

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
"ИНСТИТУТ ОБЩЕЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БИОЛОГИИ"
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК



На правах рукописи

Харжеев Дмитрий Викторович

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

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор биологических наук
Разуваева Янина Геннадьевна

Улан-Удэ – 2018

Оглавление

	Введение.....	4
ГЛАВА 1	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1	Современные аспекты патогенеза тревожно-депрессивных расстройств.....	10
1.2	Фармакотерапия тревожно-депрессивных расстройств.....	14
1.3	Фитотерапия тревожных и депрессивных расстройств.....	20
1.4	Данные литературы о <i>Schizonepeta multifida</i> (L.) Briq.....	27
ГЛАВА 2	МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
2.1	Характеристика объектов исследования.....	31
2.2	Экспериментальные животные и модельные системы.....	32
2.3	Модели патологических состояний.....	33
2.4	Методы исследования острой токсичности, фармакологической активности, фармакотерапевтической эффективности и механизмов действия.....	34
ГЛАВА 3	ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАКТА СУХОГО <i>SCHIZONEPETA MULTIFIDA</i> НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	40
3.1	Определение острой токсичности экстракта сухого <i>Schizonepeta multifida</i>	40
3.2	Влияние экстракта сухого <i>Schizonepeta multifida</i> на поведенческие показатели белых крыс в тесте «открытое поле».....	41
3.3	Влияние экстракта сухого <i>Schizonepeta multifida</i> на поведение белых крыс в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт».....	44
3.4	Влияние экстракта сухого <i>Schizonepeta multifida</i> на поведение белых крыс в тесте «светлая/темная камера».....	47
3.5	Влияние экстракта сухого <i>Schizonepeta multifida</i> на поведение белых крыс в тесте «конфликтная ситуация по Vogel».....	48
3.6	Влияние экстракта сухого <i>Schizonepeta multifida</i> на поведение белых крыс в тесте «гипофагия».....	50
3.7	Исследование антидепрессивного действия экстракта сухого <i>Schizonepeta multifida</i> в тесте «поведенческого отчаяния по Porsolt».....	51
3.8	Исследование антидепрессивного действия экстракта сухого <i>Schizonepeta multifida</i> в тесте «подвешивание за хвост».....	53
3.9	Исследование седативного действия экстракта сухого <i>Schizonepeta multifida</i>	54
3.10	Влияние экстракта сухого <i>Schizonepeta multifida</i> на выработку условной реакции пассивного избегания у белых крыс.....	56
3.11	Влияние экстракта сухого <i>Schizonepeta multifida</i> на выработ-	

	ку условной реакции активного избегания у белых крыс.....	59
3.12	Противосудорожное действие экстракта сухого <i>Schizonepeta multifida</i> на фоне тиосемикарбазидовых судорог у белых крыс.....	59
3.13	Влияние эфирного масла, лютеолин-7-глюкозида и урсоловой кислоты, полученных из надземной части <i>Schizonepeta multifida</i> , на поведенческие показатели белых крыс в тесте «открытое поле»	61
3.14	Влияние эфирного масла, лютеолин-7-глюкозида и урсоловой кислоты, полученных из надземной части <i>Schizonepeta multifida</i> , на поведение белых крыс в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт».....	63
ГЛАВА 4	ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТА СУХОГО <i>SCHIZONEPETA MULTIFIDA</i> ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ.....	66
4.1	Фармакотерапевтическая эффективность экстракта сухого <i>Schizonepeta multifida</i> при длительной депривации сна (стресс Жуве).....	66
4.2	Фармакотерапевтическая эффективность экстракта сухого <i>Schizonepeta multifida</i> при хроническом комбинированном стрессе, вызванном сочетанием разномодальных стрессоров.....	78
ГЛАВА 5	К МЕХАНИЗМУ НЕЙРОПОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ЭКСТРАКТА СУХОГО <i>SCHIZONEPETA MULTIFIDA</i>	87
5.1	Изучение мембраностабилизирующего действия экстракта сухого <i>Schizonepeta multifida</i>	87
5.2	Изучение антигипоксического действия экстракта сухого <i>Schizonepeta multifida</i>	88
5.3	Стресс-протективное действие экстракта сухого <i>Schizonepeta multifida</i> при остром иммобилизационном стрессе у белых крыс.....	90
5.4	Исследование влияния экстракта сухого <i>Schizonepeta multifida</i> на ГАМК-ергическую систему.....	94
ГЛАВА 6	ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	96
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	104
	ВЫВОДЫ	106
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	107
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	133

ВВЕДЕНИЕ

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 [3, 10, 48, 63, 106, 142]. По данным крупных эпидемиологических исследований, в течение жизни у 33,7% населения планеты наблюдаются тревожные расстройства [106], при этом частота коморбидности депрессии и тревожно-фобических расстройств в популяции независимо от возраста достигает высоких показателей и составляет 60,2% [74]. 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 [223].

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.) [87, 118, 188, 210]. Использование данных препаратов зачастую бывает ограничено развитием нежелательных побочных эффектов, таких как сонливость, спутанность сознания, привыкание и т.д. [7, 89, 99, 128, 169]. 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 [2, 40, 169, 172, 206]. Так, в терапии заболеваний нервной системы десятилетиями используются такие растения как валериана лекарственная, пассифлора инкарнатная, ме-

лисса лекарственная, зверобой продырявленный, хмель обыкновенный, пустырник сердечный и др. [8, 9, 29, 39, 172]. 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 клиническими исследованиями [9, 39, 40, 100, 141, 168, 194]. По данным литературы [109, 138, 187], 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. [36, 52, 54]. В связи с вышеизложенным актуальным является исследование влияния *S. multifida* на функциональное состояние ЦНС и оценка ее 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 оценка его фармакотерапевтической эффективности 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. Определено, 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, инги-

бировать 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 фармакотера-

пептическую эффективность на фоне длительной депривации сна и хронического 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 фармация 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.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные аспекты патогенеза тревожно-депрессивных расстройств

Тревога – это сложное прогрессирующее поведенческое и физиологическое изменение организма, которое в конечном итоге приводит к широкому разнообразию расстройств центральной нервной системы (ЦНС).

В состоянии тревоги человек испытывает эмоциональное состояние, неприятное по своей природе, связанное с беспокойством, дискомфортом, страхом о какой-то определенной или неопределенной будущей угрозе. Некоторая степень беспокойства является частью нормальной жизни человека и может служить универсальным механизмом для повышения его бдительности. При этом если симптомы беспокойства часты и сохраняются в тяжелой форме, являются причиной стресса/страдания, заметно ухудшают работу, то в данном случае тревожное состояние переходит в патологический процесс и должно подвергаться медикаментозному лечению [160, 206].

В основе развития тревоги лежат как индивидуальные генетические факторы, так и внешние воздействия, такие как питание, курение, алкоголь, социально-экономический статус, условия окружающей среды и т.д. [160, 162]. Одним из наиболее важных факторов, ответственных за развитие и сохранение тревожного расстройства у людей, является хронический социальный, психологический и эмоциональный стресс, с которым человек сталкивается на протяжении всей жизни [43]. Влияние стресса на развитие психопатологии в последние десятилетия было тщательно исследовано и доказано в доклинических исследованиях на животных [113].

Данные эпидемиологических исследований показывают, что средние популяционные показатели тревожных расстройств составляют 9,7-17,2% в течение 1 года и 19,3–24,9% на протяжении жизни [26, 106]. Тревожными расстройствами страдают 14% населения Европы – около 65 млн. человек [212]. В то же время, если учитывать частые рецидивы тревожных расстройств, склонность к хронизации, субсиндромальные формы тревоги, ко-

торые требуют терапии по причине высокой вероятности прогрессирования с развитием клинически завершенных невротических расстройств и неблагоприятным влиянием на адаптацию и качество жизни человека, данный показатель значительно возрастает [25]. Вместе с тем при некоторых соматических заболеваниях (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, вирусные и хронические гепатиты и др.) частота тревожных расстройств поднимается до максимального уровня 48–90% [27, 49, 58, 93, 106]. По данным литературы, в выборке больных дерматологической клиники распространенность синдромально завершенных психических расстройств составляет 45,5%; в 42,1% случаев диагностируются психические нарушения субклинического уровня [64, 136]. При этом наличие патологической тревоги в большинстве случаев негативно влияет на течение и прогноз соматических заболеваний [95]. Также заслуживает внимания тот факт, что высокая распространенность и клиническая гетерогенность тревожных состояний, высокая частота и многообразие сопутствующих тревоге соматизированных расстройств, дублирующих симптомы соматической патологии с формированием, так называемых психопатологических и соматически обусловленных симптомов, ощутимо снижают качество жизни пациентов [182, 215].

Тревожные расстройства в медицинской практике представлены многообразным списком психопатологических состояний, отражающим как клиническую гетерогенность тревожных симптомокомплексов, так и взаимообусловленность тревоги и соматической патологии [26, 179, 224].

Тревога в структуре заболеваемости представлена различными клиническими формами [26, 179, 224]:

- паническое расстройство,
- фобии,
- посттравматическое стресс-расстройство,
- обсессивно-компульсивное расстройство,
- генерализованное тревожное расстройство (ГТР).

В ряду психических расстройств, реализующихся в соматопсихической сфере, особо выделяются соматизированные формы тревоги в рамках ГТР и панических атак [26]. Приблизительно 90% людей с ГТР имеют, по меньшей мере, одно коморбидное состояние. Так, ГТР плотно связано со злоупотреблением психоактивными веществами. Пристрастие к психоактивным веществам уменьшает вероятность выздоровления и увеличивает риск обострения ГТР [184].

Клинические проявления соматизированной тревоги представлены целым рядом проявлений, например, ощущениями в теле, парестезиями, которые могут варьировать от незначительных, что не приводит к обращению к врачу (гипотермия конечностей, гипергидроз, неприятные покалывания и др.), до выраженных ярких болевых проявлений. Вероятны проявления в виде непостоянных, меняющих локализацию функциональных нарушений в работе внутренних органов [111, 155]. Кроме того, тревожные расстройства играют ведущую роль в манифестации и динамике ряда органических неврозов – сочетанных психопатологических/соматических расстройств, формирующихся на соматически измененной почве [27, 75]. Например, лица, испытывающие боль в грудной клетке, с широким спектром других кардиореспираторных симптомов, включая ощущения стягивания в грудной клетке, учащенное сердцебиение, боль в конечностях, одышку, удушье. Поскольку эти физические симптомы имитируют сердечные проблемы, многие люди считают, что они испытывают стенокардию или сердечный приступ [119]. Физические ощущения также могут сопровождаться страхами и мыслями о смерти [96]. Кроме кардионевроза среди органических неврозов выделяют: синдром гипервентиляции, ахалазию (кардиоспазм), синдром «раздраженного» желудка, «раздраженной» или «возбудимой» толстой кишки, «раздраженного» мочевого пузыря. Некоторые клиницисты относят к этой группе фибромиалгию и синдром хронической усталости [11, 67, 73].

Патофизиология тревоги до конца не ясна и ее еще предстоит установить. Однако имеющиеся данные свидетельствуют о том, что в основе тре-

возможных расстройств лежат нейробиологические аномалии норадренергической, серотонинергической, ГАМК-ергической и глутаматергической передач [30, 191].

Важной социально значимой проблемой в современной структуре заболеваемости населения является депрессия (от лат. *deprimo* – «давить», «подавить») – психическое расстройство, основными признаками которого являются сниженное настроение и снижение или утрата способности получать удовольствие (ангедония).

По данным ВОЗ, общая распространенность депрессивных расстройств составляет в среднем 5% населения, среди пациентов общей практики – 33%, риск заболевания в течение жизни – более 20%. Каждой четвертое обращение пациентов к врачам общей практики связано с депрессиями, при этом только в 10-30% случаев депрессивные расстройства распознаются как таковые [34]. При оценке суммарного рейтинга депрессии в отдельных возрастных группах отмечается не только весомое увеличение общего количества пациентов, но и значительное «омоложение» данного заболевания. Известно также, что вероятность заболеть депрессией в течение жизни возрастает более чем в 2,0 раза и достигает 14,4-17,3%. При этом оказывается, что выздоровление или наступление стойкой ремиссии отмечается лишь у 33% больных, в то время как у 55% депрессия рецидивирует, а еще у 12% – продолжается годами и даже десятилетиями [142]. В настоящее время во всем мире депрессивные состояния приобретают угрожающие масштабы, и по прогнозам ВОЗ могут подняться до второй по распространенности патологии после сердечно-сосудистых заболеваний, что приведет к значительным социально-экономическим потерям [142, 191].

В последние десятилетия патогенез депрессии был сфокусирован на мономинах, снижении их продукции или дисфункции системы вторичных мессенджеров [98, 107]. Особое внимание в патогенезе депрессии уделено роли нейроэндокринологических нарушений, таких как избыток кортизола, а также цитокинов, изменениям ГАМК-ергической и/или глутаматергической

передачи, нарушенной эндогенной опиоидной функции и аномальному циркадному ритму [108, 164, 191].

Таким образом, тревога и депрессия являются двумя наиболее распространенными расстройствами ЦНС, которые способствуют возникновению других психологических и соматических расстройств. При этом достаточно распространенным является одновременное возникновение депрессии и тревоги. Так, от 60 до 90% людей с депрессией также имеют симптомы тревоги [126]. Из-за высокого уровня коморбидности, с неразрывностью связи между симптомами этих расстройств, их очень сложно дифференцировать, что осложняет лечение депрессивных расстройств [137, 157, 161, 214]. У таких пациентов сильнее страдает качество жизни и трудоспособность, и они более устойчивы к стандартному лечению антидепрессантами [223].

1.2 Фармакотерапия тревожно-депрессивных расстройств

До середины XX века для лечения страха, депрессии и бессонницы врачи были вынуждены использовать достаточно несовершенные и даже опасные, с современных позиций, такие лекарственные препараты как хлоралгидрат, резерпин, барбитураты, бромиды. Даже на фоне традиционно используемых значительной частью населения алкоголя и опиатов в лечении психических расстройств, данные лекарственные препараты были далеки от совершенства. После появления в начале 1950-х годов хлорпромазина - центрального миорелаксанта с транквилизирующим действием, в 1955 г мепробамата, а позже – гидроксизина, триметозина и некоторых других препаратов, показавших возможность достаточно избирательно воздействовать на нарушенные психические процессы, «социальный заказ» на создание эффективных и безопасных транквилизаторов приобрел высокую актуальность [35].

Фармакотерапевтическими эффектами бензодиазепиновых транквилизаторов (БТ) являются: анксиолитический (устраняющий чувство тревоги, страха, беспокойства, волнения), седативный (связанный с общим угнетением ЦНС), противосудорожный (позволяющий купировать эпилептические припадки), снотворный (гипнотический) и миорелаксирующий. Такие свойства бензодиазепинов дали возможность применять их не только в психиатрии, но и в соматической практике, и позволяют им занимать лидирующее положение по широте применения среди лекарственных средств группы анксиолитиков [87, 210].

На сегодня принято считать, что основным механизмом противотревожного действия бензодиазепиновых транквилизаторов является их взаимодействие со специфическими бензодиазепиновыми рецепторами, которые имеются в составе постсинаптического ГАМК_A-рецепторного комплекса, расположенного преимущественно в восходящей активирующей ретикулярной формации ствола мозга, лимбической системе мозга, гипоталамусе, таламусе и вставочных нейронах боковых рогов спинного мозга. Бензодиазепины увеличивают чувствительность ГАМК-рецепторов к медиатору, что приводит к повышению частоты открытия в цитоплазматической мембране нейронов каналов для входящих токов ионов хлора, вследствие чего усиливается тормозное влияние ГАМК и угнетаются межнейронные передачи в отделах ЦНС [1, 89].

На сегодняшний день известно множество подтипов ГАМК-ергических рецепторов. ГАМК_A-рецептор состоит из α , β , γ и δ -субъединиц, причем каждая из этих субъединиц имеет несколько разновидностей. Бензодиазепиновые транквилизаторы (БТ) взаимодействуют только с теми рецепторами, которые содержат δ -субъединицу и являются их полными агонистами. Несмотря на участие других механизмов в патогенезе тревоги, влияние на ГАМК-ергическую систему остается незаменимым способом быстрого контроля тревожной симптоматики. Фактически БТ усиливают тормозное влияние ГАМК-ергических вставочных нейронов на возбуждающие амигдаллярные

нейроны и препятствуют выбросу глутамата. Стоит отметить, что аналогичное опосредованное действие на ГАМК-ергические вставочные нейроны оказывают селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) путем стимуляции серотониновых рецепторов, расположенных на этих нейронах [41, 181].

Одним из важнейших психофармакологических параметров, определяющих клиническое показание к применению БТ, служит период его полувыведения из организма. По периоду полувыведения БТ делятся на короткие (до 5 ч), средние (5-24 ч) и длительные (более 24 ч). Бензодиазепины с быстрым временем создания максимальной концентрации в плазме крови и коротким периодом полувыведения, как правило, эффективны для кратковременного купирования острых состояний, а БТ с длительным периодом выведения успешно применяются при стойких формах тревоги (например, ГТР). В связи с этим каждый БТ имеет свой индивидуальный клинический профиль, что определяет показания к его применению [41, 210]. По числу препаратов лидируют производные бензодиазепина, среди которых выделяют препараты длительного действия (например, диазепам, феназепам, циназепам, нитразепам, флунитразепам), средней длительности действия (хлордиазепоксид, лоразепам, нозепам, алпразолам и др.) и короткого действия (мидазолам, триазолам). К производным дифенилметана относится бенактизин (амизил), к производным 3-метоксибензойной кислоты – триоксазин, к эфирам замещенного пропандиола – мепробамат, к производным хинуклидина – оксилидин, к производным азаспиродекандиона – буспирон [38, 210].

Традиционно выделяют так называемые «дневные транквилизаторы», у которых преобладает собственно анксиолитическое действие и минимально выражены седативный, снотворный и миорелаксантный эффекты – мезапам (рудотель), триоксазин, тофизопам (грандаксин); анксиолитическое действие преобладает и у гидазепама, тофизопама, дикалий хлоразепата (транксена). Эти препараты можно назначать амбулаторно в дневное время [76].

Подобный подход к классификации, однако, не учитывает механизм действия транквилизаторов, который особенно важен как для понимания фармакодинамики и сущности побочного действия, так и для определения основных направлений разработки нового поколения препаратов. Прогрессивные классификации анксиолитиков на основе механизма действия начинают появляться не только в научных публикациях [90], но и в последних изданиях учебной литературы по фармакологии. В частности, проф. Д.А. Харкевич (2015) классифицирует важнейшие транквилизаторы на: агонисты бензодиазепиновых рецепторов (диазепам, феназепам и др.), агонисты серотониновых рецепторов (буспирон) и препараты разного типа действия (амизил и др.). Среди последних обращает внимание группа лекарственных средств, являющихся мембранными модуляторами ГАМК_A-бензодиазепинового рецепторного комплекса (афобазол, ладастен, тофизопам) [38, 188].

