

*На правах рукописи*



**Харжеев Дмитрий Викторович**

**НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ  
ЭКСТРАКТА СУХОГО *SCHIZONEPETA MULTIFIDA* (L.) BRIQ.  
ПРИ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ**

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Улан-Удэ – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт общей и экспериментальной биологии» Сибирского отделения Российской академии наук

**Научный руководитель**

**Разуваева Янина Геннадьевна** – доктор биологических наук

**Официальные оппоненты:**

**Колхир Владимир Карлович** – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» / отдел экспериментальной и клинической фармакологии Центра медицины, главный научный сотрудник

**Архипова Эржена Владимировна** – кандидат медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Бурятский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации / медицинский институт, кафедра терапии, старший преподаватель

**Ведущая организация:**

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «13» декабря 2018 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 999.140.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН по адресу: 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке Бурятского научного центра СО РАН и на сайте ИОЭБ СО РАН: <http://igeb.ru>

Автореферат разослан «11» октября 2018 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор биологических наук, доцент



В.Б. Хобракова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и базы данных «PubMed» свидетельствуют о значительном росте и распространенности заболеваемости населения психическими расстройствами, среди которых доминируют тревожные и депрессивные состояния, а также их коморбидные формы (Волчегорский и др., 2014; Розанов, 2015; Баранов и др., 2016; Bandelow, 2015; Gibby et al., 2017). По данным крупных эпидемиологических исследований, в течение жизни у 33,7% населения планеты наблюдаются тревожные расстройства (Bandelow, Michaelis, 2015), при этом частота коморбидности депрессии и тревожно-фобических расстройств в популяции независимо от возраста достигает высоких показателей и составляет 60,2% (Смулевич, 2015). При терапии коморбидности тревожных расстройств и депрессии, как правило, отмечается более высокая вероятность резистентности к лекарственным препаратам, чем при каждом заболевании в отдельности, что негативно сказывается на качестве жизни пациентов (Zhiguo, Yiru, 2014).

В настоящее время для коррекции тревожно-депрессивных расстройств используют препараты разных фармакологических групп, действие которых направлено на различные звенья патогенеза (бензодиазепины, ингибиторы моноаминоксидазы, обратного захвата серотонина и др.) (Харкевич, 2015; Carvalho et al., 2016; Ramirez et al., 2016; Weaver, 2018). Использование данных препаратов зачастую бывает ограничено развитием нежелательных побочных эффектов, таких как сонливость, спутанность сознания, привыкание и т.д. (Шавловская, 2015; Бородин, 2016; Aronson, 2015; Liu et al., 2015; David, Gourion, 2016). Все это обуславливает необходимость поиска и разработки новых подходов к рациональному лечению тревожно-депрессивных расстройств. В фармакотерапии данных патологических состояний заслуживают внимания лекарственные средства растительного происхождения, преимущество которых перед синтетическими препаратами, заключается в широте и физиологичности их терапевтического действия при отсутствии выраженных побочных эффектов (Аляутдин и др., 2011; Куркин и др., 2014; Thakur et al., 2013; Liu et al., 2015; Mc Intyre et al., 2017).

Так, в терапии заболеваний нервной системы десятилетиями используются такие растения как валериана лекарственная, пассифлора инкарнатная, Melissa лекарственная, зверобой продырявленный, хмель обыкновенный, пустырник сердечный и др. (Булаев и др., 2011; Кабачук, 2011; Куркин, Правдивцева, 2012; Бурчинский, 2015; Mc Intyre et al., 2017). Перспективными в лечении тревожных и депрессивных состояний являются растения семейства Яснотковых (*Lamiaceae*), широко применяющиеся в народной медицине и традиционных медицинских системах при заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС), а их анксиолитические и антидепрессивные свойства доказаны многочисленными экспериментальными и кли-

ническими исследованиями (Куркин и др., 2012, 2014; Бурчинский, 2015; Lim et al., 2010; Aslanargun et al., 2012). По данным литературы (Rabbani et al., 2008; Bernardi et al., 2010; Firoozabadi et al., 2017), выраженное противотревожное и антидепрессивное влияние проявляют растения подсемейства Котовниковые (*Nepetoideae*): *Nepeta persica*, *N. menthoides*, *N. cataria*. Ярким представителем данного подсемейства является схизонепета многонадрезная (рассеченокотовник многонадрезный) *Schizonepeta multifida* (L.) Briq. (по данным <http://www.theplantlist.org/> – *Nepeta multifida* L.) – многолетнее растение, произрастающее на территории Сибири, Дальнего Востока, Монголии и Китая. С лечебной целью используется трава растения, в которой содержится до 1,8% эфирного масла. В народной медицине отвар *S. multifida* используют как успокаивающее средство при головных болях, повышенной нервной возбудимости, истерии, бессоннице и др. (Королук, Ткачев, 2002; Мядлец и др., 2012). В связи с вышеизложенным актуальным является исследование влияния *S. multifida* на функциональное состояние ЦНС и оценка его фармакотерапевтической эффективности при патологических состояниях, сопровождающихся тревожно-депрессивными расстройствами.

**Цель работы** – определить влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* (L.) Briq. на функциональное состояние центральной нервной системы и оценить его фармакотерапевтическую эффективность при патологических состояниях, сопровождающихся тревожно-депрессивными расстройствами.

Для достижения указанной цели были сформулированы следующие **задачи**:

- определить спектр влияния экстракта сухого *S. multifida* на функциональное состояние центральной нервной системы;
- оценить фармакотерапевтическую эффективность экстракта сухого *S. multifida* при патологических состояниях, сопровождающихся тревожно-депрессивными расстройствами;
- выявить основные механизмы нейропротективного влияния экстракта сухого *S. multifida*.

**Научная новизна.** Работа представляет комплексное исследование по оценке фармакологической активности экстракта сухого *S. multifida* и его фармакотерапевтической эффективности при патологических состояниях, сопровождающихся тревожно-депрессивными расстройствами. Установлено, что экстракт *S. multifida* в экспериментально-терапевтических дозах оказывает выраженное анксиолитическое действие, усиливая ориентировочно-исследовательскую активность животных и снижая вегетативные и поведенческие проявления тревожности, а также обладает антидепрессивным действием, уменьшая время иммобильности животных в тестах «поведенческого отчаяния». Фитоэкстракт обеспечивает более быстрое формирование условных рефлексов и поддерживает их сохранность в более отдаленные

сроки. Выявлены стресс-протективный, противосудорожный и умеренный седативный эффекты у испытуемого средства. Анксиолитический эффект экстракта *S. multifida* в большей степени реализуется за счет входящих в его состав эфирного масла и лютеолин-7-О-глюкозида, в меньшей степени – урсоловой кислоты. Показано, что экстракт сухой *S. multifida* проявляет выраженное нейропротективное влияние на фоне тревожно-депрессивных расстройств, вызванных длительной депривацией сна и хроническим комбинированным стрессом, оказывая противотревожное и антидепрессивное влияние, улучшая когнитивные функции мозга, уменьшая выраженность стрессорных изменений во внутренних органах животных, а также количество регрессивных форм нейронов. Экстракт *S. multifida* способен ограничивать гиперактивацию симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой систем, ингибировать процессы свободнорадикального окисления биомакромолекул, повышать активность эндогенной антиоксидантной системы, а также увеличивать эффективность сопряжения тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования в головном мозге на фоне тревожно-депрессивных расстройств. Основными механизмами, определяющими полимодальное влияние экстракта *S. multifida* на функциональное состояние нервной системы и его фармакотерапевтическую эффективность при хронических стрессовых состояниях, являются мембраностабилизирующее, антиоксидантное, стресс-протективное, антигипоксическое действия и его способность стимулировать ГАМК-ергическую нейротрансмиссию.

