. 8 701 798 3139, email: zhaparkulovakarlygash@mail.ru
4. **Кожанова Калданай Каржауовна**, к.фарм.н., асс.проф. Заведующая кафедрой инженерных дисциплин и надлежащих практик, Казахский Национальный медицинский университет им.С.Д. Асфендиярова. ORCID 0000-0003-1512-6442 Тел. 8 701 738 8625, email: kaldanay\_k@mail.ru
5. **Сакипова Зурияда Бектемировна**, д.фарм.н., профессор, Декан факультета фармации и технологии фармацевтического производства, Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова. ORCID 0000-0003-1400-1971, Тел. 8 777 235 0202, email: sakipova.z@kaznmu.kz
6. **Мухтарова Аида Дауитханкызы**, магистр технических наук, преподаватель, Казахский Национальный медицинский университет им.С.Д. Асфендиярова, ORCID нет, Тел. 8 707 217 6079, email: aida.mukhtarova00@mail.ru
7. **Ахыева Тамила Абдикаликовна**, PhD, и.о. доцента кафедры фундаментальной медицины, Казахский Национальный университет им. аль-Фараби, ORCID 0000-0003-1929-4494, Тел. 8 777 306 0445, email: t.akhayeva@gmail.com

*Information about authors*

1. **Seitaliyeva Aida Murzekovna**, Ph.D., acting Associate Professor of the Department of Fundamental Medicine, al-Farabi Kazakh National University, ORCID 0000-0003-0177-5599 Тел. 8 700 224 6495, email: seitalieva@mail.ru. – corresponding author.
2. **Mutalimova Kamilla Adilzhanovna**, 2nd year master's student in the specialty "Pharmaceutical Production Technology", Asfendiyarov Kazakh National Medical University. ORCID 0009-0003-5954-7190, Тел. 8 708 659 7476, email: k-mutalimova@mail.ru
3. **Zhaparkulova Karlygash Altynbekovna**, PhD, Head of the Department of Biotechnology and General Chemical Technology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University. ORCID 0000-0002-3776-2004 Тел. 8 701 798 3139, email: zhaparkulovakarlygash@mail.ru
4. **Kozhanova Kaldanay Karzhauovna**, Ph.D., associate professor. Head of the Department of Engineering Disciplines and Good Practices, Asfendiyarov Kazakh National Medical University. ORCID 0000-0003-1512-6442 Тел. 8 701 738 8625, email: kaldanay\_k@mail.ru
5. **Sakipova Zuriyadda Bektemirovna**, Doctor of Pharmacy, Professor, Dean of the Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Production Technology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University. ORCID 0000-0003-1400-1971, Тел. 8 777 235 0202, email: sakipova.z@kaznmu.kz
6. **Mukhtarova Aida Dauitkhankyzy**, Master of Technical Sciences, teacher, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, ORCID no, Тел. 8 707 217 6079, email: aida.mukhtarova00@mail.ru
7. **Akhayeva Tamila Abdikalikovna**, PhD, acting Associate Professor of the Department of Fundamental Medicine, al-Farabi Kazakh National University, ORCID 0000-0003-1929-4494, Тел. 8 777 306 0445, email: t.akhayeva@gmail.com

Авторлар туралы мәліметтер:

1. **Сейталиева Аида Мурзекенқызы**, м.ғ.к., әл-Фараби Қазақ Ұлттық университетінің іргелі медицина кафедрасының доценті. ORCID 0000-0003-0177-5599, Тел. 8 700 224 6495, e-mail: seitallieva@mail.ru тиісті автор.
2. **Муталимова Камилла Адильжановна**, «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығының 2 курс магистранты, С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті. ORCID 0009-0003-5954-7190  
Тел. 8 708 659 7476, электрондық пошта: k-mutalimova@mail.ru
3. **Жапарқұлова Қарлығаш Алтынбекқызы**, PhD докторы, биотехнология және жалпы химиялық технология кафедрасының меңгерушісі. С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, ORCID 0000-0002-3776-2004  
Тел. 8 701 798 3139, электрондық пошта: zhaparkulovakarlygash@mail.ru
4. **Қожанова Қалданай Қаржауқызы**, ф.ғ.к., доцент. С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің инженерлік пәндер және жақсы тәжірибелер кафедрасының меңгерушісі. ORCID 0000-0003-1512-6442  
Тел. 8 701 738 8625, электрондық пошта: kaldanay\_k@mail.ru
5. **Сакипова Зурияда Бектемірқызы**, фармацевтика ғылымдарының докторы, профессор, С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің фармация және фармацевтикалық өндіріс технологиясы факультетінің деканы. ORCID 0000-0003-1400-1971, тел. 8 777 235 0202, электрондық пошта: sakipova.z@kaznmu.kz
6. **Мұхтарова Аида Дауитанқызы**, техника ғылымдарының магистрі, С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің оқытушысы, ORCID №, тел. 8 707 217 6079, email: aida.mukhtarova00@mail.ru
7. **Ахаева Тамила Әбдіқалыққызы**, PhD, әл-Фараби Қазақ Ұлттық университетінің іргелі медицина кафедрасының доценті, ORCID 0000-0003-1929-4494, Тел. 8 777 306 0445, электрондық пошта: t.akhayeva@gmail.com

**Вклад авторов.** Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

**Конфликт интересов** – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование – не проводилось.

**Авторлардың үлесі.** Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

**Мүдделер қақтығысы** – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру жүргізілмеді.

**Authors' Contributions.** All authors participated equally in the writing of this article.

**No conflicts of interest** have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work. Funding - no funding was provided.