На фоне приема транквилизаторов могут возникнуть головокружение, дизартрия, нистагм и атаксия [28]. Многими исследователями зарегистрированы ослабление внимания, координации, снижение скорости сенсомоторной деятельности, развитие амнезий; психологические расстройства проявляются в виде апатии, усталости и сонливости (особенно в первую неделю приема препаратов) [7, 99]. При приеме анксиолитиков бензодиазепинового ряда возможны парадоксальные реакции (острое возбуждение, тревога, галлюцинации, кошмарные сновидения, приступы ярости, неадекватное поведение), чаще проявляющиеся у детей, больных преклонного возраста, больных с психическими девиациями. После приема некоторых транквилизаторов, преимущественно длительного действия, возможен синдром последействия (мышечная слабость, снижение работоспособности и др.) [28, 89].

В целом, выделяет следующие основные побочные эффекты, встречающиеся при использовании транквилизаторов:

- гиперседация — дозозависимая дневная сонливость, снижение уровня бодрствования, нарушение координации внимания, забывчивость и др.;

- миорелаксация — расслабление скелетной мускулатуры, проявляющееся общей слабостью, слабостью в отдельных группах мышц;
- «поведенческая токсичность» — легкое нарушение когнитивных функций и психомоторных навыков, проявляющееся даже в малых дозах и выявляемое при нейропсихологическом тестировании;
- «парадоксальные» реакции — усиление агрессивности и ажитации (возбужденное состояние), нарушения сна, обычно проходящие самопроизвольно или после снижения дозы;
- психическая и физическая зависимость, возникающая при длительном применении (6-12 месяцев непрерывно), проявления которой напоминают невротическую тревогу [99].

В связи с возможностью развития привыкания и появлением лекарственной зависимости Согласительная комиссия ВОЗ (1996) не рекомендует применять препараты бензодиазепинового ряда непрерывно более 2-3 недель [89].

Важно отметить, что значительное количество лекарственных препаратов из разных фармакологических групп способно проявлять противотревожные (собственно транквилизирующие) свойства. В частности, анксиолитическое действие присуще некоторым антидепрессантам – препаратам, оказывающим в целом стимулирующее влияние на психические процессы. Большой объем литературы демонстрирует кратковременную эффективность СИОЗС в терапии тревожных расстройств [115]. В то же время такой классический транквилизатор, как диазепам, обладает антидепрессивным эффектом [76, 210]. Перекрывающиеся спектры фармакологической активности лекарственных препаратов разных фармакологических групп свидетельствуют о полимодальности психотропных эффектов, о сложности молекулярных механизмов различных нарушений психики, происходящих с участием многих нейромедиаторов, и общности некоторых нейрохимических и нейрофизиологических звеньев этих нарушений [76, 210].

В структуре растущего числа депрессивных расстройств в настоящее время применяются синтетические антидепрессанты [47, 118]. Для синтетических антидепрессантов разных групп, отличающихся по химической структуре, характерна различная степень селективного сродства к мембранным транспортерам моноаминов – норадреналина, серотонина, дофамина, а также к отдельным рецепторам [77].

Серотонинергические антидепрессанты (СИОЗС) к настоящему времени достаточно полно изучены как в экспериментальных условиях, так и в клинике. Характерное для этих веществ высокоизбирательное угнетение обратного захвата серотонина принято рассматривать как один из ведущих компонентов механизма антидепрессивного эффекта. Показано, что при хроническом, но не однократном введении антидепрессантов группы СИОЗС наблюдается повышение внеклеточной концентрации серотонина в диализатах фронтальной коры головного мозга крыс, что согласуется с представлением об усилении центральной серотонинергической передачи по нейронам. Способность угнетать обратный захват серотонина проявляется не только в опытах *in vitro*, но и *in vivo*. В свою очередь, СИОЗС, избирательно ингибируют захват норадреналина и серотонина приблизительно в одном диапазоне концентраций и не оказывают существенного влияния на другие нейромедиаторные системы. Представителями этой группы являются венлафаксин и милнаципран, показавшие антидепрессивный эффект при клинических испытаниях [77, 118].

Применение синтетических антидепрессантов сопряжено с рядом объективных и субъективных трудностей. Так, несмотря на появление современных антидепрессантов нового поколения, актуальной остается проблема широкого спектра побочных эффектов на фоне их применения: головокружение, головная боль, задержка мочеиспускания, запоры, утомляемость, сухость во рту, нечёткое зрение, кожные сыпи, ортостатическая гипотония, тахикардия, отёки, увеличение массы тела [99], гепатотоксическое действие [139] и др. В ряде случаев отмечаются явления зависимости от приема синте-

тических антидепрессантов, либо привыкание к ним [128]. Значительным препятствием к применению синтетических антидепрессантов являются такие факторы, как возраст пациентов, их общесоматическая отягощенность, наличие ряда сопутствующих заболеваний, а также нередко встречающаяся индивидуальная непереносимость [99]. Значимым фактором является исключение или ограничение вождения автотранспортных средств, выполнение ряда профессиональных обязанностей при применении большинства антидепрессантов. При этом высокая стоимость новых антидепрессантов делает их малодоступными для значительной части населения [47].

Все это обуславливает необходимость поиска и разработки новых подходов к лечению тревожных и депрессивных. Особое внимание в лечении психических расстройств ЦНС заслуживают лекарственные средства растительного происхождения, обладающие широким спектром фармакологической активности на фоне минимальных побочных эффектов [2, 206].

1.3. Фитотерапия тревожных и депрессивных расстройств

В настоящее время, несмотря на то, что промышленная революция и развитие органической химии способствовали тому, что при фармакотерапии различных заболеваний врачи отдают предпочтение назначению синтетических препаратов, интерес к лекарственным растениям не исчез, и с каждым годом увеличивается; при этом он варьирует в зависимости от этнологического, медицинского и исторического фона каждой страны. В течение последнего десятилетия во многих развитых странах повышается интерес к традиционным и альтернативным системам медицины, отмечается рост международной торговли лекарственными средствами растительного происхождения [156, 220]. По данным ВОЗ, 80% населения, живущего в сельских районах, в качестве первой линии оказания медицинской помощи использует лекарственные растения [206].

Многие виды растений обладают тропностью к ЦНС; фактически они охватывают весь спектр психотропной активности, такой как психоаналептические, психолептические и психодислептические эффекты [157, 198]. Лекарственные средства растительного происхождения, которые обладают анксиолитическими свойствами, как правило, оказывают влияние на деятельность ЦНС либо посредством прямого связывания рецептора ГАМК, влияния на ионные каналы, либо посредством модуляции клеточной мембраны, ГАМК-трансаминазы или путем ингибирования декарбоксилазы глутаминовой кислоты. Последующая усиленная нейротрансляция ГАМК оказывает тормозящее действие на стимулирующие пути, что в конечном итоге обеспечивает успокаивающий эффект [53, 116, 163, 188].

В Государственном реестре лекарственных средств на 2018 г в рубрике «седативные средства растительного происхождения» зарегистрированы препараты: валерианы, пустырника, пиона уклоняющегося, Melissa, пассифлоры в различных лекарственных формах [16]. Препараты на основе зверобоя продырявленного широко представлены на фармацевтическом рынке в форме капсул «Негрустин», «Деприм», «Алора» и др. [51].

Среди комплексных растительных препаратов с анксиолитической активностью на современном отечественном рынке представлены препараты: «Ново-пассит», «Фито-НовоСед» и «Симпатил» [16, 24]. В состав данных растительных композиций входят: валериана лекарственная, Melissa лекарственная, душица обыкновенная и др.

Особый интерес представляет род валериана, включающий более 200 видов, которые с давних времен широко применялись в народной медицине разных стран, изначально в качестве спазмолитического средства, а в последнее время как седативное лекарство [9, 141]. Установлено, что валериановые экстракты, а также валериановая кислота, входящая в их состав, активируют аденозиновые рецепторы и потенцирует ГАМК-ергическую передачу через ГАМК_A рецепторы [108]. Известен функциональный синергизм ГАМК с холинергической системой, а именно опосредуемая через ГАМК-

содержащие интернейроны в подкорковых ядрах активация биосинтеза ацетилхолина существенно влияет на клинические эффекты ГАМК-содержащих препаратов [9].

С давних времен в традиционных медицинских системах при нарушениях сна и тревожных расстройствах активно используется пассифлора инкарнатная [94]. Анксиолитическое действие пассифлоры инкарнатной было доказано как экспериментальными, так и клиническими исследованиями [100]. Химический состав пассифлоры широко разнообразен и включает аминокислоты [102, 103], различные β -карболиновые алкалоиды и флавоноиды [114]. Доказано, что флавоноид хризин является лигандом бензодиазиновых рецепторов [131], однако их сродство обладает достаточно низкой аффинностью [114].

В качестве спазмолитического средства широко используются цветы ромашки аптечной. В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании было обнаружено, что экстракт ромашки, уменьшает симптомы тревоги у пациентов с диагнозом ГТР [97]. Установлено, что флавоноиды, содержащиеся в ромашке, действуют на ГАМК-ергическую систему, а экстракт ромашки ингибирует декарбоксилазу глутаминовой кислоты и трансаминазу ГАМК; однако ингибирование декарбоксилазы глутаминовой кислоты происходит более выражено, чем ингибирование трансаминазы ГАМК, что указывает на то, что может происходить и возбуждение ЦНС [102].

Гальфимия сизая известна своими лечебными свойствами еще с шестнадцатого столетия. Данное растение показано для лечения «нервного возбуждения» и считается успокоительным в мексиканской народной медицине [144]. Анксиолитический эффект гальфимии сизой подтвержден экспериментальными и клиническими исследованиями [147]. Из растения выделены три терпены – гальфимин А и гальфимин В, проявляющие в эксперименте выраженную анксиолитическую активность [209]. Показано, что гальфимин В взаимодействует с серотонинергическими нейронами в дорсальном гиппо-

кампе крыс. Это происходит за счет учащения раздражения нейронов, приводящего к активации рецепторов 5НТ [153].

Шлемник байкальский – многолетнее травянистое растение семейства Яснотковых, встречается в Восточном Забайкалье, среднем Приамурье и юго-западном Приморье [81]. В эксперименте этанольный, этилацетатный и метанольный экстракты шлемника байкальского, а также флавоноиды обладают нейропротективными свойствами [168]. Этанольный экстракт растения, флавоноиды и ороксиллин А оказывают ноотропное, экстракт надземной части и вагонин – анксиолитическое действия [150, 152]. Данное растение входит в состав комплексных фитопрепаратов с анксиолитической активностью [32, 61, 81].

В Европейской медицине широко используется надземная часть шлемника бокоцветного [165]. По данным литературы, среди широкого спектра биологически активных веществ, основным составляющим, обладающим анксиолитическим действием, являются флавоны: байкалеин, байкалин и вагонин [130, 158, 173, 202]. Было доказано, что гликозиды флавонов связываются с рецептором 5-НТ [221], а также, что вагонин взаимодействует с бензодиапиновыми рецепторами в системе ГАМК для оказания анксиолитического эффекта [150]. Байкалеин был определен как лиганд бензодиазепинового рецептора (со слабой аффинностью) и продемонстрировал седативное и анксиолитическое действие, которое осуществляется через ГАМК_A-небензодиазепиновые участки [118].

Перец опьяняющий, или кава-кава – растение семейства Перечные. Несмотря на наличие убедительных экспериментальных и клинических доказательств эффективности кавы в лечении тревоги [185], с 2002 г препараты кавы изъяты с Фармрынка многих Европейских стран из-за выявленной гепатотоксичности [122]. Предполагается, что фармакодинамический анксиолитический механизм связан с липофильными составляющими кавы, известными как кавалактоны [111]. Предполагают различные механизмы действия кавалактонов: блокада натриевых каналов, снижение выделения возбуждающего

нейротрансмиттера связанного с блокадой кальциевых каналов, плотного связывания с ГАМК_A-рецепторами, обратимого ингибирования моноаминоксидазы В и уменьшения обратного захвата норадреналина и дофамина [159]. Для доказательства эффективности был проведен Кокрановский обзор из 11 рандомизированных клинических исследований с использованием монопрепаратов кавы (60-280 мг кавалактонов) при тревожных состояниях [185]. Результаты клинических исследований показали выраженную анксиолитическую активность кавы по сравнению с плацебо во всех исследованиях, кроме одного. Метаанализ семи плацебо-контролируемых исследований с использованием шкалы тревоги Гамильтона обнаружил значительное снижение тревожности с выраженным клиническим эффектом [213].

Соплодия хмеля обыкновенного обладают анксиолитической, антидепрессивной, антиагрессивной, противосудорожной и седативной активностью. В реализации нейропротективного действия экстракта хмеля обыкновенного установлено участие ГАМК-ергической системы, а также антигипоксическая и антиоксидантная активность изучаемого средства, обусловленные широким спектром биологически активных веществ: а- и р-кислот, халконов (ксантогумол, изоксантогумол, дезметилк-сантогумол), флавонов, процианидинов и других соединений [29, 59].

Астрагал монгольский оказывает анксиолитическое, антидепрессивное и антиамнестическое действие. Экстракт растений повышает активность животных в тесте вынужденного плавания и устраняет амнестический эффект максимального электрошока [50].

Серпуха васильковая оказывает выраженное стресс-протективное действие при иммобилизационном и эмоциональном стрессах, повышает устойчивость организма к действию интенсивных физических нагрузок к кислороддефицитным состояниям различного генеза, усиливает ориентировочно-исследовательскую активность животных, оказывает анксиолитическое и ноотропное действия [68].

Экстракты надземной и подземной частей левзеи одноцветковой проявляют также психотропное действие, повышая ориентировочно-исследовательское поведение, уменьшая выраженность тревожности и эмоциональности животных в незнакомых условиях, а также ускоряя скорость выработки условных рефлексов [78].

По данным М. Rabhani [187], выраженное анксиолитическое влияние проявляет котовник персидский, увеличивая время нахождения животных в открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта и количество наказуемых взятий воды.

Большое количество экспериментальных работ показало, что анксиолитический эффект лекарственных растений, применяющихся в традиционной медицине, обусловлен содержанием в них флавоноидов, для которых также характерен противотревожный и антидепрессивный эффект [169, 195, 222]. Например, в поведенческих тестах на грызунах флавоноиды – хризин и апигенин, полученные из лекарственных растений, показали анксиолитический эффект [171, 192]. По данным других авторов [101], апигенин обладает седативным, а не анксиолитическим эффектом. Способность модулировать двигательную активность животных в поведенческих тестах характерна для лютеолина [189]. Доказано, что в основе биологической активности данных соединений лежит их способность стимулировать ГАМК-ергическую систему [101, 189, 192].

Антидепрессивный механизм действия лекарственных трав в большинстве случаев не так однозначен, как синтетических препаратов, обладающих множеством биологических эффектов на обратный захват биогенных аминов. Некоторые лекарственные растения с антидепрессивной активностью, такие как зверобой продырявленный, родиола розовая, шафран посевной дают многообещающие результаты в лечении депрессии с помощью известных психофармакологических действий, таких как ингибирование обратного захвата норадреналина, серотонина и дофамина, ингибирование моноаминок-

сидазы. Другие предлагаемые эффекты включают ГАМК-ергические, опиоидные и каннабиноидные взаимодействия [191].

Зверобой продырявленный известен в англоязычных странах как «растение святого Джона». Зверобой использовали для лечения психических заболеваний еще Гиппократ, Гален и Парацельс [39]. Экстракт зверобоя характеризуется комплексным механизмом антидепрессивного действия, что выгодно отличает его от современных синтетических антидепрессантов [84]. На сегодня доказана эффективность экстракта зверобоя при легких и среднетяжелых депрессиях [135], хорошая переносимость экстракта зверобоя пожилыми людьми и детьми [146, 149]. По эффективности зверобой не уступает широко применяемым антидепрессантам из групп СИОЗС и трициклических антидепрессантов. При этом рекомендуется соблюдать осторожность при назначении экстракта зверобоя пациентам, получающим другие препараты, в метаболизме которых принимает участие цитохром P450. Требуют дальнейшего изучения выявленное анксиолитическое действие экстракта зверобоя и его благоприятное влияние на когнитивные функции [135]. Антидепрессивный эффект обусловлен преимущественно гипериперицином и гипериперфорином. Гипериперин ингибирует оба вида моноаминоксидаз (МАО типа А и В), а гипериперфорин нарушает обратный захват серотонина, дофамина и норадреналина, а также является антагонистом 5-HT₃ и 5-HT₄ серотонинергических рецепторов. Исследования последних лет позволяют предположить, что МАО-ингибирующий эффект коммерческих препаратов зверобоя проявляется лишь при очень высоких дозах, а основной механизм их действия связан с нарушением обратного захвата медиаторов и близок к таковому у современных синтетических антидепрессантов. Зверобой угнетает также обратный захват аминomásляной кислоты и глутамина. В экспериментах на животных продемонстрированы и другие механизмы действия зверобоя, в частности, угнетение β-адренорецепторов и стимуляция 5-HT(2) рецепторов в коре лобных полушарий, что, в свою очередь, приводит к изменению концентрации медиаторов в зонах мозга, которые участвуют в развитии депрессии. Резуль-

таты недавних нейроэндокринологических исследований позволяют предположить, что зверобой принимает участие в регуляции генов, контролирующей функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [152].

В экспериментах на животных установлена более выраженная антидепрессивная и анксиолитическая активность настойки травы зверобоя пятилистого на 70% этиловом спирте по сравнению с настойкой травы зверобоя продырявленного [39].

Выраженный антидепрессивный эффект выявлен у котовника кошачьего. В экспериментах на мышах было установлено, что экстракт данного растения достоверно снижает время иммобилизации белых мышей в тесте «вынужденного плавания по *Porsolt*» [109].

По данным рандомизированного клинического плацебо-контролируемого исследования, установлен выраженный антидепрессивный эффект у котовника мятного [138].

Таким образом, в лечении тревожно-депрессивных расстройств перспективным является применение лекарственных средств растительного происхождения, сочетающих в себе перекрывающиеся спектры фармакологической активности, высокую эффективность, широкий спектр терапевтического действия за счет реализации в одном растительном средстве всех основных направлений этиопатогенетической и симптоматической терапии.

1.4 Данные литературы о *Schizonepeta multifida* (L.) Briq.

Schizonepeta multifida (L.) Briq. – схизонепета многонадрезная, рассеченнокотовник многонадрезный (семейство Lamiaceae – Яснотковые) – многолетнее травянистое растение, произрастающее на юге Сибири, в Якутии, на Дальнем Востоке, в Средней Азии и Монголии [6, 62, 85]. Наиболее часто встречается в травостое луговых степей, остепненных и лесных суходольных

лугов. Также встречается в степной зоне, в степном и подтаежном поясах горных районов Сибири [14, 46, 62].

S. multifida относится к эфиромасличным растениям [6, 104]. Количественное содержание и качественный состав эфирного масла в сырье *S. multifida* по литературным данным существенно варьируют, что можно объяснить разными климатическими условиями регионов и сроками сборки сырья. По данным литературы, содержание эфирного масла в сырье *S. multifida*, собранного в фазе цветения составляет 0,03-0,16% [80], в высушенном – 0,65% [36]. Содержание эфирного масла в соцветиях достигает до 4,6 % [19-21, 88].