**Практическое значение.** Результаты проведенных фармакологических исследований аргументируют целесообразность внедрения экстракта сухого *S. multifida* в клиническую практику в качестве эффективного и безопасного лекарственного средства для лечения и профилактики тревожных расстройств и депрессии, а также их коморбидных форм.

Материалы исследований используются в учебном процессе на кафедре фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии медицинского факультета Бурятского государственного университета.

По результатам исследования подана заявка на предполагаемое изобретение (регистрационный номер 2018126258 от 16.07.2018 г.) «Способ получения средства, обладающего анксиолитической и антидепрессивной активностью».

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Экстракт сухой *S. multifida* оказывает выраженное анксиолитическое, антидепрессивное, антистрессорное, ноотропное, противосудорожное и умеренное седативное действия.
2. Анксиолитический эффект *S. multifida* в большей степени реализуется за счет входящих в его состав эфирного масла и лютеолин-7-О-глюкозида, в меньшей степени – урсоловой кислоты.
3. Экстракт сухой *S. multifida* обеспечивает выраженную фармакотерапевтическую эффективность на фоне длительной депривации сна и хронического стресса.

ческого комбинированного стресса, проявляя противотревожное, антидепрессивное влияние, уменьшая выраженность стрессорных изменений во внутренних органах, количество регрессивных форм нейронов в структурах головного мозга, а также подавляя свободнорадикальные процессы и активируя антиоксидантную систему организма.

4. Основные механизмы нейропротективного влияния экстракта *S. multifida*: ограничение гиперактивации стресс-реализующих систем, стимуляция ГАМК-ергической нейротрансмиссии, повышение энергетического потенциала нейронов, а также его способность оказывать антиоксидантное, мембраностабилизирующее, стресс-протективное и антигипоксическое действия.

**Апробация материалов диссертации.** Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: International scientific conference «Current situation and future trends of drug research and development from natural sources» (Ulaanbaatar, 2015); VII International Symposium on Mongolian Medicine and Natural Medicine Inner Mongolia (Tongliao) First Mongolian Medicine Industry Expo (Tongliao, 2015); II Байкальском международном симпозиуме «Традиционная медицина и реабилитация» (Улан-Удэ, 2016); International conference «Research – Innovation 2017» (Ulaanbaatar, 2017); V научно-практической конференции аспирантов и молодых учёных «Молодые учёные и фармацевтика XXI века» (Москва, 2017); международной конференции «Перспективы разработки и внедрения лекарственных средств на основе сырья отечественного и зарубежного происхождения» (Душанбе, 2018); XIV Конгрессе международной ассоциации морфологов (Астрахань, 2018).

**Личный вклад автора.** Автором диссертационной работы проведен поиск и анализ данных по теме, осуществлены планирование экспериментов, сбор данных; соискателем непосредственно проведены фармакологические исследования полученного средства. Согласно сформулированным задачам опубликованы тезисы и статьи.

**Связь задач исследований с проблемным планом НИР.** Работа выполнена в Отделе биологически активных веществ ФГБУН ИОЭБ СО РАН в соответствии с проектом СО РАН № VI.52.1.3 «Молекулярно-клеточные механизмы стресс-индуцированных патологических состояний и коррекция их средствами природного происхождения».

**Публикации.** По материалам диссертационного исследования опубликовано 9 научных работ, из них 3 – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

**Структура и объем диссертации.** Работа изложена на 133 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 5 глав, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, списка литературы, включающего 224 источника, из которых 131 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 16 рисунками.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Объектами исследования явились экстракт сухой из надземной части *Schizonepeta multifida* (L.) Briq. и выделенные из травы эфирное масло, лютеолин-7-О-глюкозид и урсоловая кислота.

Экстракт сухой из травы *S. multifida* представляет собой смесь эфирного масла, полученного методом гидродистилляции, и этанольного экстракта (70% этанол), взятых в соотношении 1:(10-12). Выход готового продукта (сухого экстракта) составляет 34.9-36.2% от массы сухо-воздушного растительного сырья. Экстракт сухой *S. multifida* вводили животным внутрижелудочно через зонд в дозах 50, 100, 200 и 300 мг/кг в форме водного раствора один раз в сутки. Конечный объем составлял 10 мл/кг массы животного. Продолжительность введения растительного средства, а также сроки исследования варьировали в зависимости от цели и продолжительности экспериментов. Эфирное масло в дозе 14,2 мг/кг, лютеолин-7-О-глюкозид в дозе 40,0 мг/кг и урсоловую кислоту в дозе 33,5 мг/кг вводили животным *per os* в течение 5 дней, в последний раз за 30 минут до тестирования. В качестве препарата сравнения использовали валерианы экстракт – регистрационный номер ЛСР-005899/08 (ОАО «Биосинтез» (Россия)), в изоэффективной дозе 120 мг/кг.

Эксперименты выполнены на 360 белых крысах линии *Wistar* обоего пола с исходной массой 160–210 г. Содержание животных соответствовало «Правилам лабораторной практики (GLP) и Приказу МЗ РФ № 708Н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Перед началом экспериментов животные, отвечающие критериям включения в эксперимент, распределялись на группы с учетом пола, возраста, массы и принципа рандомизации. Экспериментальную работу осуществляли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.77 г.), «Правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных» (Страсбург, 1986 г.). Протокол исследования согласован с этическим комитетом ИОЭБ СО РАН (протокол №7 от 15.12.2014).

Определение острой токсичности экстракта сухого *S. multifida* проводили согласно Методическим рекомендациям (Руководство..., 2012).  $DL_{50}$  рассчитывали с использованием общепринятого метода Спирмера-Кербера. Класс токсичности определяли по классификации К.К. Сидорова (1973) и Н. Hodge, R. Sterner (1975).

Тревожно-депрессивное состояние у животных вызывали с помощью 72-часовой депривации сна (стресс Жуве) (Руководство..., 2012), а также путем комбинированного воздействия нескольких стрессирующих факторов (шума, вибрации и пульсирующего яркого света) по стохастической схеме на фоне постоянных стрессоров (ограничение подвижности, колебание температуры среды) (Тюренков и др., 2013; Мкртчян, 2014). Острый иммобили-

зационный стресс воспроизводили путем 24-часовой жесткой фиксации животного в положении на спине (Руководство..., 2012).

Анксиолитическое действие оценивали в тестах: «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), «светлая/темная камера», «конфликтная ситуация по *Vogel*», «гипофагия»; антидепрессивное действие – в тестах «вынужденное плавание по *Porsolt*» и «подвешивание за хвост» (Руководство..., 2012; Воронина и др., 2017). Седативный эффект исследовали по продолжительности барбиталового (150 мг/кг, внутривнутрибрюшинно) и гексеналового (60 мг/кг, внутривнутрибрюшинно) сна. Влияние на процессы обучения и памяти оценивали по выработке и сохранности условной реакции пассивного избегания (УРПИ) и условной реакции активного избегания (УРАИ). Противосудорожное действие изучали на модели тиосемикарбазидовых судорог (28 мг/кг, внутривнутрибрюшинно) (Руководство..., 2012).

Мембраностабилизирующую активность определяли *in vitro* по степени торможения перекисного и осмотического гемолиза эритроцитов донорской крови (Ковалев и др., 1986).

Антигипоксическое действие изучали на трех моделях острой гипоксии: гипоксия с гиперкапнией, гемическая и гистотоксическая (Руководство..., 2012).

Для изучения влияния экстракта сухого *S. multifida* на состояние ГАМК-ергической системы проводили блокирование ГАМК<sub>A</sub>-рецептора (бикукуллин, 1,0 мг/кг, внутривнутрибрюшинно) и хлорного канала (пикротоксин, 1 мг/кг внутривнутрибрюшинно) (Руководство..., 2012).

Стресс-протективную активность определяли по выраженности триады Селье: гипертрофию надпочечников, инволюцию иммунокомпетентных органов и появление деструктивных повреждений в слизистой оболочке желудка. Деструкции подразделяли на точечные кровоизлияния, эрозии и полосовидные язвы. Для каждого вида повреждений подсчитывали «индекс Паулса» (Багинская и др., 2018).

Для оценки напряжения симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адреноркортикальной систем методом иммуноферментного анализа определяли содержание адреналина и норадреналина, кортикостерона и уровень адреноркортикотропного гормона (АКТГ) на анализаторе «STAT FAX-2100» (США) в сыворотке крови. Состояние процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) в гомогенате головного мозга и сыворотке крови (Камышников, 2009); уровень антиоксидантной системы организма – по активности каталазы в гомогенате головного мозга и в сыворотке крови (Королюк, 1988), активности супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах (Матюшин и др., 1991), и концентрации восстановленного глутатиона в крови и в гомогенате головного мозга (Shaik, Mehvar, 2006). Количественное содержание белка определяли методом Брэдфорда. Об энергетическом состоянии



головного мозга судили по содержанию аденозинтрифосфата (АТФ), молочной (МК) и пировиноградной кислот (ПВК) (Petergnani et al., 2014).

Для патоморфологических исследований парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также крезилвиолетом по Нисслю (Микроскопическая..., 1996). Для определения степени повреждения структур головного мозга проводили морфометрический анализ клеточного состава II-V слоев коры больших полушарий головного мозга и гиппокампа. В коре больших полушарий подсчитывали количество разных по структуре нейронов: нормохромные, дистрофические, пикнотические и «клетки-тени»; в гиппокампе – количество (в %) темных и светлых нейронов по отношению к общей сумме клеток.

Статистическую обработку материала проводили в соответствии с методами вариационной статистики с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2003 и Statistica 10. Проверку гипотезы нормального распределения осуществляли с помощью тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилкса. Оценку достоверности найденных отличий средних величин (M) между группами проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Результаты исследований представлены в виде средней величины (M) и средней ошибки (m).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования острой токсичности экстракта сухого *S. multifida* показали, что его однократное внутрижелудочное введение в диапазоне доз от 1000 до 8000 мг/кг не вызывает гибели животных. При внутрибрюшинном однократном введении водного раствора экстракта *S. multifida* в дозах выше 3000 мг/кг в первые двое суток эксперимента отмечалась 100% гибель животных.  $DL_{50}$  экстракта сухого *S. multifida* при внутрибрюшинном введении составила  $1950 \pm 115$  мг/кг.

Таким образом, полученные данные позволяют отнести экстракт сухой *S. multifida* к V классу токсичности – «практически нетоксичных лекарственных веществ» по классификации К.К. Сидорова (1973) и Н. Hodge, R. Sterner (1975).

### Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* на функциональное состояние центральной нервной системы

При исследовании влияния экстракта сухого *S. multifida* на функциональное состояние ЦНС установлено, что испытуемый экстракт в диапазоне доз 50-200 мг/кг оказывает выраженное анксиолитическое, антидепрессивное, противосудорожное действия, а также улучшает выработку и сохранность условных рефлексов; в дозе 300 мг/кг проявляет умеренный седативный эффект.

Результаты исследования в тесте «открытое поле» показали, что введение животным экстракта *S. multifida* в диапазоне доз 50-200 мг/кг и валерианы экстракта в дозе 120 мг/кг приводит к увеличению общей двигательной активности крыс, помещенных в незнакомые условия, на 38%-90% по отношению к контролю. Наиболее высокая двигательная активность отмечалась у животных, получавших испытуемый экстракт в дозах 100 и 200 мг/кг, за счет увеличения количества как периферических (в 1,9 раза), так и центральных квадратов (в 2,7 раза). При этом 50% крыс, получавших экстракт *S. multifida* в дозах 50-200 мг/кг, посетили центральные квадраты установки, тогда как у животных контрольной группы и принимавших препарат сравнения, данный показатель составил 30%. У животных на фоне введения фитоэкстракта в дозах 100 и 200 мг/кг вертикальная активность увеличивалась в 1,8 и 2,3 раза соответственно, норковый рефлекс – в среднем в 2,8 раза по сравнению с показателями контрольных животных.

Повышение ориентировочно-исследовательской активности у животных опытных групп можно объяснить снижением у них уровня тревожности: количество актов дефекации снижалось на 15-23% по сравнению с таковым показателем контрольных животных. В группах животных, получавших испытуемый экстракт в дозах 50 и 100 мг/кг, количество актов груминга снижалось на 23%, в дозе 200 мг/кг – на 54 % по сравнению с контролем.

Экстракт *S. multifida* в дозе 300 мг/кг в тесте «открытое поле» проявлял умеренный седативный эффект. Так, у животных данной опытной группы на фоне низкого уровня тревожности, характеризующегося сниженным числом актов груминга и дефекаций, показатели двигательной активности соответствовали контролю, а количество посещенных центральных квадратов и норковый рефлекс, свидетельствующие об ориентировочно-исследовательской активности, были ниже контрольных показателей. Полученные данные согласуются с влиянием экстракта на пролонгирование наркотического сна. Так, введение животным экстракта *S. multifida* в дозе 300 мг/кг способствовало увеличению продолжительности барбиталового и гексеналового сна на 15% и 18 % соответственно по сравнению с данными в контрольных группах животных.