В составе эфирного масла, выделенного из сырья, содержатся моно- и сесквитерпеноиды: α -пинен, β -мирцен, лимонен, (Z)- β -оцимен, цис- β -оцимен, транс- β -оцимен, терпинолен, α -терпинен, терпинеол, α -терпинеол, 1,8-цинеол, мирцен, п-цимен, аллоцимен, сабинен, сабинол, п-цимол, ментон, изоментон, пулегон, изопулегон, ментофуран, линалоол, камфора, карвон, цис-карвеол, транс-карвеол, пиперитенон, кариофиллен, оксид карриофиллена, гумулен, гермакрен D, бициклогермакрен, α -цингиберен, δ -кадинен, α -кадинол, спатуленол, β -фелландрен, дегидросильвестрен, α -копаен, β -бурбонен [15, 88, 66, 80, 170, 201, 203].

По данным хромато-масс-спектрометрии, основные компоненты эфирного масла *S. multifida*, собранного на Алтае, – лимонен (27–35%) и пулегон (42-44%) [36]. По данным китайских авторов [218, 219], в образцах *S. multifida* доминируют ментон (27%) и пулегон (41%). В эфирном масле *S. multifida*, собранном в Хакасии (Аскизский район), в качестве основных компонентов отмечены линалоол (19,5%), β -мирцен (17,6%), цис- β -оцимен (13,8%) [52, 57] лимонен и пулегон [36], в монгольских образцах – цис- β -оцимен (38,3%) [88].

По данным многочисленных работ [23, 55, 56, 203], в надземной части содержатся флавоноиды (апигенин, лютеолин, 7-О-глюкозид лютеолина, 5,7-дигидрокси - 4',6'- диметоксифлавоон, 7-О-рутинозид 3'-гидрокси - 6,8,4' -

триметоксидигидрофлавона, 7-*O*-рутинозид 5-метил-3'-гидрокси - 4',6 - диметоксидигидрофлавона), фенолкарбоновые кислоты (кофейная, хлорогеновая, неохлорогеновая) [55, 56], янтарная кислота [218], докозановая, тетракозановая кислоты [218], 3-амино- *N-N*-ацетамидобутиролактан [170], 1-октен-3-ол, 2-ундеканон [36, 88]. По данным литературы, в надземной части идентифицирован иридоид – схизонепеталактон. Тритерпеноиды представлены урсоловой и дезоксиолеаноловой кислотами [55, 56, 203, 218].

С лечебной целью в народной медицине и традиционных медицинских системах используется трава (стебли, листья, цветки) *S. multifida* [5, 46, 79]. По данным В.Г. Минаевой (1991), в народной медицине *S. multifida* применяют в виде настоев, отвара травы как болеутоляющее при головной боли, при гипертонии, как отхаркивающее, антисептическое и ранозаживляющее при ранах и опухолях. Иногда употребляют при гастроэнтеритах, болезнях крови, гинекологических заболеваниях (эндометриты, бели), при изгнании глистов, глазных болезнях.

В тибетской медицине растение используют как противопаразитарное, глистогонное, желудочное и противококлюшное средство. Бурятские ламы отвары из травы применяют как ранозаживляющее, противоглистное и инсектицидного средства [5]. В монгольской медицине цветы *S. multifida* назначают при расстройствах пищеварения, для лечения рака желудка, ран, против гельминтов (аскарид), а также кожных заболеваний, вызванных паразитами-червями [5, 86].

В исследованиях *in vivo* этанольные экстракты *S. multifida* показали среднюю активность в отношении вируса гриппа птиц (A/chicken/Kurgan/05/2005 (H5N1)) [42]. Выраженная антиоксидантная активность в отношении 2,2-дифенил-1-пикрилгидразида (DPPH) установлена у метанольного экстракта *S. multifida* [199]. Спиртовой экстракт проявляет выраженный прооксидантный эффект (интенсификация окисления адреналина экстрактом) [69, 72]. В экспериментах на животных установлено, что водный экстракт повышает неспецифическую резистентность организма к действию

неблагоприятных факторов (УФ-излучение), нормализуя маркерные показатели токсического повреждения, повышая активность каталазы и СОД в печени животных [70,71]. В эксперименте эфирное масло *S. multifida* проявляет антибактериальную и антифунгальную активность [19-22].

Экстракт *S. multifida* входит в состав препарата «Острум, таблетки для острого ума», которые применяют для восстановления когнитивного дефицита при цереброваскулярной патологии [4].

Таким образом, учитывая опыт применения *S. multifida* в народной и традиционной медицинах, а также широкий спектр биологически активных соединений, содержащихся в данном растении и обладающих выраженным психотропным влиянием, актуальным является проведение экспериментальных исследований с целью оценки влияния экстракта сухого *S. multifida* на функциональное состояние центральной нервной системы и фармакотерапевтической эффективности на фоне тревожно-депрессивных расстройств.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика объектов исследования

Объектами исследования явились сухой экстракт из надземной части *Schizonepeta multifida* (L.) Briq. и выделенные из него эфирное масло, лютеолин-7-О-глюкозид и урсоловая кислота. Данные объекты получены в лаборатории химико-фармацевтических исследований Отдела биологически активных веществ Института общей и экспериментальной биологии СО РАН ведущим научным сотрудником, доктором фармацевтических наук Д.Н. Оленниковым.

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.

В экстракте сухом *S. multifida*, было установлено присутствие шести флавоноидов – лютеолин-7-О-рутинозида, лютеолин-7-О-глюкуронида, лютеолин-7-О-глюкозида, апигенин-7-О-рутинозида, апигенин-7-О-глюкуронида, апигенин-7-О-глюкозида, и четырех фенилпропаноидов – 3-О-кофеилхинной кислоты, розмариновой кислоты, сальвианоловых кислот А и В. Также в сухом экстракте было выявлено присутствие пулегона – основного компонента эфирного масла. Все упомянутые соединения были ранее обнаружены в растительных видах рода Котовник [203].

Доминирующими компонентами экстракта сухого являются лютеолин-7-О-глюкозид (35.70-40.17 мг/г), розмариновая кислота (54.21-57.98 мг/г) и пулегон (19.63-62.23 мг/г).

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 животного. Продолжительность

введения растительного средства, а также сроки исследования варьировали в зависимости от цели и продолжительности экспериментов.

Из экстракта сухого *S. multifida* были выделены индивидуальные соединения – эфирное масло, лютеолин-7-О-глюкозид и урсоловая кислота. Данные соединения вводили животным *per os* многократно в дозах 14,2; 40,0 и 33,5 мг/кг соответственно. Такое количество индивидуальных соединений содержится в экстракте в дозе 200 мг/кг

В качестве препарата сравнения использовали валерианы экстракт – регистрационный номер ЛСР-005899/08 (Биосинтез ОАО (Россия)) в изоэффективной дозе 120 мг/кг [65].

2.2 Экспериментальные животные и модельные системы

Исследования 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).

Исследования *in vitro* по оценке мембраностабилизирующей активности проводили на суспензии эритроцитов, приготовленных из донорской крови, путем четырехкратного отмывания в физиологическом растворе и центрифугирования.

2.3 Модели патологических состояний

Стресс по Жуве. Депривацию парадоксальной фазы сна проводили в бассейне с водой. Бассейн был разделен на отдельные отсеки, в которых находились площадки диаметром 7 см, выступающие на 2 см над уровнем воды. Животных помещали на малые площадки в бассейн с водой на 72 часа, что создавало условия гиподинамии, изоляции и депривации парадоксальной фазы сна. Во время бодрствования, дремоты и медленноволнового сна у крыс сохраняется напряжение мышц, что позволяет животным удерживаться на площадках. Во время парадоксальной фазы сна мышцы расслабляются, и животные падают в воду. Данный способ позволяет достигнуть в среднем 85% депривации парадоксальной фазы сна, в то время как медленноволновый сон уменьшается лишь на 40 - 50% [29, 65, 81].

Тревожно-депрессивное состояние у животных вызывали путем комбинированного воздействия нескольких стрессующих факторов (шума, вибрации и пульсирующего яркого света) по стохастической схеме на фоне постоянных стрессоров (ограничение подвижности, колебание температуры среды). Были модифицированы методы В.Р. Мкртчян [49] и И.Н. Тюренкова [82]. Для реализации модели тревожно-депрессивного состояния у крыс использовалась камера размерами 85x75x65 см, в центре которой была установлена металлогалогенная камера мощностью 250 Вт с цветовой температурой 6500 к (кельвинов). По периферии установка была разделена на 18 индивидуальных отсеков (10x10x65см), равноудаленных от лампы и отделенных от нее стеклянными окнами. На крыше камеры была зафиксирована беспроводная колонка, воспроизводящая широкополосные шумы в диапазоне от 20 до 20000 Гц и стохастически изменяющая диапазон шумов громкостью до 130 Дб. Камера была установлена на четырех колесиках, способных перемещаться во всех направлениях горизонтальной плоскости; под камерой были установлены 2 рычага, которые смещали камеру в вертикальной плоскости. Данная установка позволяет моделировать стресс одновременно у 18 животных.

Острый иммобилизационный стресс воспроизводили путем жесткой фиксации крыс в положении на спине в течение 24 часов [29, 65].

2.4 Методы исследования острой токсичности, фармакологической активности, фармакотерапевтической эффективности и механизмов действия

Определение острой токсичности экстракта сухого *S. multifida* проводили согласно Методическим рекомендациям [65]. DL₅₀ рассчитывали с использованием общепринятого метода Спирмера-Кербера. Класс токсичности определяли по классификации К.К. Сидорова (1973) и Н. Hodge, R. Sterner (1975).

Анксиолитическое действие экстракта сухого *S. multifida* оценивали согласно Методическим указаниям по изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия фармакологических веществ [65].

«Открытое поле» представляет собой установку размером 100x100x50 см, дно которой разделено на 25 квадратов; в центральных квадратах имеются отверстия диаметром 2 см. Животных помещали в периферический квадрат установки и в течение 3 мин регистрировали: горизонтальную активность (число пересеченных периферических и центральных квадратов), вертикальную активность (число подъемов на задние лапы), норковый рефлекс (число заглядываний в норки), короткий (менее 2 с) и длинный груминг (чистка), акты дефекаций. Об общей двигательной активности судили по сумме вертикального, горизонтального компонентов и норковому рефлексу [12, 65].

Приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ) представляет собой установку, состоящую из двух открытых и двух закрытых рукавов, расположенных перпендикулярно друг другу. Животных помещали на центральную площадку ПКЛ и в течение 5 минут регистрировали количество заходов в открытые и закрытые рукава, время пребывания животных в них, а также на центральной площадке, число свешиваний, вертикальных стоек, актов короткого и длинного груминга и количество актов дефекаций [12, 65].

Метод «светлой/темной» камеры основан на естественном стремлении грызунов избегать ярко освещенных мест. В данном тесте животных помещали в ярко освещенный отсек двухкамерной «светлой/темной» установки и в течение 5 минут регистрировали число переходов между светлым и темным отсеками, а также длительность пребывания в светлом и темном отсеках [65].

«Конфликтную ситуацию *по Vogel*» создавали, сталкивая питьевую и оборонительную мотивации, путем подавления болевым электрическим раздражителем питьевого рефлекса при потреблении животными воды из чашки. Для этого животных в течение 2 суток лишали воды, не ограничивая потребление корма, на 3 суток вырабатывали навык питья воды из поилки. На 4 день крысу сажали в камеру на 3 минуты и через 10 с после начала питья каждое взятие воды наказывали электроболевым раздражением (1 мА). Регистрировали число наказуемых взятий воды животным [12,65].

Тест «гипофагия» основан на сокращении потребления пищи животным в ответ на помещение в новые незнакомые условия [12]. Животных на фоне 48-часовой пищевой депривации помещали в незнакомые условия и регистрировали: латентный период движения в установке, время начало приема пищи, количество животных, принимавших пищу, объем пищи, съеденный животным. За животным наблюдали в течение 5 минут.

Антидепрессивное действие оценивали в тестах «вынужденное плавание по *Porsolt*» и «подвешивание за хвост» [12, 65].

Тест «вынужденного плавания» основан на том, что у животного при неизбежном плавании в цилиндре с водой наблюдается неподвижная поза (иммобилизация). В этом тесте неподвижность животного интерпретируется как пассивный стресс, депрессия, т.е. как поведение отчаяния. Установка для создания «поведенческого отчаяния по *Porsolt*» представляет собой сосуд цилиндрической формы диаметром 40 см и высотой 60 см. Цилиндр заполняется водой, таким образом, чтобы животное не могло ни выбраться из сосуда, ни найти в нем опору, т. е. не касаться лапами дна; температура воды поддерживается на уровне 25 С. Основным показателем выраженности депрес-

сивноподобного состояния по данному тесту является длительность неподвижности, т. е. сумма эпизодов иммобилизации у каждого животного в течение 6 мин наблюдения.

В тесте «подвешивание за хвост» животное прикрепляется к горизонтальному стержню так, чтобы оно не касалось мордочкой поверхности лабораторного стола. В течение 6 минут регистрируют продолжительность эпизодов неподвижности.

Седативный эффект экстракта сухого *S. multifida* исследовали по продолжительности барбиталового (150 мг/кг, внутривнутрибрюшинно) и гексеналового (60 мг/кг, внутривнутрибрюшинно) сна. Определяли латентный период засыпания и длительность сна [65].

Ноотропное действие экстракта сухого *S. multifida* исследовали согласно Методическим рекомендациям по изучению ноотропного действия новых фармакологических веществ [65].

Выработка условной реакции пассивного избегания (УРПИ) является базисной моделью для оценки влияния веществ на формирование и воспроизведение памятного следа в норме и в условиях его нарушения (амнезии). Обучение животных проводили в экспериментальной камере, состоящей из двух отсеков: темного и освещенного. В начале тестирования животных помещали в светлый отсек. При переходе в темный отсек крысы получали электрокожное раздражение переменным током (20-30 мА, 1с, 50 Гц). Тестирование на воспроизведение рефлекса проводили через различные интервалы времени: 1 час, 24 часа и 7 суток. Для оценки степени обучения регистрировали количество животных с выработанным рефлексом, латентное время первого захода в темный отсек [65].

Выработку условной реакции активного избегания (УРАИ) проводили в установке, состоящей из двух отделений с электрифицированным полом. Условным раздражителем являлся звук, который предъявлялся за 6 - 10 с до безусловного раздражителя - электроболевого разряда (50-100 Гц; 20-30 В; 1 с). Чтобы не получить болевое раздражение, животное должно обучиться перебежать в другой отсек камеры во время действия условного сигнала (услов-

ный рефлекс). Переход в другой отсек в ответ на действие болевого раздражителя является безусловным. Рефлекс вырабатывался по 20 сочетаний ежедневно в течение 5 дней. Критерием выработки рефлекса считали успешное выполнение не менее 5 избеганий [65].

Противосудорожное действие экстракта сухого *S. multifida* изучали на модели тиосемикарбазидовых судорог. Судороги у животных вызывали однократным подкожным введением тиосемикарбазида в дозе 28 мг/кг [65]. Регистрировали время наступления судорог (латентный период) и длительность судорожного периода. Наблюдение за животными проводили в течение 60 минут.

Мембраностабилизирующую активность экстракта сухого *S. multifida* определяли *in vitro* по степени торможения перекисного и осмотического гемолиза эритроцитов донорской крови [33]. Инкубационная среда состояла из донорских отмытых эритроцитов и фосфатного буфера (рН=7,4). Перекисный гемолиз вызывали добавлением в инкубационную среду реактива Фентона: $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,02 мг/мл; H_2O_2 – 0,02 мг/мл (в пересчете на 100 % раствор перекиси). Компоненты, входящие в состав реактива Фентона, были использованы в минимальных концентрациях, вызывающих полный лизис 1% суспензии эритроцитов. Для получения осмотического гемолиза к суспензии эритроцитов добавляли равный объем дистиллированной воды. Степень гемолиза измеряли на 1 % суспензии отмытых человеческих эритроцитов по поглощению надосадочной жидкости фотокolorиметрическим методом при длине волны 540 нм. Гемолиз учитывали через 2 часа. Исследования проводились в трехкратной повторности. Действие экстракта сухого *S. multifida* на гемолиз оценивали по сравнению с контролем (без его добавления в инкубационную среду). Полученные результаты подвергали логарифмированию по концентрационной шкале с последующим регрессионным анализом и определением величины 50 % ингибирования гемолиза эритроцитов на фоне введения в инкубационную среду экстракта сухого *S. multifida* (мг/мл).

Антигипоксическое действие экстракта сухого *S. multifida* исследовали с использованием 3 моделей: острая нормобарическая гипоксия с гиперкап-

нией (животных помещали в гермокамеры объемом 1000 мл, где они находились до появления признаков терминальной стадии гипоксии: судороги, агональное дыхание, атония задних конечностей; острая гемическая гипоксия (натрий нитропруссид, 20 мг/кг внутрибрюшинно); острая гистотоксическая гипоксия (натрий нитрит, 200 мг/кг, внутрибрюшинно) [65]. Регистрировали продолжительность жизни животных по последнему агональному вдоху (резервное время).

Влияние экстракта сухого *S. multifida* на состояние ГАМК-ергической системы исследовали с помощью метода конфликтной ситуации по *Vogel*. С целью блокады ГАМК_A-рецептора использовали бикикуллин в дозе 1,0 мг/кг внутрибрюшинно, а для блокады хлорного канала - пикртоксин в дозе 1 мг/кг внутрибрюшинно [65].

Для оценки антистрессорной активности определяли выраженность триады Селье: гипертрофию надпочечников, инволюцию иммунокомпетентных органов и появление деструктивных повреждений в слизистой оболочке желудка. Для этого желудок разрезали по большой кривизне и подсчитывали количество деструкций, которые подразделяли на точечные кровоизлияния, эрозии и полосовидные язвы. Для каждого вида повреждений подсчитывали «Индекс Паулса» (ИП) по формуле:

$$\text{ИП} = A \times B / 100,$$

где: А – среднее количество деструкций в группе,

В – процент животных с повреждениями в группе [29, 81].

Для оценки напряжения симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы методом иммуноферментного анализа в плазме крови определяли содержание адреналина и норадреналина, кортикостерона и уровень адренкортикотропного гормона (АКТГ) на анализаторе «STAT FAX-2100» (США).

Для оценки влияния растительного средства на состояние процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли содержание малонового диальдегида (МДА) спектрофотометрически по изменению концентрации ТБК-активных продуктов в гомогенате головного мозга и в сыворотке крови

[31]; на состояние антиоксидантной системы организма – активность каталазы в гомогенате головного мозга и в сыворотке крови [37], активность супероксиддисмутазы (СОД) в плазме крови [44], а также содержание восстановленного глутатиона (GSH) в крови и в гомогенате головного мозга [200]. Количественное содержание белка определяли методом Брэдфорда.

Об энергетическом состоянии головного мозга судили по содержанию аденозинтрифосфата (АТФ), молочной (МК) и пировиноградной кислот (ПВК) [183].

Для патоморфологических исследований головной мозг животных фиксировали в 10 % водном растворе нейтрального формалина. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также крезилвиолетом по Нисслию [45]. Для определения степени повреждения структур головного мозга, проводили морфометрический анализ клеточного состава II-V слоев фронтальной коры головного мозга и гиппокампа. Во II-V слоях коры 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-критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты исследований представлены в виде средней величины (M) и средней ошибки (m).