Результаты тестирования животных в тестах ПКЛ и «светлая/темная камера» показали, что контрольные животные предпочитают большую часть времени проводить в закрытых рукавах, чем открытых. Курсовое введение животным экстракта *S. multifida* в дозах 100, 200 и 300 мг/кг и валерианы экстракта в дозе 120 мг/кг подавляло у крыс чувство страха открытого пространства, в результате чего количество заходов в открытые рукава ПКЛ в данных группах увеличилось в 6,0; 8,0; 4,0 и 7,0 раза, а время, проведенное в них, – в 7,2; 13,3; 1,9 и 12,3 раза, соответственно по сравнению с показателями контрольных животных. На фоне введения животным экстракта *S. multifida* в дозах 50, 100 и 200 мг/кг количество переходов между

отсеками «светлой/темной камеры» было выше на 69%, 54% и 62%, а время пребывания животных в светлом отсеке – на 56%, 58% и 88% соответственно по сравнению с данными животных контрольной группы.

Введение животным экстракта *S. multifida* в дозах 100-300 мг/кг способствовало более быстрой их адаптации к новым условиям. Так, в тесте «гипофагия» 90% животных, получавших экстракт *S. multifida* в дозе 300 мг/кг, подошли к кормушке в новых условиях, при этом в контрольной и других опытных группах данный показатель составил в среднем 60-70%. Латентное время приема пищи было наименьшим у животных, получавших испытуемый экстракт в дозах 100 и 200 мг/кг, что в 1,9 и 1,8 раза ниже такового контрольных животных. На фоне введения экстракта *S. multifida* в дозах 200 и 300 мг/кг количество пищи, принятое одним животным, было в среднем в 1,6 раза выше показателей как контрольной, так и других опытных групп.

В условиях наказуемого поведения введение животным экстракта сухого *S. multifida* в диапазоне доз 100-300 мг/кг устраняло чувство тревоги и страха, увеличивая число наказуемых взятий воды в среднем в 3,3 раза по сравнению с таковым показателем контрольных животных. У животных, получавших испытуемый экстракт в дозе 50 мг/кг и препарат сравнения – валерианы экстракт в дозе 120 мг/кг, данный показатель увеличивался в 2,0 раза относительно контроля.

Представляют интерес данные, полученные при оценке анксиолитической активности основных доминирующих компонентов, содержащихся в надземной части *S. multifida*: эфирного масла, лютеолин-7-О-глюкозида и урсоловой кислоты.

Результаты исследования в тесте «открытое поле» показали, что более выраженное влияние на локомоторную функцию оказывает эфирное масло, увеличивая количество посещенных периферических квадратов в 2,4 раза по сравнению с таковым показателем животных контрольной группы. У животных, получавших лютеолин-7-О-глюкозид и урсоловую кислоту, данный показатель увеличивался соответственно в 1,5 и 1,2 раза по сравнению с контролем. Наиболее выраженная исследовательская активность отмечалась у животных на фоне введения эфирного масла и лютеолин-7-О-глюкозида. Так, если в контрольной группе и в группе животных, получавших урсоловую кислоту, ни одно животное не посетило центральную зону установки, и у них отсутствовал норковый рефлекс, то в опытных группах, получавших эфирное масло и лютеолин-7-О-глюкозид, данные показатели были отмечены у 40% и 30% животных. Вертикальная активность у животных, получавших эфирное масло и лютеолин-7-О-глюкозид, была в среднем в 3,3 раза выше такового показателя контрольных животных. Использование урсоловой кислоты лишь двукратно повышало данный показатель относительно контроля.

На фоне увеличения у животных опытных групп двигательной и ориентировочно-исследовательской активности отмечалось снижение проявлений уровня эмоциональности. Так, у животных опытных групп количество актов abortивного груминга было ниже на 36-45%, число актов дефекаций – на 24-41% по сравнению с показателями животных контрольной группы.

Результаты тестирования животных в ПКЛ показали, что количество заходов в открытые рукава лабиринта у животных, получавших эфирное масло и лютеолин-7-О-глюкозид, было в среднем в 2,5 раза выше такового показателя животных, принимавших урсоловую кислоту; время нахождения в них – в 2,6 раза. При этом ни одно животное контрольной группы не посетило открытые рукава лабиринта. Введение животным испытуемых соединений увеличивало локомоторную активность животных в данном тесте. Так, вертикальная активность у животных всех опытных групп была в среднем в 8,0 раз выше показателя контрольных животных. У животных, получавших эфирное масло и лютеолин-7-О-глюкозид, количество заходов в закрытые рукава лабиринта повысилось в 1,9 раза, урсоловую кислоту – в 1,3 раза по сравнению с контролем.

Таким образом, полученные из надземной части *S. multifida* соединения в условиях ненаказуемого поведения проявляют противотревожные свойства. Наиболее выраженный анксиолитический эффект оказывают эфирное масло и лютеолин-7-О-глюкозид. Противотревожный эффект урсоловой кислоты также ранее был выявлен в работах других авторов (Kiyambakht et al., 2008). В наших исследованиях по степени эффективности данное соединение уступает эфирному маслу и лютеолин-7-О-глюкозиду. Выраженный противотревожный эффект эфирного масла *S. multifida* обусловлен входящими в его состав пулегоном и лимоненом (de Almeida et al., 2012), концентрация которых по данным разных авторов (Королюк, Ткачев, 2002; Мяделец и др., 2012) составляет в среднем 40% и 35% соответственно. Также анксиолитическая активность в классических моделях тревоги («открытое поле», ПКЛ) установлена и у других компонентов эфирного масла: 1-4-цинеол (Gomes et al., 2010), миртенол (Moreira et al., 2014), кариофиллен (Galdino et al., 2012). По данным литературы лютеолин способен модулировать двигательную активность животных (Robert et al., 2009), а противотревожное действие апигенина и его гликозида аналогично диазепаму (Kumar et al., 2011). Также у апигенина выявлен седативный эффект (Avallone et al., 2000). По данным Gomes et al. (2010), 1,4-цинеол – компонент эфирного масла *S. multifida* пролонгирует фенobarбиталовый сон.

На классических моделях депрессии – «принудительное плавание по Porsolt» и «подвешивание за хвост» установлено антидепрессивное действие экстракта *S. multifida*, превосходящее таковое валерианы экстракта. Так, испытуемый экстракт в дозах 50, 100 и 200 мг/кг снижал время иммобилизации животных в тесте «поведенческое отчаяние» на 17%, 34% и 25%, в тесте «подвешивание за хвост» – на 35%, 32% и 23 % соответственно по

сравнению с показателями контрольных животных. По данным литературы, антидепрессивным эффектом обладают как доминирующие компоненты эфирного масла – пулегон и лимонен, так и находящиеся в малых концентрациях – 1,4-цинеол (Gomes et al., 2010), линалоол, пинен (Coelho et al., 2013; Guzman-Gutierrez et al., 2015). Антидепрессивное действие в эксперименте установлено для урсоловой кислоты (Kashyap et al., 2016) и апегинина (Weng et al., 2016). Выраженное как антидепрессивное, так и анксиолитическое действие в эксперименте проявляет кофейная кислота (Takeda et al., 2002).

Результаты наших исследований показали, что экстракт сухой *S. multifida* стимулирует когнитивные функции у крыс, что выражается в ускорении выработки условных рефлексов и сохранности памятного следа в отдаленные после обучения сроки. По данным литературы, способность улучшать когнитивные функции характерна для апигенина (Tu et al., 2017).

На модели тиосемикарбозидовых судорог установлена противосудорожная активность экстракта сухого *S. multifida*. Так, введение животного фитоэкстракта в дозах 100 и 200 мг/кг увеличивало латентный период наступления судорог в среднем на 30 % и сокращало продолжительность судорожного периода на 31% и 51% соответственно по сравнению с данными контрольных животных. Установленная противосудорожная активность экстракта сухого *S. multifida* также обусловлена соединениями эфирного масла, проявляющими выраженный антиконвульсивный эффект на моделях судорог разного генеза (de Sousa et al., 2009, 2011; Nobrega et al., 2014).

#### Фармакотерапевтическая эффективность экстракта сухого *Schizonepeta multifida* при тревожно-депрессивных состояниях

Известно, что одним из наиболее важных факторов, ответственных за развитие и сохранение тревожных расстройств и депрессии у человека, является хронический социальный, психологический и эмоциональный стресс, с которым он сталкивается на протяжении всей жизни (Марута и др., 2016). На основании этого для моделирования тревожно-депрессивного состояния были выбраны две модели хронического стресса – длительная депривация сна и хронический комбинированный стресс со сменой разномодальных стрессоров. По данным литературы (Гумутова, 2012; Тюренков и др., 2013; Мкртчян и др., 2014), у животных развивается состояние, имеющее выраженное феноменологическое сходство с клинической картиной тревожно-депрессивных расстройств: тревожность, поведенческие корреляты отчаяния, гиподинамия, а также морфосоматические последствия хронического стресса: инволюция тимуса и селезенки, гипертрофия надпочечников. Аналогичные результаты получены в наших исследованиях.

Применение экстракта сухого *S. multifida* в дозе 200 мг/кг снижало у животных чувство страха и тревоги на фоне хронического стресса, вызванного длительной депривацией сна. Так, общая двигательная активность в

тесте «открытое поле» у животных опытных групп была в среднем в 2,0 раза выше такого показателя контрольных животных за счет как вертикальной, так и горизонтальной подвижности. В первой опытной группе центральные квадраты установки посетили 3 животных, во второй опытной группе – 2 животных из 12, при этом у них отмечали норковый рефлекс – поведенческий показатель низкого уровня тревожности. В контрольной группе ни одно животное не вошло в центр «открытого поля». Наличие у животных, получавших фитоэкстракт, выраженной двигательной и исследовательской активности в тесте «открытое поле» также подтверждается низким уровнем вегетативных проявлений тревожности, в частности число актов дефекации и короткого груминга было на 24% и 29% ниже таковых показателей у контрольных животных.

В тесте ПКЛ 42 % животных, получавших экстракт *S. multifida* и валерианы экстракт, посетили открытые рукава установки, время пребывания животных в нем составило соответственно 7,8 и 4,7 секунд. На фоне введения животным испытуемых экстрактов также увеличилось количество заходов в закрытые рукава установки на 36% и 27% соответственно сравнительно с данным показателем животных контрольной группы (Рисунок 1).

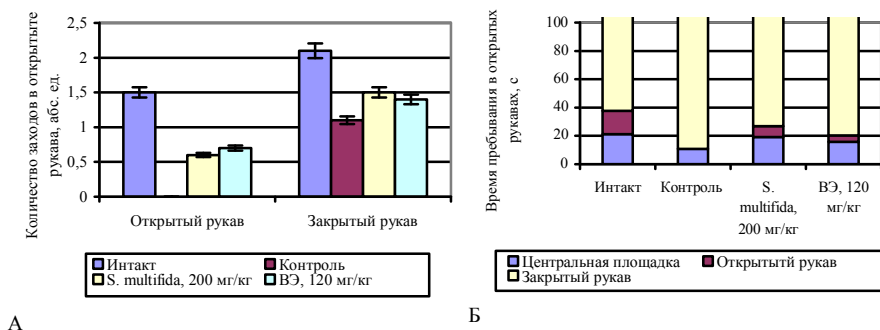


Рисунок 1 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на поведение белых крыс в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» на фоне 72-часовой депривации сна

Примечание: А – количество заходов в рукава лабиринта; Б – время пребывания в рукавах лабиринта.

Введение животным экстракта *S. multifida* в дозе 200 мг/кг и препарата сравнения в дозе 120 мг/кг оказывало выраженное антидепрессивное действие на фоне длительной депривации сна, увеличивая латентное время имобильности в среднем в 1,5 раза и снижая время иммобилизации на 29% и 25 % соответственно по сравнению с данными показателями у животных контрольной группы.

По данным R. Li et al. (2016), антидепрессивным действием при стресс-индуцированных депрессивных состояниях обладает апигенин. По-

лученные авторами результаты показали, что антидепрессивный эффект апигенина реализуется за счет ингибирования производства IL-1 $\beta$  в головном мозге крыс. Также в реализации нейропротективного эффекта апигенина лежит его способность ингибировать высвобождение глутамата в гиппокампе крыс (Chang et al., 2015).

Доказано, что выраженность депрессивных расстройств коррелирует с тяжестью когнитивной дисфункции (Гусев, Боголепова, 2010; Григорьян и др., 2014). Данные наших исследований показали, что на фоне применения экстракта *S. multifida* и валерианы экстракта УРПИ сохранялся соответственно у четырех и трех животных из двенадцати; латентный период был в среднем в 4,9 раза выше аналогичного показателя животных контрольной группы.

Применение экстракта *S. multifida* в дозе 200 мг/кг оказывало выраженное стресс-протективное действие, о чем свидетельствует снижение относительной массы надпочечников на 21%, увеличение относительной массы тимуса и селезенки на 22% и 25% соответственно.

Данные, представленные в таблице 1, свидетельствуют, что 72-часовая депривация сна активирует симпато-адреналовую и гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальную систему (Таблица 1).

Таблица 1 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на содержание гормонов стресса в сыворотке крови белых крыс на фоне 72-часовой депривации сна

Показатели	Группы животных			
	Интактная (H <sub>2</sub> O), n = 8	Контрольная (стресс Жуве+ H <sub>2</sub> O), n = 8	Опытная I (стресс Жуве + <i>S. multifida</i> , 200 мг/кг), n=10	Опытная II (стресс Жуве + ВЭ, 120 мг/кг), n = 8
Адреналин, нмоль/л	4,2 $\pm$ 0,09	20,2 $\pm$ 1,72	10,2 $\pm$ 0,57*	10,8 $\pm$ 0,83*
Норадреналин, нмоль/л	76,3 $\pm$ 3,02	120,5 $\pm$ 1,78	97,0 $\pm$ 3,51*	100,8 $\pm$ 2,49*
АКТГ, пг/мл	7,3 $\pm$ 0,80	50,6 $\pm$ 4,52	27,2 $\pm$ 1,65*	39,8 $\pm$ 4,95
Кортикостерон, нмоль/л	53,9 $\pm$ 3,28	255,6 $\pm$ 14,61	186,7 $\pm$ 15,61*	177,4 $\pm$ 12,47*

Примечание. Здесь и далее: \* – различия статистически значимы при  $p \leq 0,05$  между данными контрольной и опытной групп; n – число животных в группе; ВЭ – валерианы экстракт.