ГЛАВА 3 ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАКТА СУХОГО *SCHIZONEPETA MULTIFIDA* НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

3.1 Определение острой токсичности экстракта сухого *Schizonepeta multifida*

Эксперименты проведены на крысах обоего пола линии *Wistar* массой 160-180 г. Каждая группа состояла из 6 животных: 3 самки и 3 самца. Животным внутривенно и внутривенно однократно вводили водный раствор экстракта сухого *S. multifida* в диапазоне доз от 1000 мг/кг до 8000 мг/кг (максимальная доза, физическое растворение которой возможно в воде). Конечный объем вводимого водного раствора экстракта сухого составлял 2 мл/100 г. Острую токсичность определяли с использованием общепринятого метода Спирмера-Кербера. За общим состоянием и поведением животных наблюдали в течение 14 суток [65]. Регистрировали следующие признаки интоксикации: общее состояние животных, поведение, двигательную активность, характер дыхательных движений, состояние шерстного и кожного покрова, окраску слизистых оболочек, потребление корма и воды, количество и консистенцию фекальных масс, частоту мочеиспускания и окраску мочи. Также регистрировали сроки развития интоксикации и гибели животных. При гибели животных в сроки наблюдения погибших животных вскрывали, проводили макроскопический осмотр слизистых оболочек желудка, кишечника, оценивали полнокровие и видимые изменения в жизненно важных органах.

Результаты исследований показали, что на фоне однократного внутривенного введения экстракта сухого *S. multifida* в диапазоне доз от 1000 мг/кг до 8000 мг/кг гибели животных не наблюдалось. У животных, получивших высокие дозы экстракта сухого (>4000 мг/кг), в первые трое суток наблюдения отмечались признаки интоксикации: гиподинамия, отказ от пищи, учащения дыхания, сгорбленная поза, неопрятный шерстяной покров. На

14 сутки наблюдения признаки интоксикации у данных животных отсутствовали.

При внутрибрюшинном однократном введении водного раствора экстракта сухого *S. multifida* в дозах выше 3000 мг/кг в первые двое суток эксперимента отмечалась 100% гибель животных. DL_{50} экстракта сухого *S. multifida* для внутрибрюшинного введения составила 1950 ± 115 мг/кг. При макроскопическом осмотре слизистых оболочек желудка и кишечника погибших животных выявляли геморрагические изъязвления, во внутренних органах отмечались гемодинамические нарушения в виде полнокровия сосудов с явлениями стаза.

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).

3.2 Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida*

на поведенческие показатели белых крыс в тесте «открытое поле»

Исследования проведены на 102 белых крысах линии *Wistar* обоего пола с исходной массой 180-200 г. Экстракт сухой *S. multifida* в дозах 50, 100, 200 и 300 мг/кг вводили внутривентрально животным соответственно I – IV опытных групп в форме водного раствора (10 мл/кг) один раз в сутки в течение 10 дней. Последнее введение фитоэкстракта осуществляли за 30 мин до тестирования. Животным V опытной группы вводили препарат сравнения – валерианы экстракт в дозе 120 мг/кг по аналогичной схеме. Животные контрольной группы получали воду очищенную в эквивалентном объеме. Животных тестировали в тесте «открытое поле» в течение 3 мин. Определяли горизонтальную активность (количество центральных и периферических квадратов), вертикальную активность, норковый рефлекс, число актов короткого груминга и дефекаций [65].

Результаты исследований показали, что применение 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 (Таблица 3.2.1), за счет увеличения количества как периферических (в 1,9 раза), так и центральных квадратов (в 2,7 раза). При этом 50% крыс I-III опытных групп посещали центральные квадраты, тогда как у животных контрольной и V опытной групп данный показатель составил 30%.

У животных, получавших экстракт *S. multifida* и валерианы экстракт, на фоне повышения горизонтальной активности наблюдалось существенное увеличение вертикальной активности и норкового рефлекса (Таблица 3.2.1). Так, у животных, получавших испытуемый фитоэкстракт в дозах 100 и 200 мг/кг, количество вставаний на задние лапы повысилось в 1,8 и 2,3 раза соответственно по отношению к контролю. Норковый рефлекс у животных I опытной группы был выше в 3,2 раза, у животных II-III опытных групп – в 2,8 раза такового показателя контрольных животных. Применение препарата сравнения увеличивало по отношению к контролю вертикальную активность и норковый рефлекс в 1,2 и 2,0 раза соответственно.

Повышение ориентировочно-исследовательской активности у животных опытных групп можно объяснить снижением у них уровня тревожности (Таблица 3.2.1): количество актов дефекации снижалось на 15-23% по сравнению с показателем контрольных животных. У 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 показателем контрольных животных.

Таблица 3.2.1 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на ориентировочно-исследовательское поведение и эмоциональную реакцию у белых крыс в тесте «открытое поле»

Показатели		Группы животных					
		Контрольная (H ₂ O), n=19	Опытная I <i>S. multifida</i> , 50 мг/кг, n=16	Опытная II <i>S. multifida</i> , 100 мг/кг n=18	Опытная III <i>S. multifida</i> , 200 мг/кг n=16	Опытная IV <i>S. multifida</i> , 300 мг/кг n=17	Опытная V ВЭ, 120 мг/кг n=16
Общая двигательная активность		15,2±2,55	21,0±1,93	29,3±3,23*	27,0±2,02	16,1±1,40	25,3±3,36
Горизонтальная активность	Количество центральных квадратов	0,6±0,20	1,3±0,42	1,6±0,62	1,0±0,28	0,2±0,09	1,3±0,61
	Количество периферических квадратов	10,9±2,22	14,4±1,30	20,7±2,14*	17,3±1,74	12,2±1,31	19,2±2,47*
Количество животных, посетивших центральные квадраты, абс/%		6/30	8/50	9/50	9/56	2/12	4/25
Вертикальная активность		3,2±0,45	3,7±0,45	5,6±1,13	7,2±0,34	3,6±0,29	3,8±0,48
Норковый рефлекс		0,5±0,21	1,6±0,51	1,4±0,43	1,4±0,38	0,2±0,09	1,0±0,48
Количество актов дефекации		1,3±0,28	1,1±0,25	1,0±0,34	1,0±0,25	1,0±0,27	1,3±0,25
Количество актов короткого груминга		1,3±3,89	1,0±0,34	1,0±0,24	0,6±0,25	1,0±0,26	0,13±0,07

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.

Применение экстракта *S. multifida* в дозе 300 мг/кг проявляло седативный эффект (Таблица 3.2.1). У животных IV 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 соответственно норковый рефлекс, свидетельствующие об ориентировочно-исследовательской активности, были ниже контрольных показателей.

Таким образом, полученные в ходе тестирования в «открытом поле» данные (увеличение вертикальной, горизонтальной активности и норкового рефлекса, снижение количества актов дефекаций и короткого груминга) позволяют заключить, что экстракт *S. multifida* в диапазоне доз 50-200 мг/кг снижает у животных уровень тревожности, ослабляет пассивно-оборонительную реакцию и повышает ориентировочно-исследовательское поведение, в дозе 300 мг/кг – проявляет седативный эффект.

3.3 Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* на поведение белых крыс в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт»

Исследования проведены на 113 белых крысах линии *Wistar* обоего пола с исходной массой 180-200 г. Экстракт сухой *S. multifida* в дозах 50, 100, 200 и 300 мг/кг вводили внутривентрикулярно животным соответственно I – IV опытных групп в форме водного раствора (10 мл/кг) один раз в сутки в течение 10 дней. Последнее введение фитоэкстракта осуществляли за 30 мин до тестирования. Животным V опытной группы вводили препарат сравнения – валерианы экстракт в дозе 120 мг/кг по аналогичной схеме. Животные контрольной группы получали воду очищенную в эквивалентном объеме. Для проведения исследований животных помещали на центральную площадку ПКЛ и в течение 5 минут регистрировали следующие показатели: время пребывания животных в открытых и закрытых рукавах, а также на центральной площадке, количество заходов

в открытые и закрытые рукава, число свешиваний и вертикальных стоек, а также количество актов дефекаций [65].

Результаты тестирования животных в ПКЛ показали (Таблица 3.3.1), 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 установки 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. У животных данных опытных групп отмечалось статистически значимое увеличение времени нахождения на центральной площадке лабиринта по сравнению с контролем.

Применение испытуемого средства в дозе 50 мг/кг не вызывало значимых изменений количества заходов в открытые и закрытые рукава лабиринта, при этом у них наблюдалась тенденция к увеличению времени проведения в открытых рукавах установки.

Проведенные исследования показали, что использование экстракта *S. multifida* в дозах 100-300 мг/кг и валерианы экстракта в дозе 120 мг/кг вызывает повышение общей двигательной активности: количество заходов в закрытые рукава лабиринта увеличилось на 50%, 58%, 33% и 42% соответственно по сравнению с показателем контрольных животных. Вертикальная активность у животных, получавших экстракт *S. multifida* в дозах 100 и 300 мг/кг, повышалась в 1,6 раза, в дозе 200 мг/кг и валерианы экстракт – в 1,9 раза по отношению к контролю. В опытных группах отмечались свешивания животных с установки, тогда как в контрольной группе ни одно животное не выполняло данное действие.

Таблица 3.3.1 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на поведение белых крыс в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт»

Показатели		Группы животных					
		Контроль- ная (H ₂ O), n=18	Опытная I (<i>S. multifida</i> , 50 мг/кг), n=20	Опытная II (<i>S. multifida</i> , 100 мг/кг), n=18	Опытная III (<i>S. multifida</i> , 200 мг/кг), n=22	Опытная IV (<i>S. multifida</i> , 300 мг/кг), n=20	Опытная V (ВЭ, 120 мг/кг), n=15
Количество заходов	закрытый рукав	1,2±0,10	1,2±0,08	1,8±0,18*	1,9±0,24*	1,6±0,30	1,7±0,20*
	открытый рукав	0,1±0,06	0,1±0,06	0,6±0,17*	0,8±0,25*	0,4±0,20	0,7±0,21*
Время пребыва- ния, с	закрытый рукав	291,4±2,11	290,1±2,74	273,6±6,30*	256,7±10,70*	277,9±8,74	256,2±8,59*
	открытый рукав	1,9±1,04	2,4±1,29	13,7±3,78	25,2±8,12*	4,5±2,26	23,3±7,54*
	центральная площадка	6,7±1,56	7,6±2,05	12,8±2,45	18,1±3,41*	17,6±6,49	20,5±2,66*
Количество	свешиваний	0	0,1±0,03	0,2±0,09	0,3±0,12	0	0,3±0,13
	вертикальных стоек	2,4±0,42	2,5±0,46	3,9±0,67	4,5±0,93	3,9±0,55	4,7±1,11
	актов дефекации	1,9±0,12	0,8±0,33	1,2±0,30	0,7±0,22*	0,5±0,21*	0,5±0,26

Увеличение исследовательской активности и понижение чувства страха и тревоги у животных опытных групп можно объяснить снижением у них уровня эмоциональности (Таблица 3.3.1). Так, у животных опытных групп количество актов дефекаций было ниже такового показателя контрольных животных в среднем в 1,6 раза.

Таким образом, экстракт сухой *S. multifida* в диапазоне доз 100-300 мг/кг оказывает выраженное анксиолитическое действие в условиях ненаказуемого поведения, увеличивая количество заходов и время пребывания животных в открытых рукавах ПКЛ. Данный эффект сопоставим с таковым препарата сравнения – валерианы экстракта.

3.4 Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* на поведение белых крыс в тесте «светлая/темная камера»

Исследования проведены на 61 белой крысе линии *Wistar* обоего пола с исходной массой 180-200 г. Экстракт сухой *S. multifida* в дозах 50, 100 и 200 мг/кг вводили внутрижелудочно животным соответственно I – III опытных групп в форме водного раствора (10 мл/кг) один раз в сутки в течение 10 дней. Последнее введение фитоэкстракта осуществляли за 30 мин до тестирования. Животным IV опытной группы вводили препарат сравнения – валерианы экстракт в дозе 120 мг/кг по аналогичной схеме. Животные контрольной группы получали воду очищенную в эквивалентном объеме. Об анксиолитическом влиянии экстракта *S. multifida* судили по количеству переходов между темным и светлым отсеками установки и по времени нахождения животных в светлом отсеке.

Результаты тестирования животных в тесте «светлая/темная камера» показали, что контрольные животные предпочитают большую часть времени проводить в темном отсеке установки (Таблица 3.4.1). Курсовое введение животным экстракта *S. multifida* в дозах 50, 100 и 200 мг/кг угнетало чувство страха и тревоги, о чем свидетельствовало увеличение количества переходов

между камерами на 69%, 54% и 62% и времени пребывания животных в светлом отсеке установки на 56%, 58% и 88% соответственно по сравнению с таковыми показателями животных контрольной группы.

Таблица 3.4.1 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на поведение белых крыс в тесте «светлая/темная камера»

Группы животных	Показатели	
	Количество переходов	Время пребывания в светлом отсеке, с
Контрольная (H ₂ O), n=13	1,3±0,15	39,5±8,79
Опытная I (<i>S. multifida</i> , 50 мг/кг), n=12	2,2±0,53	61,5±17,28
Опытная II (<i>S. multifida</i> , 100 мг/кг), n=13	2,0±0,34	62,4±17,47
Опытная III (<i>S. multifida</i> , 200 мг/кг), n=12	2,1±0,30*	74,1±16,16
Опытная IV (ВЭ, 120 мг/кг), n=11	2,2±0,62	69,5±13,55

Таким образом, экстракт *S. multifida* в диапазоне доз 50-200 мг/кг оказывает выраженное анксиолитическое действие в условиях ненаказуемого поведения, увеличивая количество переходов и время пребывания в светлом отсеке «светлой/темной» камеры. Данный эффект сопоставим с таковым у препарата сравнения – валерианы экстракта.

3.5 Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* на поведение белых крыс в тесте «конфликтная ситуация по Vogel»

Исследования проведены на 82 белых крысах линии *Wistar* обоего пола с исходной массой 180-200 г. Экстракт сухой *S. multifida* в дозах 50, 100, 200 и 300 мг/кг вводили внутривентрикулярно животным соответственно I – IV опытных групп в форме водного раствора (10 мл/кг) один раз в сутки в течение 10 дней. Последнее введение фитоэкстракта осуществляли за 30 мин до тестирования. Животным V опытной группы вводили препарат сравнения –

валерианы экстракт в дозе 120 мг/кг по аналогичной схеме. Животные контрольной группы получали воду очищенную в эквивалентном объеме. Об анксиолитическом влиянии экстракта *S. multifida* судили по числу наказуемых взятий воды животным за 3 минуты нахождения в камере.

Установлено, что курсовое 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 (Рисунок 3.5.1). 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.

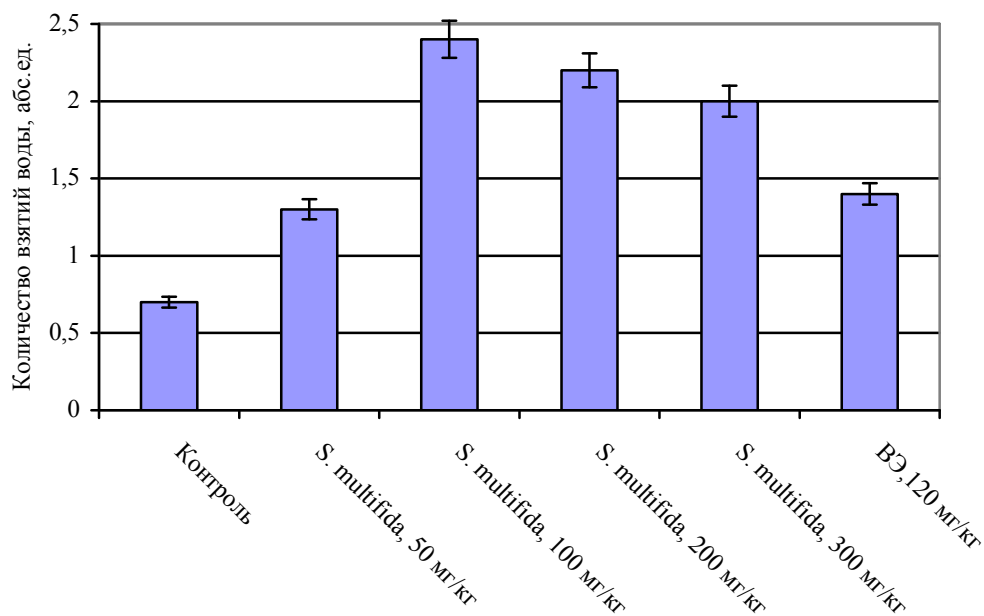


Рисунок 3.5.1 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на поведение белых крыс в тесте «конфликтная ситуация по Vogel»

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что введение животным экстракта сухого *S. multifida* в диапазоне доз 50-300 мг/кг оказывает выраженное анксиолитическое действие в условиях наказуемого поведения, достоверно увеличивая количество взятий воды в методике «конфликтная ситуация по Vogel».

3.6 Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* на поведение белых крыс в тесте «гипофагия»

Исследования проведены на 73 белых крысах линии *Wistar* обоего пола с исходной массой 180-210 г. Экстракт сухой *S. multifida* в дозах 50, 100, 200 и 300 мг/кг вводили внутривентрикулярно животным соответственно I – IV опытных групп в форме водного раствора (10 мл/кг) один раз в сутки в течение 10 дней. Последнее введение фитоэкстракта осуществляли за 30 мин до тестирования. Животным V опытной группы вводили препарат сравнения – валерианы экстракт в дозе 120 мг/кг по аналогичной схеме. Животные контрольной группы получали воду очищенную в эквивалентном объеме. В течение 5 минут определяли латентный период движения в установке, время начало приема пищи, количество животных, принимавших пищу, объем пищи, съеденной животным [12].

Результаты исследований, представленные в таблице 3.6.1, показывают, что введение животным экстракта *S. multifida* в дозах 100-300 мг/кг способствует более быстрой адаптации животных к незнакомым условиям. При этом если латентный период у животных во всех опытных группах был одинаковый (в среднем в 2,5 раза ниже контрольного показателя), то первоначальное время приема пищи было минимальным лишь у животных, получавших испытуемый фитоэкстракт в дозах 100 и 200 мг/кг (в 1,9 и 1,8 ниже такового у контрольных животных). В контрольной, I - III и V опытных группах к кормилке подошло 60 -70% животных, тогда как в IV опытной группе корм принимало 90% животных. В III и IV опытных группах количество пищи, принятое одним животным, было в среднем в 1,6 раза выше показателей как контрольной, так и других опытных групп.