Введение животным экстракта *S. multifida* и валерианы экстракта на этом фоне снижало содержание адреналина в сыворотке крови в среднем в 1,9 раза, уровень норадреналина – на 20% и 16% , содержание АКТГ – на

46% и 21% и кортикостерона – на 27% и 31% соответственно по сравнению с данными контрольных животных.

Данные, представленные в таблице 2, показывают, что стресс, индуцированный длительной депривацией сна, способствует снижению в тканях головного мозга концентрации АТФ в 2,1 раза по сравнению с показателем интактных животных. На фоне тенденции к снижению концентрации ПВК в клетках головного мозга контрольных животных, отмечается значимое увеличение концентрации МК (в 2,0 раза) по сравнению с интактом, что свидетельствует об ингибировании процесса гликолиза за счет снижения интенсивности фосфофруктокиназной и гексокиназной реакций. Известно, что соотношение МК/ПВК указывает на баланс между анаэробным и аэробным гликолизом, а его сдвиг в сторону МК свидетельствует о развитии в головном мозге тканевой гипоксии с метаболическими нарушениями (Воронина, 2016). У животных контрольной группы на фоне длительной депривации сна данное соотношение для ткани головного мозга составляло  $11,3 \pm 1,13$ , что в 2,0 раза превышает показатель интактных животных.

Таблица 2 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на содержание АТФ, молочной и пировиноградной кислот в ткани мозга на фоне 72-часовой депривации сна

Показатели	Группы животных			
	Интактная (H <sub>2</sub> O), n=12	Контрольная (стресс Жуве + H <sub>2</sub> O), n=12	Опытная I (стресс Жуве + <i>S. multifida</i> , 200 мг/кг), n=12	Опытная II (стресс Жуве + ВЭ, 120 мг/кг), n=12
АТФ, мкм/г ткани	1,9±0,13	0,7±0,08	1,3±0,08*	1,1±0,07*
МК, ммоль/г ткани	2,3±0,21	4,6±0,52	2,8±0,36*	2,7±0,36*
ПВК, ммоль/г ткани	0,43±0,008	0,40±0,009	0,42±0,010	0,41±0,016
Соотношение МК/ПК	5,3±0,51	11,3±1,13	6,5±0,86*	6,5±0,31*

Курсовое введение животным экстракта сухого *S. multifida* нивелировало отрицательное воздействие на организм стрессового воздействия. Так, в гомогенате головного мозга животных первой опытной группы концентрация АТФ повышалась на 86%, содержание МК снижалось на 39% по сравнению с данными контрольных животных (Таблица 2). Отношение МК/ПВК составило 6,5/1, что на 42 % ниже показателя контрольной группы животных.

Значимую роль в развитии тревожно-депрессивных расстройств играет активация процессов свободнорадикального окисления биомакромолекул, в результате которой нарушается целостность клеточных мембран и снижает-

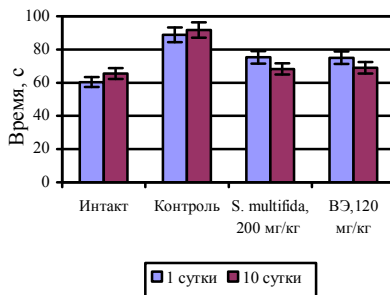
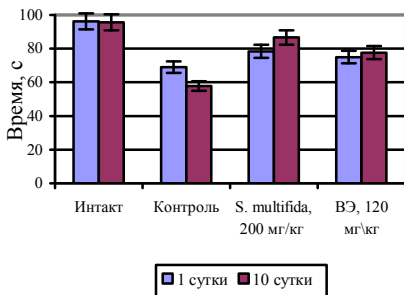


ся активность мембраносвязанных ферментов. Курсовое введение животным экстракта *S. multifida* на фоне длительной депривации сна снижало содержание МДА на 41%, повышало активность каталазы в 2,8 и увеличивало содержание GSH на 30% по сравнению с аналогичными показателями животных контрольной группы.

Получены доказательства, что повторяющиеся нарушения настроения связаны со значительным снижением объемов коры больших полушарий головного мозга и гиппокампа, а также со снижением числа нейронов (Гусев, Боголепова, 2010). Проводимые нами патоморфологические исследования показали, что у животных контрольной группы на фоне 72-часовой депривации во фронтальной коре больших полушарий и гиппокампе снижается количество функционально активных и увеличивается число регрессивных форм нейронов. Введение крысам экстракта *S. multifida* снижало во фронтальной коре головного мозга количество пикнотических нейронов на 53%, дистрофически измененных нейронов и «клеток-теней» – в среднем в 2,0 раза; в гиппокампе число пикнотических нейронов – в 2,4 раза по сравнению с показателями контрольных животных.

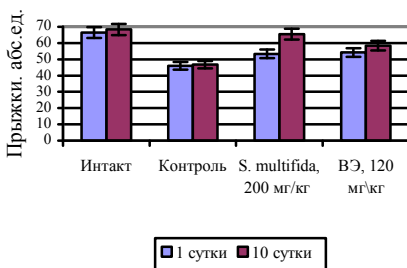
В условиях хронического комбинированного стресса со сменой разно-модальных стрессоров у животных контрольной группы отмечаются нарушения эмоционального статуса в виде избегания центральной зоны «открытого поля» и открытых рукавов ПКЛ, увеличение числа abortивных актов груминга и дефекаций, снижение поведенческой активности в виде подавления локомоторного и исследовательского поведения. Применение экстракта *S. multifida* в дозе 200 мг/кг снижало у животных поведенческие и вегетативные проявления тревожности на фоне хронического комбинированного стресса, и, как следствие, увеличивало общую двигательную активность, как за счет повышения числа периферических квадратов, так и показателей исследовательской активности (центральные квадраты, норковый рефлекс и вертикальная активность). Так, на 10 сутки наблюдения общая двигательная активность у животных первой опытной группы была в 2,5 раза выше показателя контрольных животных, при этом количество посещенных центральных квадратов – в 4,0 раза, а норковый рефлекс – в 3,0 раза. На фоне введения испытуемого средства число актов короткого груминга снижалось в 2,5 раза и актов дефекаций – в 1,5 раза по отношению к контролю. На фоне введения животным экстракта сухого *S. multifida* в дозе 200 мг/кг число заходов в открытые рукава ПКЛ и время нахождения в них были в 6,5 и 14,0 раз выше данных контрольных животных. О снижении у животных чувства страха и тревоги свидетельствовало уменьшение числа актов дефекации на 23% и актов abortивного груминга в 2,8 раза по отношению к контролю. Противотревожное действие экстракта *S. multifida* при хроническом комбинированном стрессе было сопоставимо с таковым валерианы экстракта.

В тесте «неизбегаемое плавание по *Porsolt*» у животных контрольной группы регистрировались депрессивноподобные изменения поведения, выражающиеся в снижении времени до первого эпизода иммобилизации, увеличении ее длительности, а также в уменьшении количества прыжков по сравнению с показателями животных интактной группы (Рисунок 2).



А.

Б.



В

Рисунок 2 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на поведение белых крыс в тесте «неизбегаемое плавание по методу *Porsolt*» при хроническом комбинированном стрессе

Примечание: А – время до первого эпизода иммобилизации; Б – длительность иммобилизации; В – количество прыжков.

У животных, получавших испытуемый экстракт, время до первого эпизода иммобилизации на 10 сутки наблюдения было на 50% выше такового у контрольных животных, при этом во второй опытной группе данный показатель увеличивался лишь на 34%. Длительность иммобилизации у животных первой и второй опытных групп была ниже показателя у контрольных животных в среднем на 25%. У животных данных опытных групп на фоне снижения показателей депрессивноподобного состояния отмечалась активация мотивированного поведения. Так, количество активных прыжков у животных, получавших испытуемый экстракт и препарат сравнения, на 10 сутки был выше на 40% и 25% соответственно показателя контрольных животных.

Использование экстракта сухого *S. multifida* в дозе 200 мг/кг повышало устойчивость животных к стрессовым воздействиям: относительная масса

надпочечников была ниже таковой контрольных животных на 27%, а относительные массы тимуса и селезенки – выше соответственно на 60% и 32%.

Как следует из данных, приведенных в таблице 3, на фоне хронического комбинированного стресса усиливаются процессы ПОЛ и угнетается антиоксидантная система организма. На фоне введения животным фитоекстракта содержание МДА в сыворотке крови снижалось на 37%, активность каталазы в сыворотке крови повышалась в 1,5 раза, активность СОД в эритроцитах – на 31% по сравнению с аналогичными показателями животных контрольной группы.

Таблица 3 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на процессы перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы белых крыс при хроническом комбинированном стрессе

Показатель	Группа животных			
	Интактная (H <sub>2</sub> O), n=8	Контрольная (ХКС + H <sub>2</sub> O), n=8	Опытная I (ХКС + <i>S. multifida</i> , 200 мг/кг), n=8	Опытная II (ХКС + ВЭ, 120 мг/кг), n=8
МДА в сыворотке крови, мкмоль/л	4,9±0,32	10,3±0,58	6,5±0,31*	7,0±0,33*
Каталаза в сыворотке крови, мкат/л	11,6±0,61	5,6±0,56	8,4±0,42*	8,7±0,50*
СОД в эритроцитах, усл.ед.	2,6±0,12	1,3±0,08	1,7±0,11*	1,6±0,11*

Примечание: ХКС – хронический комбинированный стресс.

#### К механизму нейропротективного действия экстракта сухого *Schizonepeta multifida*

В условиях перекисного и осмотического гемолиза установлено выраженное мембраностабилизирующее действие экстракта сухого *S. multifida*. IC<sub>50</sub> для перекисного и осмотического гемолиза составляли соответственно 0,067 и 0,013 мг/мл.

На моделях гипоксии (острая гемическая, острая гистотоксическая и острая нормобарическая) было установлено, что экстракт сухой *S. multifida* в диапазоне доз 50-300 мг/кг обладает антигипоксической активностью, увеличивая продолжительность жизни животных. Установленная антигипоксическая активность фитоекстракта обусловлена широким спектром биологически активных веществ, содержащихся в *S. multifida*: флавоноидов, терпеноидов, фенолкарбоновых, органических кислот и др. (Растительные..., 2011). Так, по данным литературы лютеолин проявляет выраженное протективное действие в условиях недостатка кислорода (Qiao et al., 2018), а его гликозид – лютеолин-7-О-глюкозид оказывает антигипоксическое действие при ишемии/реперфузии миокарда, снижая уровень активных форм

кислорода, активность лактатдегидрогеназы, восстанавливая активность каталазы, и тем самым ингибируя апоптоз (Chen et al., 2018). Выраженный терапевтический эффект за счет влияния на метаболические, энергетические и окислительные процессы в клетке проявляет урсоловая кислота (Li et al., 2013; Kashyap et al., 2016). Существенный вклад в проявление антигипоксической активности вносят флавоноиды, терпеноиды и фенолкарбоновые кислоты *S. multifida*, обладающие антиоксидантной активностью, препятствующие генерации и повреждающему действию активных форм кислорода, и тем самым повышающие эффективность сопряжения тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования (Miguel, 2009; Roberto et al., 2010; Sato et al., 2010).

На модели острого иммобилизационного стресса было установлено, что *S. multifida* оказывает выраженное стресс-протективное действие, предотвращая гипертрофию надпочечников, инволюцию тимуса и селезенки, а также развитие язвенных повреждений в слизистой оболочке желудка. По данным литературы, стресс-протективное действие выявлено у основного компонента эфирного масла *S. multifida* – лимонена (d'Alessio et al., 2014). Широкий спектр фармакологической активности, включающий стресс-протективный эффект, характерен для урсоловой кислоты, входящей в состав *S. multifida* (Kashyap et al., 2016). Выраженная биологическая активность характерна и для растительных полифенольных соединений, в частности, для флавоноидов – апигенина, лютеолина, лютеолин-7-О-глюкозида и др., входящих в состав *S. multifida* (Seelinger et al., 2008; Li et al., 2016).

Наряду с этим, введение экстракта *S. multifida* на фоне острого иммобилизационного стресса снижало концентрацию МДА в сыворотке крови на 30%, повышало активность каталазы в сыворотке крови и СОД в эритроцитах на 34% и 33% , а также содержание GSH в крови – на 15% по сравнению с показателями животных контрольной группы. По данным литературы, урсоловая кислота в эксперименте ингибирует ПОЛ (Bandelow, Michaelis, 2015) и оказывает антиоксидантное действие (do Nascimento et al., 2014). Выраженные антиоксидантные и антирадикальные свойства характерны для лютеолина (Husain et al., 1987; Nabavi et al., 2015).

Известно, что активация ГАМК-ергической системы способствует снижению тревоги и депрессии, тогда как подавление ГАМК-ергической системы коррелирует с повышением их уровня (Калуев, 2004). Результаты наших исследований показали, что экстракт сухой *S. multifida* оказывает стимулирующее влияние на ГАМК-ергическую систему, ингибируя действие блокатора хлорного канала – пикротоксина и блокатора ГАМК<sub>A</sub>-рецептора – бикуккуллина.