Таблица 3.6.1 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на поведение белых крыс в тесте «гипофагия»

Группы животных	Латентный период, с	Начало приема пищи, с	Масса крысы, г	Количество пищи, г	Кол-во пищи, % от массы	Количество животных, принимавших пищу, абс/%
Контрольная (H ₂ O), n=12	25,1±4,10	89,8±18,44	196,3±6,5	1,9±0,15	0,96±0,10	8/67
Опытная I (<i>S. multifida</i> , 50 мг/кг), n=13	9,6±3,69	81,1±10,82	196,9±7,7	2,1±0,46	1,1±0,20	8/62
Опытная II (<i>S. multifida</i> , 100 мг/кг), n=11	10,0±2,49	48,5±6,57	193,8±5,0	1,9±0,32	0,99±0,17	8/73
Опытная III (<i>S. multifida</i> , 200 мг/кг), n=13	10,2±3,87	48,9±11,26	192,2±6,5	2,8±0,64	1,5±0,36	9/69
Опытная IV (<i>S. multifida</i> , 300 мг/кг), n=10	10,0±3,84	58,3±7,22	196,1±7,6	2,8±0,36	1,5±0,18	9/90
Опытная IV (ВЭ, 120 мг/кг), n=14	10,2±3,49	72,5±20,13	198,8±7,23	1,7±0,12	0,84±0,06	4/57

Таким образом, экстракт сухой *S. multifida* в дозах 100-300 мг/кг снижает у животных чувство страха и тревоги в тесте «гипофагия», способствуя более быстрой адаптации животных к незнакомым условиям, и тем самым к увеличению объемов принятой пищи.

3.7 Исследование антидепрессивного действия экстракта сухого *Schizonepeta multifida* в тесте «поведенческого отчаяния по Porsolt»

Исследования проведены на 52 белых крысах линии *Wistar* обоего пола с исходной массой 180-200 г. Экстракт сухой *S. multifida* в дозах 50, 100 и 200 мг/кг вводили внутривентрикулярно животным соответственно I – III опыт-

ных групп в форме водного раствора (10 мл/кг) один раз в сутки в течение 10 дней. Последнее введение фитоэкстракта осуществляли за 30 мин до тестирования. Животным IV опытной группы вводили препарат сравнения – валерианы экстракт в дозе 120 мг/кг по аналогичной схеме. Животные контрольной группы получали воду очищенную в эквивалентном объеме. Антидепрессивное действие *S. multifida* исследовали в тесте «поведенческого отчаяния по Porsolt». Определяли время иммобильности животных в течение 6 мин.

Установлено, что введение крысам экстракта *S. multifida* в дозах 50, 100 и 200 мг/кг снижает время иммобилизации животных в тесте «поведенческого отчаяния» на 17%, 34% и 25% соответственно по сравнению с аналогичным показателем животных контрольной группы (Таблица 3.7.1). Использование валерианы экстракта не оказывало влияния на поведение животных в данном тесте.

Таблица 3.7.1 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на поведение животных в тесте «поведенческого отчаяния по Porsolt»

Группы животных	Время иммобильности, с
Контрольная (H ₂ O), n=10	94,9±5,83
Опытная I (<i>S.multifida</i> , 50 мг/кг), n=10	78,3±3,11
Опытная II (<i>S.multifida</i> , 100 мг/кг), n=11	62,7±4,36*
Опытная III (<i>S.multifida</i> , 200 мг/кг), n=11	71,4±3,89*
Опытная IV (ВЭ, 120 мг/кг), n=10	88,1±6,97

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что экстракт сухой *S. multifida* во всех исследуемых дозах оказывает антидепрессивное действие, превосходящее таковое валерианы экстракта.

3.8 Исследование антидепрессивного действия экстракта сухого *Schizonepeta multifida* в тесте «подвешивание за хвост»

Исследования проведены на 43 белых крысах линии *Wistar* обоего пола с исходной массой 180-200 г. Экстракт сухой *S. multifida* в дозах 50, 100 и 200 мг/кг вводили внутривентрикулярно животным соответственно I – III опытных групп в форме водного раствора (10 мл/кг) один раз в сутки в течение 10 дней. Последнее введение фитозэкстракта осуществляли за 30 мин до тестирования. Животным IV опытной группы вводили препарат сравнения – валерианы экстракт в дозе 120 мг/кг по аналогичной схеме. Животные контрольной группы получали воду очищенную в эквивалентном объеме. Антидепрессивное действие экстракта сухого *S. multifida* исследовали в тесте «подвешивание за хвост». Определяли латентное время иммобильности и суммарное время иммобилизации животных в течение 6 мин.

Таблица 3.8.1 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на поведение животных в тесте «подвешивание за хвост»

Группы животных	Показатели	
	Латентное время иммобильности, с	Время иммобилизации, с
Контрольная (H ₂ O), n=8	35,5±4,56	68,0±7,81
Опытная I (<i>S. multifida</i> , 50 мг/кг), n=8	53,0±8,59	44,3±7,09
Опытная II (<i>S. multifida</i> , 100 мг/кг), n=9	48,1±3,29	46,1±6,07
Опытная III (<i>S. multifida</i> , 200 мг/кг), n=9	48,6±3,04	52,4±2,64
Опытная IV (ВЭ, 120 мг/кг), n=9	44,0±2,73	44,9±3,67

Результаты исследований, представленные в таблице 3.8.1, показывают, что введение животным экстракта сухого *S. multifida* в дозах 50, 100 и 200 мг/кг оказывает выраженное антидепрессивное действие, увеличивая латентное время иммобильности в среднем в 1,4 раза и снижая время иммобилизации на 35%, 32% и 23% соответственно по сравнению с данными показателями контрольной группы.

телями у животных контрольной группы. Применение препарата сравнения изменяло данные показатели соответственно на 24% и 34% по отношению к контролю.

Таким образом, экстракт *S. multifida* во всех исследуемых дозах оказывает антидепрессивное действие в тесте «подвешивание за хвост», превосходящее таковое препарата сравнения.

3.9 Исследование седативного действия экстракта сухого *Schizonepeta multifida*

Исследования проведены на 96 белых крысах линии *Wistar* обоего пола с исходной массой 180-200 г. Экстракт сухой *S. multifida* в дозах 50, 100, 200 и 300 мг/кг вводили внутривентрикулярно животным соответственно I – III опытных групп в форме водного раствора (10 мл/кг) один раз в сутки в течение 10 дней. Последнее введение фитоэкстракта осуществляли за 30 мин до тестирования. Животным IV опытной группы вводили препарат сравнения – валерианы экстракт в дозе 120 мг/кг по аналогичной схеме. Животные контрольной группы получали воду очищенную в эквивалентном объеме. Седативный эффект экстракта сухого *S. multifida* исследовали по продолжительности барбиталового (150 мг/кг, внутривентрикулярно) и гексеналового (60 мг/кг, внутривентрикулярно) сна.

Результаты исследований, представленные в таблице 3.9.1 и на рисунке 3.9.1, показывают, что экстракт *S. multifida* в диапазоне доз 50-200 мг/кг и препарат сравнения не оказывают влияние на продолжительность барбиталового и гексеналового сна. На фоне введения животным экстракта *S. multifida* в дозе 300 мг/кг продолжительность барбиталового и гексеналового сна увеличивалась на 15% и 18% соответственно по сравнению с данными контрольных животных.

Таблица 3.9.1 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на продолжительность наркотического сна, индуцированного введением барбитала

Группы животных	Латентный период, мин	Продолжительность сна, мин
Контрольная (H ₂ O), n=8	22,0±2,13	271,4±10,01
Опытная I (<i>S. multifida</i> , 50 мг/кг), n=8	25,0±1,65	276,0±8,64
Опытная II (<i>S. multifida</i> , 100 мг/кг), n=8	24,1±1,82	255,1±8,22
Опытная III (<i>S. multifida</i> , 200 мг/кг), n=8	25,1±1,24	263,3±11,28
Опытная IV (<i>S. multifida</i> , 300 мг/кг), n=8	20,3±2,12	312,1±9,12*
Опытная V (ВЭ, 120 мг/кг), n=8	20,1±2,94	255,8±17,60

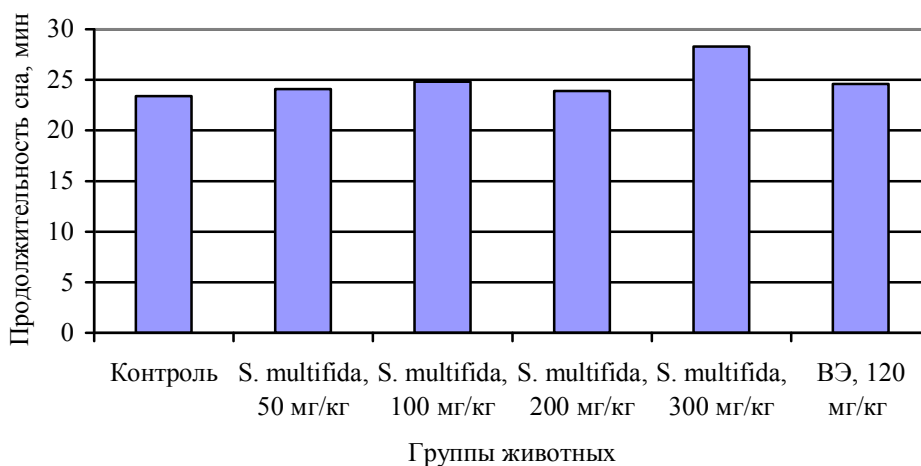


Рисунок 3.9.1 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* на продолжительность наркотического сна, индуцированного введением гексенала.

Таким образом, экстракт сухой *S. multifida* в дозе 300 мг/кг вызывает умеренное пролонгирование снотворного эффекта барбитала и гексенала.

3.10 Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* на выработку условной реакции пассивного избегания у белых крыс

Исследования проведены на белых крысах линии *Wistar* обоего пола с исходной массой 180-200 г. Экстракт сухой *S. multifida* в дозах 50, 100 и 200 мг/кг вводили внутривентрикулярно животным соответственно I – III опытных групп в форме водного раствора (10 мл/кг) один раз в сутки в течение 10 дней. Последнее введение фитоэкстракта осуществляли за 30 мин до тестирования. Животным IV опытной группы вводили препарат сравнения – валерианы экстракт в дозе 120 мг/кг по аналогичной схеме. Животные контрольной группы получали воду очищенную в эквивалентном объеме. В каждую группу входило по 14 животных. Через 1 час, 24 часа, 3 суток и 7 дней после выработки условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) определяли латентный период – время первого захода в темный отсек установки и количество животных с сохранившимся рефлексом.

Результаты исследований показали, что введение животным экстракта *S. multifida* в дозах 50-200 мг/кг способствует выработке условного рефлекса. Так, в опытных группах через 1 час после обучения у 100% животных отмечался рефлекс, тогда как в контрольной группе у 12 животных из 14 (Рисунок 3.10.1). Через 24 часа в I - III опытных группах рефлекс сохранялся у 9, 10 и 12 животных, в контрольной группе – у 8 животных. При этом латентный период в данных опытных группах был в среднем в 1,8 раза выше такового показателя контрольных животных (Рисунок 3.10.2). При проверке рефлекса в отдаленные сроки установлено, что в контрольной группе на 3 и 7 суток наблюдения УРПИ сохранился соответственно у 6 (43%) и 4 (29%) животных. Во II и III опытных группах в данные сроки наблюдений рефлекс сохранился у 8 (57%) животных, а в I опытной группе - у 9 (67%) животных. Латентный период у животных, получавших экстракт сухой *S. multifida* в дозах 50, 100 и 200 мг/кг, был на 41%, 34% и 43% выше такового показателя контрольных животных.

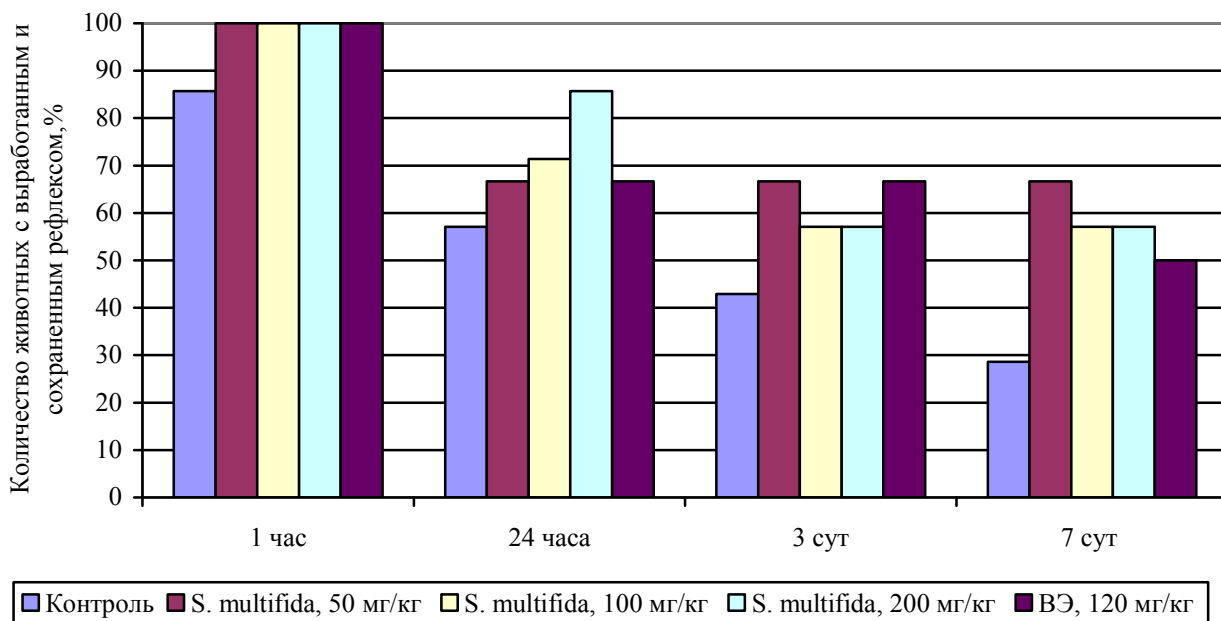


Рисунок 3.10.1 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на количество животных с выработанным и сохраненным рефлексом в тесте УРПИ

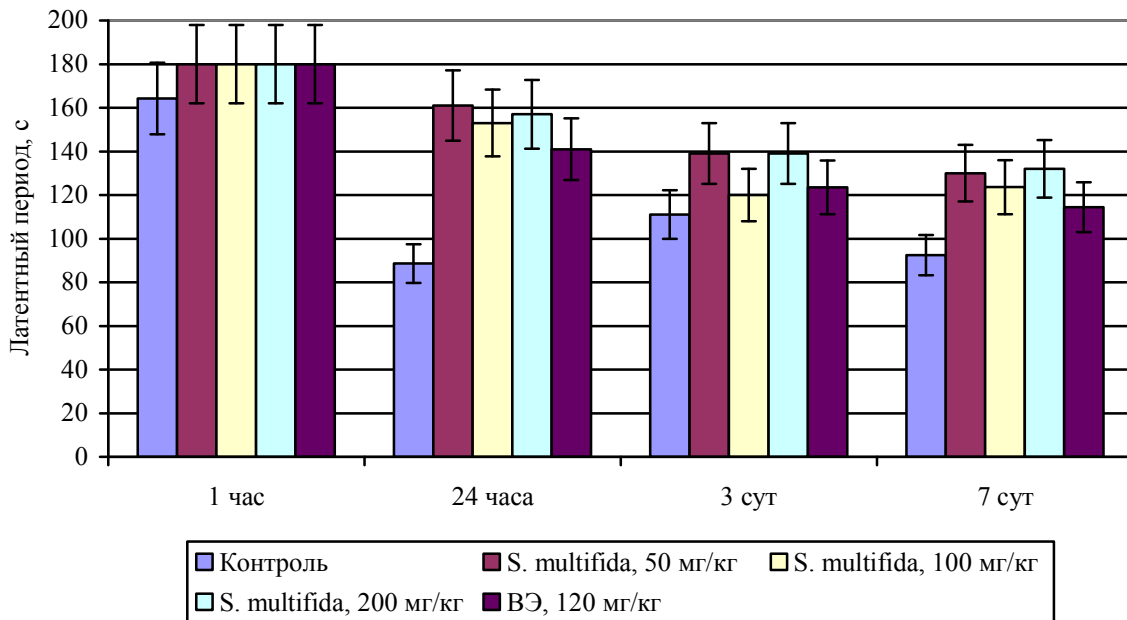


Рисунок 3.10.2 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на длительность латентного периода у белых крыс в тесте УР-

ПИ

У животных, получавших препарат сравнения – валерианы экстракт, через 24 часа и на 3 сутки рефлекс наблюдался у 9 (67%), а на 7 сутки наблюдений – у 7 (51%) животных. Латентный период через 24 часа, на 3 и 7 сутки наблюдения у животных данной опытной группы был выше на 63%, 11% и 23% соответственно показателя контрольных животных.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что экстракт сухой *Schizonepeta multifida* стимулирует когнитивные функции у крыс, что выражается в ускорении выработки условного рефлекса и сохранности памятного следа в отдаленные после обучения сроки.

3.11 Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* на выработку условной реакции активного избегания у белых крыс

Исследования проведены на белых крысах линии *Wistar* обоего пола с исходной массой 180-200 г. Экстракт сухой *S. multifida* в дозах 50, 100 и 200 мг/кг вводили внутривентрикулярно животным соответственно I – III опытных групп в форме водного раствора (10 мл/кг) один раз в сутки в течение 10 дней. Последнее введение фитоэкстракта осуществляли за 30 мин до тестирования. Животным IV опытной группы вводили препарат сравнения – валерианы экстракт в дозе 120 мг/кг по аналогичной схеме. Животные контрольной группы получали воду очищенную в эквивалентном объеме. В течение 5 дней у животных вырабатывали условный рефлекс активного избегания (УРАИ) на условный раздражитель (звук). На 5 день регистрировали число животных с выработанным рефлексом.

Результаты исследований показали (Рисунок 3.11.1), что к 5 суткам наблюдения рефлекс активного избегания на условный раздражитель (звук) у белых крыс, получавших экстракт сухой *S. multifida* в дозах 50 и 100 мг/кг, выработался у 12 (86%) животных, в III и IV опытных группах рефлекс сформировался у 8 (63%) животных, тогда как в контрольной группе он отмечался лишь у 4 (29%) животных.

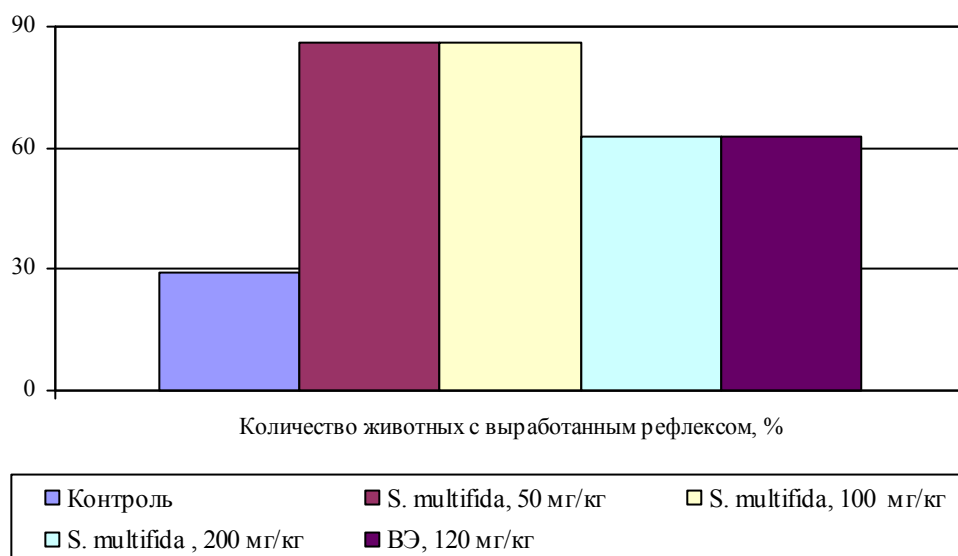


Рисунок 3.11.1 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на выработку условного рефлекса активного избегания у белых крыс

Таким образом, введение животным экстракта сухого *S. multifida* в исследуемых дозах обеспечивает более быстрое формирование условной реакции активного избегания у белых крыс на условный раздражитель – звук.

3.12 Противосудорожное действие экстракта сухого *Schizonepeta multifida* на фоне тиосемикарбазидовых судорог у белых крыс

Исследования проведены на 40 белых крысах линии *Wistar* обоего пола с исходной массой 160-180 г. Противосудорожное действие экстракта сухого *S. multifida* изучали на модели тиосемикарбазидовых судорог. Судороги у животных вызывали однократным подкожным введением тиосемикарбазида в дозе 28 мг/кг [65]. Регистрировали время наступления судорог (латентный период) и длительность судорожного периода. Наблюдение за животными проводили в течение 60 минут. Экстракт сухой *S. multifida* в дозах 50, 100 и 200 мг/кг вводили внутривенно животным соответственно I – III опытных групп в форме водного раствора (10 мл/кг) один раз в сутки в течение 10

дней. Последнее введение фитоэкстракта осуществляли за 30 мин до введения тиосемикарбазида. Животным IV опытной группы вводили препарат сравнения – валерианы экстракт в дозе 120 мг/кг по аналогичной схеме. Животные контрольной группы получали воду очищенную в эквивалентном объеме. Полученные результаты представлены на рисунке 3.12.1.

Результаты проведенных исследований показали, что введение белым крысам экстракта сухого *S. multifida* в дозах 100 и 200 мг/кг и валерианы экстракта увеличивает латентный период наступления судорог в среднем на 30% по сравнению с контролем (Рисунок 3.12.1).

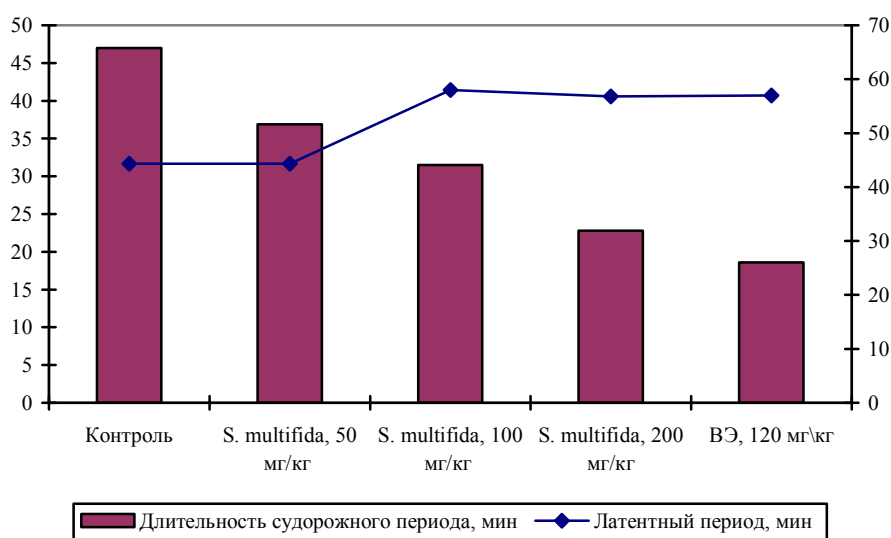


Рисунок 3.12.1 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на течение судорогу у белых крыс, вызванных введением тиосемикарбазида

На фоне введения животным экстракта *S. multifida* в дозах 100 и 200 мг/кг и валерианы экстракта продолжительность судорожного периода сокращалась на 31%, 51% и 60% соответственно по сравнению с таковой у животных контрольной группы. Применение испытуемого экстракта в дозе 50 мг/кг не оказывало влияния на длительность наступления судорог, а длительность судорожного периода сокращало на 21% относительно контроля.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что экстракт сухой *S. multifida* в дозах 100 и 200 мг/кг проявляет противосудорожную активность на фоне тиосемикарбазидовых судорог.

3.13 Влияние эфирного масла, лютеолин-7-глюкозида и урсоловой кислоты, полученных из надземной части *Schizonepeta multifida*, на поведенческие показатели белых крыс в тесте «открытое поле»

Исследования проведены на 40 белых крысах линии *Wistar* обоего пола с исходной массой 180-200 г. 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 внутрижелудочно животным I – III опытных групп соответственно один раз в сутки в течение 5 дней. Последнее введение соединений осуществляли за 30 мин до тестирования. Животные контрольной группы получали воду очищенную в эквивалентном объеме. Животных тестировали в тесте «открытое поле» в течение 3 мин. Определяли горизонтальную активность (количество центральных и периферических квадратов), вертикальную активность, норковый рефлекс, число актов короткого и длинного груминга и дефекаций [65].

Результаты, представленные на рисунке 3.13.1, свидетельствуют, 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 и III опытной группах ни одно животное не посетило центральную зону установки, и у них отсутствовал норковый рефлекс, то в I и II опытных группах 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 такого показателя контрольных животных. Использование урсоловой кислоты двукратно повышала данный показатель относительно контроля.

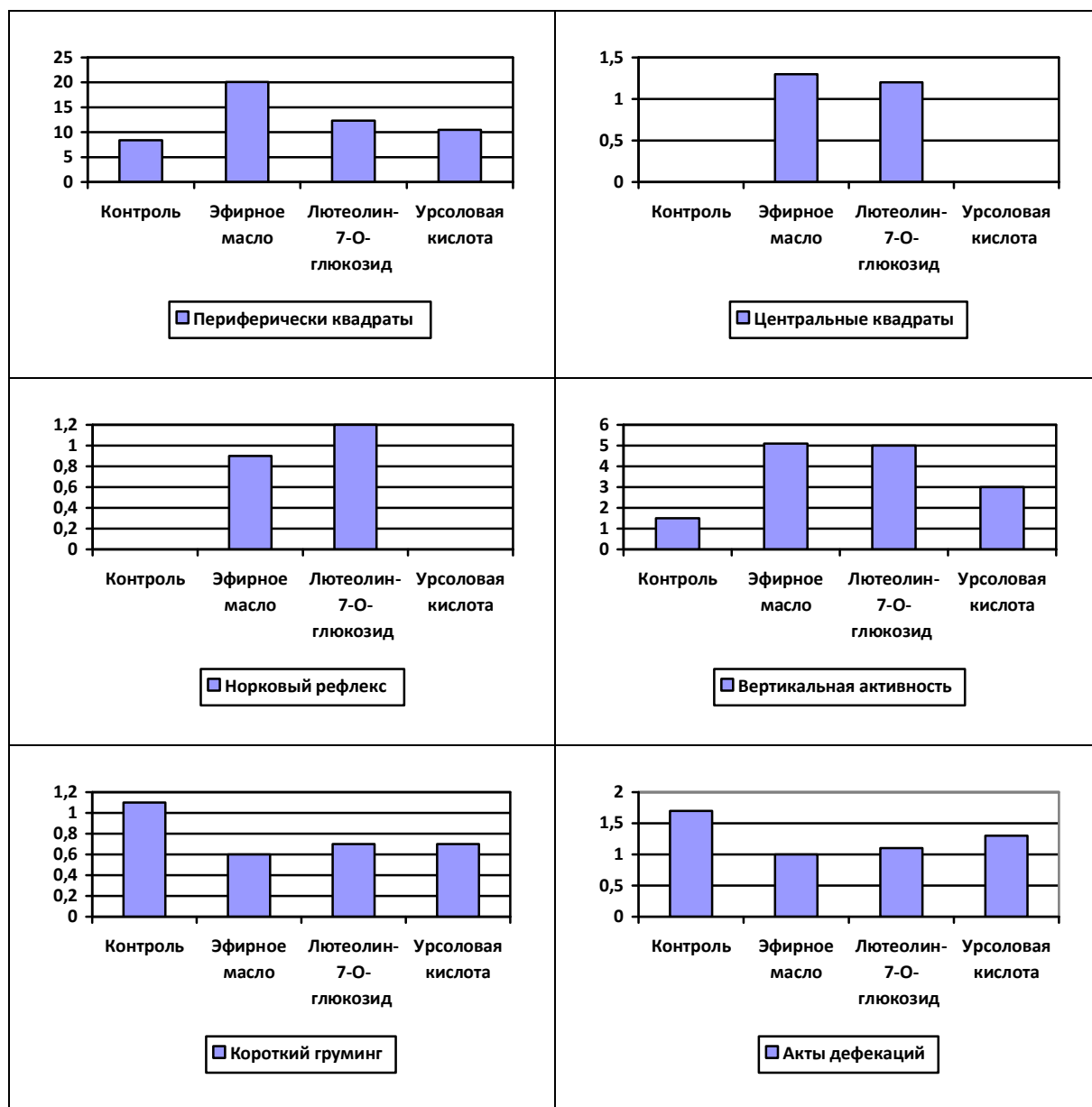


Рисунок 3.13.1 – Влияние эфирного масла, лютеолин-7-глюкозида и урсоловой кислоты, полученных из надземной части *Schizonepeta multifida*, на поведенческие показатели белых крыс в тесте «открытое поле»

На фоне увеличения у животных опытных групп двигательной и ориентировочно-исследовательской активности отмечалось снижение проявлений уровня эмоциональности. Так, у животных опытных групп количество актов абортивного груминга было ниже на 36-45%, число актов дефекаций – на 41%, 35% и 24% ниже данного показателя животных контрольной группы.

Таким образом, полученные в ходе тестирования в «открытом поле» данные (увеличение вертикальной, горизонтальной активности и норкового рефлекса, снижение количества актов дефекаций и короткого груминга) позволяют заключить, что соединения, полученные из надземной части *S. multifida*, снижают у животных уровень тревожности, ослабляют пассивно-оборонительную реакцию и повышают ориентировочно-исследовательское поведение. Наиболее выраженный противотревожный эффект проявляют эфирное масло и лютеолин-7-О-глюкозид.

3.14 Влияние эфирного масла, лютеолин-7-глюкозида и урсоловой кислоты, полученных из надземной части *Schizonepeta multifida*, на поведение белых крыс в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт»

Исследования проведены на 40 белых крысах линии *Wistar* обоего пола с исходной массой 180-200 г. Эфирное масло в дозе 14,2 мг/кг, лютеолин-7-О-глюкозид в дозе 40,0 мг/кг и урсоловая кислота в дозе 33,5 мг/кг вводили внутрижелудочно животным I – III опытных групп соответственно один раз в сутки в течение 5 дней. Последнее введение соединений осуществляли за 30 мин до тестирования. Животные контрольной группы получали воду очищенную в эквивалентном объеме. Для проведения исследований животных помещали на центральную площадку ПКЛ и в течение 5 минут регистрировали следующие показатели: время пребывания животных в открытых и закрытых рукавах, а также на центральной площадке, количество заходов в открытые и закрытые рукава и число вертикальных стоек [65].

Результаты исследований представлены на рисунке 3.14.1.

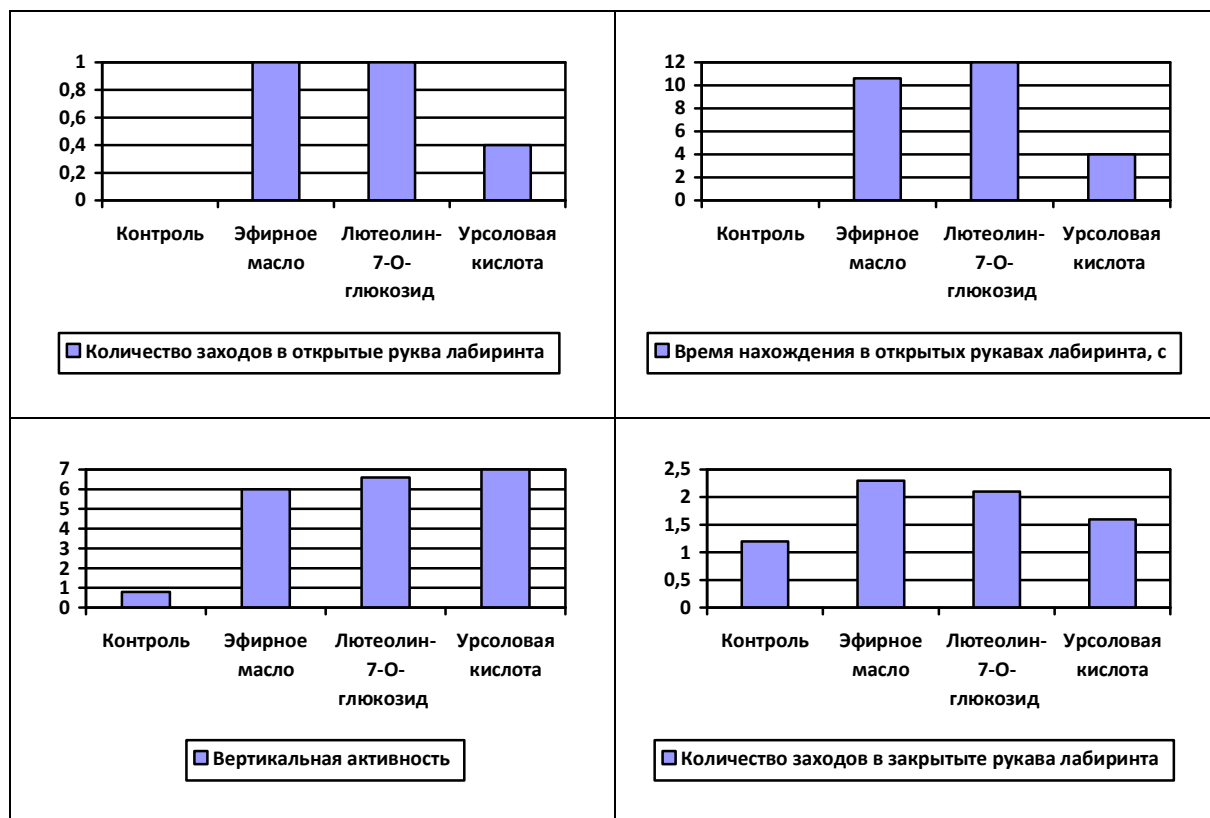


Рисунок 3.14.1 – Влияние эфирного масла, лютеолин-7-гликозида и урсоловой кислоты, полученных из надземной части *Schizonepeta multifida*, на поведение белых крыс в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт»

Результаты тестирования животных в ПКЛ показали, что контрольные животные предпочитают большую часть времени проводить в закрытых рукавах, чем в открытых. Животные всех опытных групп посещали открытые рукава лабиринта. При этом количество заходов в открытые рукава лабиринта у животных, получавших эфирное масло и лютеолин-7-О-гликозид, было в среднем в 2,5 раза выше такового показателя у животных, принимавших урсоловую кислоту; время нахождения в них – в 2,6 и 3,0 раза соответственно. Введение животным веществ увеличивало локомоторную активность животных в данном тесте. Так, вертикальная активность у животных I- III опытных групп была в среднем в 8,0 раз выше показателя контрольных животных. У животных, получавших эфирное масло и лютеолин-7-О-гликозид, ко-

личество заходов в закрытые рукава лабиринта повысилось в 1,9 раза, урсоловую кислоту – в 1,3 раза по сравнению с контролем.

Таким образом, эфирное масло, лютеолин-7-О-глюкозид и урсоловая кислота, выделенные из надземной части *S. multifida*, в условиях ненаказуемого поведения проявляют противотревожные свойства, увеличивая количество заходов и время пребывания животных в открытых рукавах ПКЛ. Наиболее выраженное анксиолитическое влияние проявляют эфирное масло и лютеолин-7-О-глюкозид.

ГЛАВА 4 ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ЭКСТРАКТА СУХОГО *SCHIZONEPETA MULTIFIDA*
ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ
ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

4.1 Фармакотерапевтическая эффективность экстракта сухого
Schizonepeta multifida при длительной депривации сна (стресс Жуве)

Исследования проведены на 48 белых крысах линии *Wistar* обоего пола с исходной массой 180-210 г. Животные были разделены на 4 группы: интактная, контрольная, первая опытная и вторая опытная. Тревожно-депрессивное состояние у животных моделировали с помощью 72-часовой депривации сна (стресс Жуве) [65]. Крысам первой опытной группы экстракт сухой *S. multifida* в дозе 200 мг/кг в форме водного раствора (10 мл/кг) вводили внутривентрикулярно один раз в сутки в течение 7 дней до депривации сна и затем ежедневно в течение 3 суток во время моделирования стрессовой ситуации. Животным второй опытной группы вводили препарат сравнения – валерианы экстракт в дозе 120 мг/кг по аналогичной схеме. Крысы интактной и контрольной групп получали эквивалентное количество воды очищенной. Перед первым помещением животных в аквариум у них проводили обучение в тесте УРПИ. После 72-часовой депривации сна животных тестировали в тестах «открытое поле», ПКЛ, «подвешивание за хвост» и проверяли сохранность УРПИ. После проверки поведенческих реакций животных декапитировали. О стресс-протективной активности испытуемого экстракта судили по относительной массе надпочечников, тимуса и селезенки. Для оценки напряженности симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адренотропной систем методом иммуноферментного анализа в плазме крови определяли содержание адреналина и норадреналина, кортикостерона и уровень адренотропного гормона (АКТГ) на анализаторе «STAT FAX-2100» (США). Головной мозг извлекали для проведения биохимических и морфологических исследований. Об энергетическом состоянии клеток го-

ловного мозга судили по содержанию аденозинтрифосфата (АТФ), молочной (МК) и пировиноградной кислот (ПВК) [195]. Интенсивность процессов ПОЛ оценивали по содержанию в тканях головного мозга малонового диальдегида (МДА) [31], состояние эндогенной антиоксидантной системы оценивали по уровню активности каталазы [37] и содержанию GSH в гомогенате головного мозга [200]. Количественное содержания белка определяли методом Брэдфорда. Для патоморфологических исследований парафиновые срезы окрашивали крезилвиолетом по Ниссию. Во II-V слоях фронтальной коры головного мозга и гиппокампе подсчитывали количество разных по структуре нейронов.

Полученные данные представлены в таблицах 4.1.1 – 4.1.5 и на рисунках 4.1.1- 4.1.5.

Результаты тестирования животных в «открытом поле» и ПКЛ показали, что длительная депривация сна приводит к повышению у животных уровня тревожности и эмоциональности, к снижению ориентировочно-исследовательского и целенаправленного поведения на хаотичные движения (Таблица 4.1.1, Рисунок 4.1.1).

В тесте «открытое поле» ни одно животное контрольной группы не посетило центральные квадраты (Таблица 4.1.1); количество периферических квадратов и вертикальная активность были в среднем в 3,0 раза ниже данных интактных животных. На фоне снижения у животных исследовательской активности отмечалось увеличение уровня эмоциональности и тревожности, о чем свидетельствует двукратное увеличение количества актов абортивного груминга, а также дефекаций в 1,5 раза относительно показателей интактных животных.