## Заключение

Таким образом, экстракт сухой *S. multifida* в дозах 50-200 мг/кг обладает выраженным анксиолитическим действием как в условиях наказуемого, так и ненаказуемого поведения, значимо повышая число взятий воды в тесте *Vogel*, увеличивая число выходов и время пребывания в открытых рукавах ПКЛ, количество переходов и время нахождения в светлом отсеке «светлой/темной» камеры, объем принятой пищи в незнакомых условиях, а также ориентировочно-исследовательскую активность в тесте «открытое поле» на фоне снижения вегетативных проявлений тревоги – актов короткого груминга и дефекаций. Анксиолитический эффект экстракта *S. multifida* реализуется за счет входящего в него комплекса биологически активных соединений. Выявлено, что эфирное масло, лютеолин-7-О-глюкозид и урсоловая кислота, выделенные из *S. multifida*, снижают у животных уровень тревожности, ослабляют пассивно-оборонительную реакцию и стимулируют ориентировочно-исследовательское поведение в тестах «открытое поле» и ПКЛ. Анксиолитический эффект наиболее выражен у эфирного масла и лютеолин-7-О-глюкозида. Установлено, что экстракт сухой *S. multifida* проявляет антидепрессивный эффект, укорачивая время «поведенческого отчаяния» в тестах «вынужденное плавание по *Porsolt*» и «подвешивание за хвост». Испытуемый экстракт ускоряет выработку условных рефлексов с активным и пассивным избеганием, улучшает сохранность памятного следа в отдаленные после обучения сроки; обладает противосудорожным, стресс-протективным действиями и умеренным седативным эффектом.

Исследуемый экстракт сухой *S. multifida* проявляет фармакотерапевтическую эффективность при длительной депривации сна, а также на фоне хронического комбинированного стресса, сопровождающихся развитием тревожно-депрессивных расстройств. На фоне хронических стрессовых ситуаций испытуемый экстракт нормализует поведенческие реакции, снижая уровень эмоциональности и тревожности, повышая ориентировочно-исследовательскую активность и уровень мотивации у животных, а также оказывает антиамнестическое влияние. Введение экстракта уменьшает выраженность стрессорных изменений во внутренних органах животных и количество регрессивных форм нейронов во фронтальной коре головного мозга и гиппокампе. Данный фармакотерапевтический эффект экстракта *S. multifida* обусловлен его способностью ограничивать гиперактивацию центральных стресс-реализующих систем, снижать выраженность процессов свободнорадикального окисления биомакромолекул, повышать активность эндогенной антиоксидантной системы, а также увеличивать эффективность сопряжения тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования в головном мозге на фоне тревожно-депрессивных расстройств.

Основными фармакологическими механизмами, определяющими функциональное влияние экстракта сухого *S. multifida* на нервную систему,

являются: ограничение гиперактивации симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой систем, стимуляция ГАМК-ергической нейротрансдукции, нормализация энергетического обмена на фоне антиоксидантного, мембраностабилизирующего, стресс-протективного и антигипоксического действий.

## ВЫВОДЫ

1. Экстракт сухой *S. multifida* в диапазоне доз 50-200 мг/кг обладает выраженной анксиолитической, антидепрессивной, ноотропной и противосудорожной активностью, в дозе 300 мг/кг – умеренными седативными свойствами.

2. Анксиолитический эффект *S. multifida* в большей степени реализуется за счет входящих в его состав эфирного масла и лютеолин-7-О-глюкозида и в меньшей степени – урсоловой кислоты.

3. Экстракт сухой *S. multifida* в экспериментально-терапевтической дозе обеспечивает выраженную фармакотерапевтическую эффективность при хронических стрессовых ситуациях, уменьшая чувство страха и тревоги, восстанавливая эмоциональный статус, способствуя сохранению памятного следа, ограничивая выраженность стрессорных изменений во внутренних органах животных, а также образование регрессивных форм нейронов в структурах головного мозга.

4. Основными фармакологическими механизмами, определяющими анксиолитическое, антидепрессивное и нейропротективное влияние экстракта сухого *S. multifida* являются: ограничение гиперактивации симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой систем, ингибирование свободнорадикальных процессов, активация антиоксидантной системы организма и ГАМК-ергической нейротрансдукции, нормализация энергетического метаболизма, при его способности оказывать антиоксидантное, мембраностабилизирующее, стресс-протективное и антигипоксическое действие.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Kharzheev, D.V. The influence of the extract from *Schizonepeta multifida* on the behavior of white rats in the *Vogel's* conflict method / D.V. Kharzheev, Ya.G. Razuvaeva // Abstracts of International scientific conference «Current situation and future trends of drug research and development from natural sources». – Ulaanbaatar, 2015. – P. 142-143.
2. Kharzheev, D.V. Phytotherapy of anxiety disorders / D.V. Kharzheev, Ya.G. Razuvaeva, D.E. Garmaev, M.Yu. Itygilov // Mongolian pharmacy and pharmacology. – 2015. – № 2. – P.82-85.

3. Kharzheev, D.V. Antidepressant and anxiolytic effects of *Schizonepeta multifida* dry extract / D.V. Kharzheev, Ya.G. Razuvaeva, D.N. Olennikov // Proceeding VII International Symposium on Mongolian Medicine and Natural Medicine Inner Mongolia (Tongliao) First Mongolian Medicine Industry Expo. – Tongliao, 2015. – P. 362-366.
4. Разуваева, Я.Г. Фитотерапия тревожных расстройств / Я.Г. Разуваева, Д.В. Харжеев, Д.Э. Гармаев // **Вестник Бурятского государственного университета**. Серия медицина, фармация. – 2015. – № 12. – С. 91-95.
5. Kharzheev, D.V. The influence of the *Schizonepeta multifida* on cognitive function in white rats / D.V. Kharzheev, Ya.G. Razuvaeva // Сб. тез. II Байкальского международного симпозиума “Традиционная медицина и реабилитация». – Улан-Удэ, 2016. – С. 84-85.
6. Kharzheev, D.V. The influence of the *Schizonepeta multifida* dry extract on conditioned passive avoidance reflex formation in white rats / D.V. Kharzheev, Ya.G. Razuvaeva // Abstracts of International conference “Research – Innovation 2017”. – Ulaanbaatar, 2017. – P. 54.
7. Харжеев, Д.В. Антидепрессивное действие экстракта сухого *Schizonepeta multifida* / Д.В. Харжеев, Я.Г. Разуваева // Сборник трудов пятой научно-практической конференции аспирантов и молодых учёных «Молодые учёные и фармация XXI века». – М., 2017. – С. 152- 154.
8. Разуваева, Я.Г. Структурные изменения в головном мозге при стрессе Жуве и их фитокоррекция / Я.Г. Разуваева, Д.В. Харжеев, Д.Н. Оленников // **Морфология**. – 2018. – Т. 158, № 3. – С. 229.
9. Разуваева, Я.Г. Стресс-протективное и антиоксидантное действие экстракта сухого *Schizonepeta multifida* (L.) Вrig. / Я.Г. Разуваева, Д.В. Харжеев, А.А. Торопова, Д.Н. Оленников // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии**. – 2018. – № 21(7). – P. 5–10.

#### Список сокращений

АКТГ – адренокортикотропный гормон; АТФ – аденозинтрифосфат; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; ВЭ – валерианы экстракт; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; ДА – дофамин; МДА – малоновый диальдегид; НА – норадреналин; ПВК – пировиноградная кислота; ПКЛ – приподнятый крестообразный лабиринт; ПОЛ – перекисное окисление липидов; СОД – супероксиддисмутаза; УРАИ – условный рефлекс активного избегания; УРПИ – условный рефлекс пассивного избегания; ХКС – хронический комбинированный стресс; ЦНС – центральная нервная система; GSH – восстановленный глутатион.