Аналогичные результаты, подтверждающие высокий уровень тревожности контрольных крыс, получены в тесте ПКЛ: ни одно животное контрольной группы не зашло в открытые рукава лабиринта (Рисунок 4.1.1).

Применение экстракта сухого *S. multifida* в дозе 200 мг/кг и препарата сравнения в дозе 120 мг/кг снижало у животных чувство страха и тревоги на

фоне хронического стресса, вызванного длительной депривацией сна (Таблица 4.1.1; Рисунок 4.1.1).

Таблица 4.1.1 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на поведение белых крыс в тесте «открытое поле» на фоне 72-часовой депривации сна

Показатели	Группы животных			
	Интактная (H ₂ O), n =12	Контрольная (стресс Жуве + H ₂ 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
Общая двигательная активность	16,7±0,63	4,3±0,61	8,3±0,83*	8,8±0,82*
Периферические квадраты	11,2±0,54	3,1±0,42	6,0±0,50*	5,8±0,70*
Центральные квадраты	1,5±0,21	0	0,5±0,14*	0,5±0,16*
Вертикальная активность	3,6±0,25	1,2±0,19	1,6±0,25	2,5±0,41*
Норковый рефлекс	0,9±0,14	0	0,2±0,05*	0,08±0,03*
Грумлинг короткий	0,8±0,13	1,7±0,08	1,2±0,16*	1,3±0,15
Грумлинг длинный	0,6±0,11	0	0,6±0,09*	0,8±0,07*
Дефекации	1,1±0,19	1,7±0,12	1,3±0,12*	1,4±0,12*

Установлено, что общая двигательная активность в «открытом поле» у животных опытных групп была в среднем в 2,0 раза выше такового показателя в контроле 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, и у них отмечали норковый рефлекс – поведенческий показатель низкого уровня тревожности. При этом в контрольной группе ни одно животное не вошло в центр установки. Наличие у животных опытных групп выраженной двигательной и исследовательской активности в данном тесте также подтверждается низким уровнем вегетативных проявлений тревожности, в частности, число актов дефе-

каций было ниже на 24% и 17%, количество актов короткого груминга – на 29% и 24% соответственно таковых показателей контрольных животных.

В тесте ПКЛ 42 % животных опытных групп посетили открытые рукава установки, а время пребывания животных в нем составило соответственно 7,8 и 4,7 секунд. На фоне введения животным испытуемых экстрактов также увеличивалось количество заходов в закрытые рукава установки на 36% и 27% соответственно по сравнению с данным показателем животных контрольной группы (Рисунок 4.1.1).

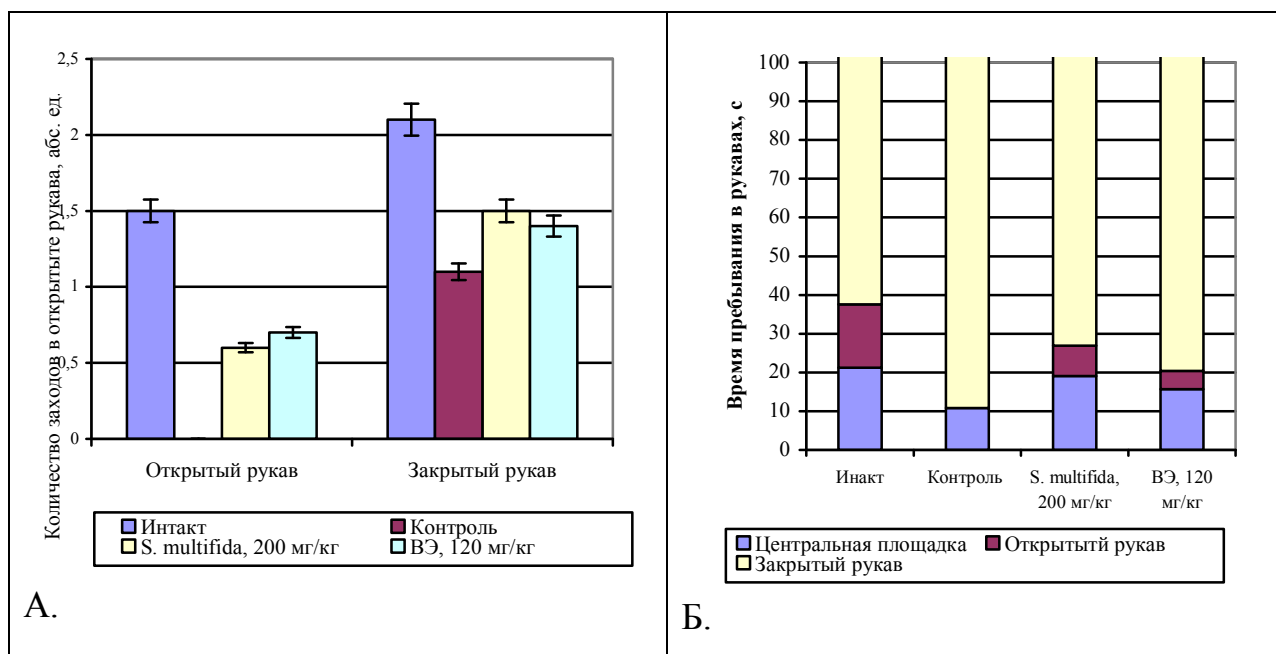


Рисунок 4.1.1 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на поведение белых крыс в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» на фоне 72-часовой депривации сна

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

Данные, представленные на рисунке 4.1.2, свидетельствуют, что длительная депривация сна вызывает у животных депрессивноподобное состояние: латентное время иммобильности снижалось в 2,3 раза, время иммобилизации увеличивалось в 1,7 раза по сравнению с интактом. Введение животным экстракта *S. multifida* в дозе 200 мг/кг и препарата сравнения в дозе 120 мг/кг оказывало выраженное антидепрессивное действие, увеличивая латент-

ное время иммобильности в среднем в 1,5 раза и снижая время иммобилизации на 29% и 25 % соответственно по сравнению с данными показателями у животных контрольной группы.

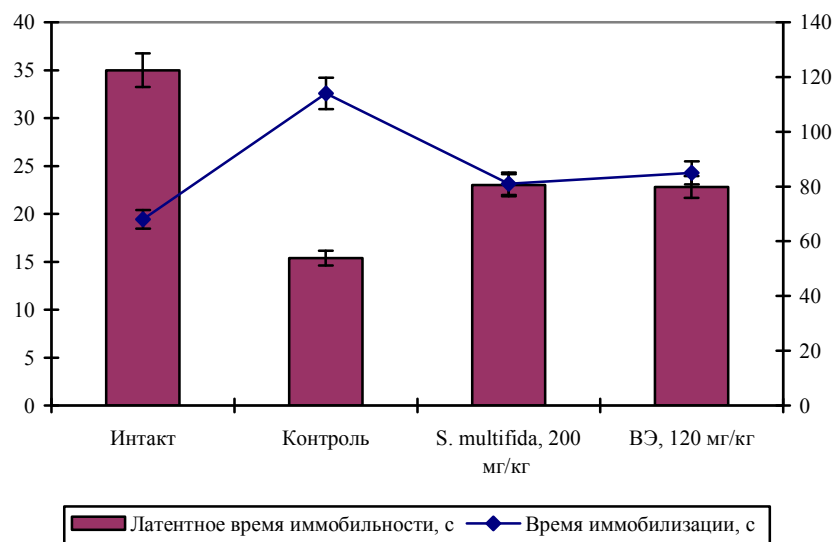


Рисунок 4.1.2 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на поведение белых крыс в тесте «подвешивание за хвост» на фоне 72-часовой депривации сна

При проверке сохранности условного рефлекса выявлено, что длительная депривация сна вызывает амнестический эффект. Так, в контрольной группе УРПИ не сохранился ни у одного животного, а латентный период был ниже в 6,7 раза такового у крыс интактной группы (Рисунок 4.1.3). На фоне применения экстракта сухого *S. multifida* и валерианы экстракта условный рефлекс сохранился соответственно у 4 и 3 животных из 12; латентный период был в среднем в 4,9 раза выше аналогичного показателя у животных контрольной группы.

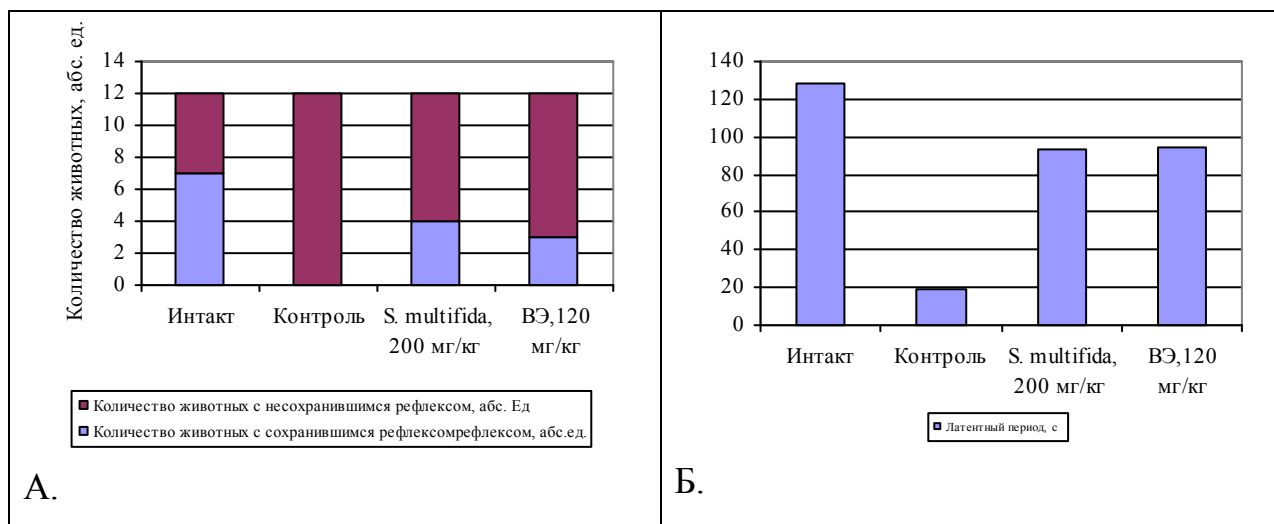


Рисунок 4.1.3– Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на сохранность условного рефлекса пассивного избегания на фоне 72-часовой депривации сна

Примечание: А - количество животных с сохранившимся условным рефлексом; Б - латентный период захода животных в «опасный» отсек установки.

Установлено, на фоне депривация сна у животных развиваются морфологические проявления стресс-реакции, что выражается гипертрофией надпочечников, а также инволюцией иммунокомпетентных органов – тимуса и селезенки (Таблица 4.1.2).

Таблица 4.1.2 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на выраженность дегенеративных изменений внутренних органов у белых крыс на фоне 72-часовой депривации сна

Группы животных	Масса, мг/100г		
	Тимус	Селезенка	Надпочечники
Интактная (H ₂ O), n=12	75,4±3,67	297,1±7,98	16,4±1,07
Контрольная (стресс Жуже +H ₂ O), n=12	37,4±2,88	193,8±7,90	31,7±3,55
Опытная I (стресс Жуже+ <i>S. multifida</i> , 200 мг/кг), n=12	45,4±2,76*	241,6±11,34*	25,2±1,48
Опытная II (стресс Жуже+ ВЭ, 120 мг/кг), n=12	41,7±2,52	247,9±20,00*	25,7±3,66

Применение экстракта сухого *S. multifida* в дозе 200 мг/кг оказывало выраженное стресс-потективное влияние, о чем свидетельствовало снижение относительной массы надпочечников на 21%, увеличение относительной массы тимуса и селезенки на 22% и 25% соответственно по сравнению с показателями животных контрольной группы (Таблица 4.1.2). Введение животным препарата сравнения нормализовало данные показатели относительно контроля на 20%, 12% и 28% соответственно.

Данные, представленные в таблице 4.1.3, свидетельствуют, что 72-часовая депривация сна активизирует симпато-адреналовую и гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальную систему. Так, у животных контрольной группы уровень адреналина, норадреналина, содержание АКТГ и кортикостерона в сыворотке крови увеличивалось в 4,6; 1,7; 6,9 и 4,7 раза соответственно относительно показателей у интактных животных.

Таблица 4.1.3 – 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 ₂ O), n = 8	Контрольная (стресс Жуже+ H ₂ O), n = 8	Опытная I (стресс Жуже + <i>S. multifida</i> , 200 мг/кг), n=10	Опытная II (стресс Жуже + ВЭ, 120 мг/кг), n = 8
Адреналин, нмоль/л	4,2±0,09	20,2±1,72	10,2±0,57*	10,8±0,83*
Норадреналин, нмоль/л	76,3±3,02	120,5±1,78	97,0±3,51*	100,8±2,49*
АКТГ, пг/мл	7,3±0,80	50,6±4,52	27,2±1,65*	39,8±4,95
Кортикостерон, нмоль/л	53,9±3,28	255,6±14,61	186,7±15,61*	177,4±12,47*

Введение животным экстракта сухого *S. multifida* и валерианы экстракта снижало содержание адреналина в плазме крови в среднем в 1,9 раза, уровень норадреналина – на 20% и 16% соответственно по сравнению с контро-

лем. Применение испытуемых экстрактов также ограничивало гиперактивацию гиталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы, о чем свидетельствовало снижение уровня АКТГ (на 46% и 21%) и кортикостерона (на 27% и 31%) в сыворотке крови по сравнению с данными контрольных животных.

Данные, представленные в таблице 4.1.4, 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 ткани головного мозга контрольных животных, выявлялось 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.

Таблица 4.1.4 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на содержание АТФ, молочной и пировиноградной кислот в клетках головного мозга на фоне 72-часовой депривации сна

Показатели	Группы животных			
	Интактная (H ₂ O), n=12	Контрольная (стресс Жуже + H ₂ O), n=12	Опытная I (стресс Жуже + <i>S. multifida</i> , 200 мг/кг), n=12	Опытная II (стресс Жуже + 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*

Известно, что соотношение МК/ПВК указывает на баланс между анаэробным и аэробным гликолизом и в норме не должно превышать соотношение 10:1, а его сдвиг в сторону МК свидетельствует о развитии в головном мозге тканевой гипоксии с метаболическими нарушениями [13]. У животных контрольной группы на фоне длительной депривации сна данное соотношение

ние для ткани головного мозга составляло $11,3 \pm 1,13$, что в 2,0 раза превышает показатель интактных животных.

Курсовое введение животным экстракта сухого *S. multifida* и валерианы экстракта нивелировало отрицательное влияние на организм стрессового воздействия. Так, в гомогенате головного мозга животных первой и второй опытных групп концентрация АТФ повышалась на 86% и 57%, содержание МК снижалось на 39% и 41% соответственно по сравнению с данными контрольных животных. Отношение МК/ПВК в опытных группах составило 6,5/1, что на 42 % ниже показателя у животных контрольной группы. Таким образом, исследуемое фитосредство способствует повышению интенсивности гликолиза с сопутствующим усилением утилизации лактата в глюконеогенезе и снижением выраженности ацидоза.

Значимую роль в развитии тревожно-депрессивных расстройств играет активация процессов свободнорадикального окисления биомакромолекул, в результате которых нарушается целостность клеточных мембран и снижается активность мембраносвязанных ферментов. Установлено, что на фоне длительной депривации сна отмечается повышение содержания МДА (в 2,1 раза), снижение активности каталазы (на 31 %) и содержания GSH (на 41 %) в гомогенате мозга животных контрольной группы по отношению к таковым показателям интактных животных (Таблица 4.1.5).

Как следует из данных, приведенных в таблице 4.1.5, курсовое введение животным экстракта сухого *S. multifida* и валерианы экстракта на фоне длительной депривации сна оказывала выраженное антиоксидантное действие: содержание МДА снижалось на 41% и 47%, активность каталазы повышалась в 2,8 и 1,9 раза, содержание GSH – на 30% и 20% соответственно по сравнению с аналогичными показателями животных контрольной группы.

Таблица 4.1.5 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на про- и антиоксидантный статус головного мозга белых крыс на фоне 72-часовой депривации сна

Показатель	Группа животных			
	Интактная (H ₂ O), n=8	Контрольная (стресс Жуве + H ₂ O), n=8	Опытная I (стресс Жуве+ <i>S. multifida</i> , 200 мг/кг), n=8	Опытная II (стресс Жуве+ ВЭ, 120 мг/кг), n=8
МДА, мкмоль/г ткани	0,8±0,06	1,7±0,11	1,0±0,04*	0,9±0,02*
Каталаза, мкат/мг белка	5,7±1,13	1,6±0,06	4,4±0,27*	3,0±0,19*
GSH, ммоль/мг белка	1,7±0,10	1,0±0,07	1,3±0,07*	1,2±0,06*

В условиях эксперимента была проведена морфофункциональная оценка нейропротективного влияния экстракта сухого *S. multifida* на фоне 72-часовой депривации сна. Результаты представлены на рисунках 4.1.4 и 4.1.5.

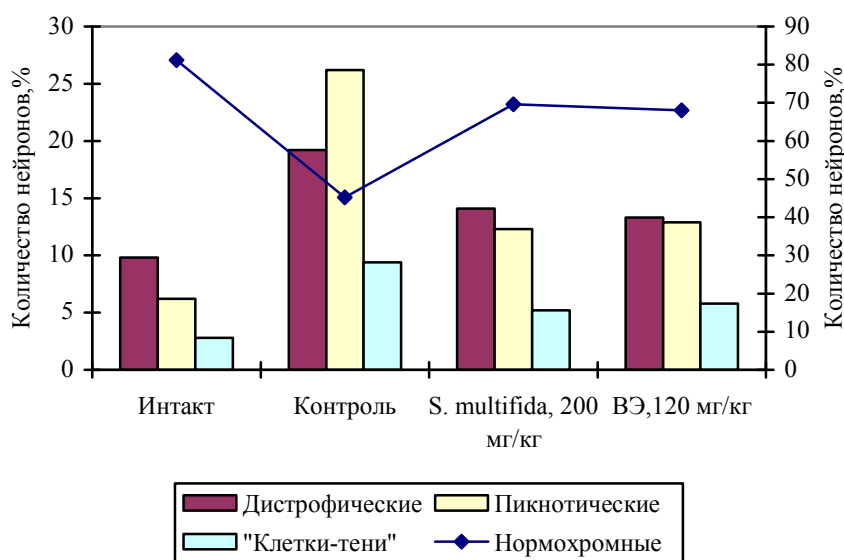


Рисунок 4.1.4 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на количество разных типов нейронов в коре больших полушарий головного мозга у белых крыс на фоне 72-часовой депривации сна

Патоморфологические исследования показали, что у животных контрольной группы на фоне 72-часовой депривации сна во II-V слоях фронтальной коры больших полушарий количество нормохромных нейронов снижалось на 44%, количество пикнотических нейронов возрастало в 4,2 раза, дистрофических – в 1,8 раза и «клеток-теней» – в 3,4 раза по сравнению с показателями интактных животных. Введение крысам экстракта *S. multifida* ограничивало развитие выраженных структурных изменений в коре больших полушарий. Так, количество пикнотических нейронов снижалось на 53%, дистрофически измененных нейронов и «клеток-теней» – в среднем в 2,0 раза по отношению к контролю. Таким образом, использование *S. multifida* предотвращает структурные изменения в коре больших полушарий, возникающие на фоне 72-часовой депривации сна.

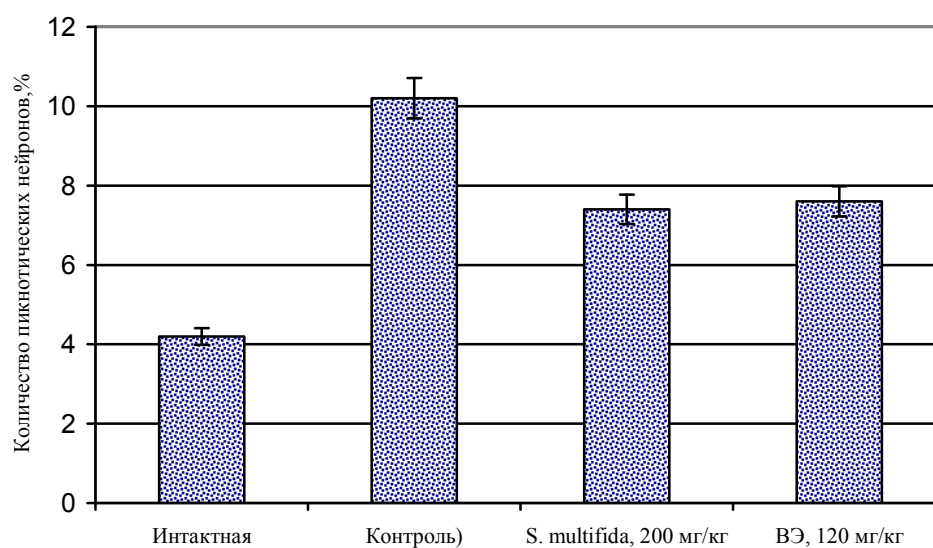


Рисунок 4.1.5 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на количество пикнотических нейронов в гиппокампе белых крыс на фоне 72-часовой депривации сна

Установлено, что депривация сна вызывает структурные изменения в гиппокампе животных контрольной группы, характеризующиеся увеличением количества пикнотических нейронов (в 2,4 раза), образующих мелкоочаговые скопления. Введение животным экстракта *S. multifida* и валерианы

экстракта снижало количество регрессивных нейронов в среднем на 26% по сравнению с контролем (Рисунок 4.1.5).

Таким образом, экстракт сухой *Schizonepeta multifida* на фоне длительной депривации сна уменьшает выраженность стрессорных изменений во внутренних органах животных, проявляет выраженное противотревожное и антидепрессивное влияние, улучшает когнитивные функции мозга, ограничивает появление регрессивных нейронов в структурах головного мозга. Данный фармакотерапевтический эффект испытуемого экстракта обусловлен его способностью ограничивать гиперактивацию центральных стресс-реализующих систем, 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 депривации сна.

4.2 Фармакотерапевтическая эффективность экстракта сухого *Schizonepeta multifida* при хроническом комбинированном стрессе, вызванном сочетанием разномодальных стрессоров

Исследования проведены на 48 белых крысах линии Wistar обоего пола с исходной массой 180-210 г. Животные были разделены на 4 группы: интактная, контрольная, первая опытная и вторая опытная. Тревожно-депрессивное состояние у животных моделировали с помощью хронического комбинированного стресса со сменой разномодальных стрессоров (шума, вибрации и пульсирующего яркого света) по стохастической схеме на фоне постоянных стрессоров (ограничение подвижности, колебание температуры среды). Животных подвергали хроническому неизбежному стрессированию в течение 10 дней (ежедневно по 30 мин) со сменой во время «сеанса» стрессорных раздражителей каждые 5 минут. Смена стрессоров производилась по стохастической схеме, в результате чего у животных отсутствовала возможность избегать стрессовую ситуацию и адаптироваться к ней [82]. Крысам первой опытной группы водный раствор (10 мл/кг) экстракта сухого *S. multifida* в дозе 200 мг/кг вводили внутривентрикулярно, один раз в сутки в течение 7 дней до моделирования тревожно-депрессивного состояния, и затем ежедневно в течение 10 дней за 30 минут до помещения животных в установку. Животным второй опытной группы вводили препарат сравнения – валерианы экстракт в дозе 120 мг/кг по аналогичной схеме. Крысы интактной и контрольной групп получали эквивалентное количество воды очищенной. Для оценки анксиолитического и антидепрессивного влияния испытуемого средства через 1 час после первого и десятого стрессирования животных тестировали в методиках «открытое поле», ПКЛ и «неизбежного плавания по *Porsolt*». На 10 сутки после проверки поведенческих реакций животных декапитировали. Для оценки стресс-протективной активности испытуемого экстракта определяли массу надпочечников, тимуса и селезенки. Интенсивность процессов ПОЛ оценивали по уровню вторичного продукта пероксида-

ции – малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови [31]. Состояние эндогенной антиоксидантной системы характеризовали по активности каталазы в сыворотке крови [37] и супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах [44].

Полученные данные представлены в таблицах 4.2.1 – 4.2.4 и на рисунке 4.2.1.

Результаты тестирования животных в «открытом поле» показали, что однократное помещение животных в экспериментальную установку приводит к снижению их поведенческой активности, как локомоторной, так и исследовательской, по сравнению с интактными животными (Таблица 4.2.1). Так, ни одно животное контрольной группы не посетило центральную зону «открытого поля», количество периферических квадратов и вертикальная активность были в 3,0 и 2,5 раза ниже данных показателей интактных животных. У животных контрольной группы отмечалась повышенная тревожность, о чем свидетельствуют как поведенческие показатели (отсутствие норкового рефлекса), так и вегетативные проявления (увеличение количества актов abortивного груминга и дефекаций).

При повторном тестировании животных интактной группы в «открытом поле» наблюдалось снижение двигательной и исследовательской активности, поведенческих и вегетативных проявлений ситуативной тревожности по сравнению с 1 сутками наблюдений (Таблица 4.2.1), что является следствием габитуации. Данная тенденция к снижению показателей наблюдалась также и в контрольной группе у стрессированных животных, за исключением вегетативных проявлений тревожности: отмечалось увеличение количества актов короткого груминга и дефекаций по отношению к 1 суткам наблюдения.

В целом, на 10 сутки стрессового воздействия у животных контрольной группы локомоторная и исследовательская активности были значимо ниже, а уровень тревожности – выше таковых показателей у интактных животных (Таблица 4.2.1).

Таблица 4.2.1 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на поведение белых крыс в тесте «открытое поле» при хроническом комбинированном стрессе

Показатели	Группы животных			
	Интактная (H ₂ O), n=12	Контрольная (ХКС+ H ₂ O), n=12	Опытная I (ХКС + <i>S. multifida</i> , 200 мг/кг), n=12	Опытная II (ХКС+ ВЭ, 120 мг/кг), n=12
1 сутки				
Общая двигательная активность	18,6±1,04	5,3±0,25	12,8±1,70*	19,0±2,34*
Периферические квадраты	12,0±0,67	4,0±0,25	8,2±1,07*	12,2±1,44*
Центральные квадраты	2,2±0,13	0	1,3±0,34*	1,8±0,43*
Вертикальная активность	3,2±0,27	1,3±0,17	2,7±0,17*	3,8±0,40*
Норковый рефлекс	1,2±0,27	0	0,7±0,25*	1,2±0,27*
Груминг короткий	0,4±0,20	2,0±0,13	1,2±0,21*	0,8±0,27*
Груминг длинный	1,0±0,17	0,17±0,11	0,8±0,21*	1,0±0,17*
Дефекации	1,6±0,20	2,8±0,42	0,7±0,17*	1,2±0,27*
10 сутки				
Общая двигательная активность	18,4±1,87	8,7±1,22	22,2±2,71*	21,4±5,55
Периферические квадраты	10,6±0,97	5,3±0,55	13,5±2,14*	11,2±2,27
Центральные квадраты	2,0±0,33	0,7±0,34	2,8±0,36*	3,0±0,50*
Вертикальная активность	4,8±0,63	2,3±0,34	4,8±0,46*	6,4±0,87*
Норковый рефлекс	1,0±0,17	0,3±0,21	1,0±0,25	0,8±0,27
Груминг короткий	0,6±0,20	2,5±0,25	1,0±0,13	1,0±0,17
Груминг длинный	1,2±0,27	0,7±0,17	1,0±0,25	1,2±0,13
Дефекации	1,4±0,20	2,7±0,34	1,8±0,34	1,8±0,57

Примечание. В таблицах 4.2.1 – 4.2.4: ХКС – хронический комбинированный стресс.

Установлено, что применение экстракта сухого *S. multifida* в дозе 200 мг/кг и валерианы экстракта в дозе 120 мг/кг снижает у животных поведенческие и вегетативные проявления тревожности во все сроки наблюдения (Таблица 4.2.1), и, как следствие, увеличивает общую двигательную активность, за счет как повышения числа периферических квадратов, так и показателей исследовательской активности (норковый рефлекс, центральные квадраты и вертикальная активность).

Так, на 10 сутки наблюдения общая двигательная активность у животных первой и второй опытных групп была в среднем 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 и препарата сравнения число актов короткого груминга снижалось в 2,5 раза и актов дефекаций – в 1,5 раза по отношению к контролю.

Развитие у животных контрольной группы высокого уровня тревожности на фоне хронического комбинированного стресса подтверждают результаты их тестирования в ПКЛ: во все сроки наблюдения снижается время пребывания в открытых рукавах, количество заходов в них, а также вертикальная активность на фоне увеличения количества актов abortивного груминга и фекальных болюсов (Таблица 4.2.2).

Экстракт сухой *S. multifida* в дозе 200 мг/кг проявлял анксиолитические свойства в тесте ПКЛ, снижая у животных выраженность поведенческих и вегетативных проявлений тревоги. Так, у животных первой опытной группы число заходов в открытые рукава лабиринта на 10 сутки увеличилось по сравнению с показателем на 1 сутки в 1,9 раза, и стал превышать таковой у контрольных животных в 6,5 раза. Время нахождения в открытых рукавах лабиринта во все сроки наблюдения было в среднем в 14,0 раз выше данных контрольных животных.

Таблица 4.2.2 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на поведение белых крыс в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» при хроническом комбинированном стрессе

Показатели	Группы животных			
	Интактная (H ₂ O), n =10	Контрольная (ХКС+ H ₂ O), n =12	Опытная I (ХКС + <i>S. multifida</i> , 200 мг/кг), n=12	Опытная II (ХКС+ ВЭ, 120 мг/кг), n =10
1 сутки наблюдения				
Количество заходов в открытые рукава	1,8±0,50	0,2±0,14	0,7±0,16*	0,8±0,13*
Время в открытых рукавах, с	16,0±2,51	0,8±0,69	11,6±2,94*	13,0±2,67*
Количество заходов в закрытые рукава	2,6±0,30	1,2±0,15	1,7±0,25	1,6±0,30
Вертикальная активность	3,2±0,60	1,0±0,17	3,3±0,50*	2,0±0,33*
Дефекации	0,4±0,20	1,3±0,21	1,0±0,13	1,6±0,37
Грумлинг длинный	1,6±0,40	0,5±0,25	1,5±0,19*	1,6±0,20*
Грумлинг короткий	0,8±0,20	1,5±0,33	1,0±0,13	1,0±0,17
10 сутки наблюдения				
Количество заходов в открытые рукава	1,4±0,20	0,2±0,14	1,3±0,25*	1,2±0,43*
Время в открытых рукавах, с	21,0±4,85	1,2±0,99	17,0±3,65*	21,0±7,19*
Количество заходов в закрытые рукава	2,0±0,16	1,3±0,21	1,5±0,19	1,6±0,20
Вертикальная активность	3,4±0,30	2,5±0,33	3,8±0,47	3,4±0,30
Дефекации	1,2±0,27	1,7±0,22	1,3±0,25	1,6±0,38
Грумлинг длинный	1,8±0,27	1,0±0,17	1,5±0,22	1,2±0,27
Грумлинг короткий	0,4±0,17	2,2±0,15	0,8±0,21*	1,2±0,13*

У животных, получавших испытуемый экстракт, количество вставаний на задние лапы на 1 и 10 сутки наблюдения было выше в 3,3 и 1,5

раза, количество заходов в закрытые рукава – на 42% и 15 % соответственно данных контрольных животных.

О снижении у животных чувства страха и тревоги свидетельствует снижение числа актов дефекации в среднем на 23%, актов абортингового груминга – в 1,5 и 2,8 раза соответственно срокам наблюдения по отношению к контролю. Противотревожное действие экстракта сухого *S. multifida* при хроническом комбинированном стрессе было сопоставимо с таковым препарата сравнения – 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 4.2.1).

Применение экстракта *S. multifida* на фоне хронического комбинированного стресса оказывало выраженное антидепрессивное действие. Так, у животных, получавших испытуемый экстракт, время до первого эпизода иммобилизации на 1 сутки наблюдения было выше на 11%, а на 10 суток – на 50% таковых контрольных животных; при этом во второй опытной группе данный показатель увеличивался лишь на 9% и 34% соответственно. Длительность иммобилизации у животных первой и второй опытных групп была ниже таковой у контрольных животных на 1 и 10 суток – в среднем на 15% и 25% соответственно срокам наблюдения. У животных данных опытных групп на фоне снижения показателей депрессивноподобного состояния отмечалась активация мотивированного поведения: количество активных прыжков, на 1 сутки наблюдения было выше данного показателя контрольных животных на 16% и 18%, на 10 суток – на 40% и 25% соответственно.

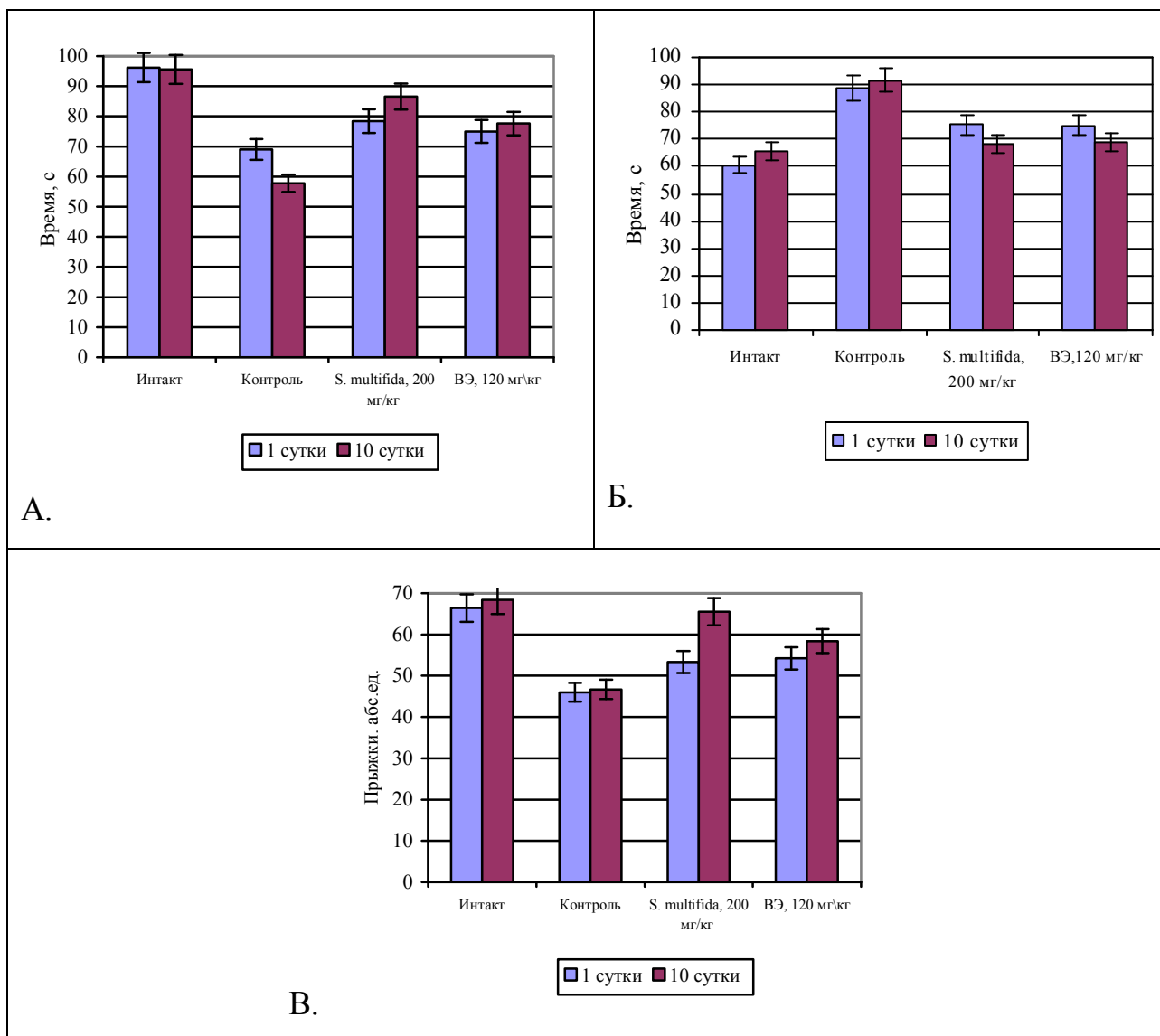


Рисунок 4.3.1 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на поведение белых крыс в тесте «неизбегаемое плавание по *Porsolt*» при хроническом комбинированном стрессе

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

Данные, представленные в таблице 4.2.3, свидетельствуют, что хронический комбинированный стресс способствует развитию у животных инволютивных изменений лимфоидной ткани тимуса и селезенки, а также гипертрофии надпочечников.

Таблица 4.2.3 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на выраженность дегенеративных изменений внутренних органов у белых крыс при хроническом комбинированном стрессе

Группы животных	Масса, мг/100г		
	Тимус	Селезенка	Надпочечники
Интактная (H ₂ O), n=12	90,8±4,21	332,7±15,09	16,3±0,55
Контрольная (ХКС +H ₂ O), n=12	44,7±1,66	200,3±2,81	29,0±1,54
Опытная I (ХКС+ <i>S. multifida</i> , 200 мг/кг), n=12	71,3±2,45*	264,5±9,79*	21,3±0,26*
Опытная II (ХКС+ ВЭ, 120 мг/кг), n=12	65,3±1,9*	260,3±4,59*	20,0±0,61*

Использование экстракта сухого *S. multifida* в дозе 200 мг/кг повышало устойчивость животных к стрессовым воздействиям: относительная масса надпочечников снижалась на 27%, относительные массы тимуса и селезенки повышались на 60% и 32% соответственно по сравнению с показателями контрольных животных (Таблица 4.2.3). Введение животным препарата сравнения нормализовало данные показатели относительно контроля на 31%, 46% и 30% соответственно.

Значимую роль в развитии тревожно-депрессивных расстройств играет активация процессов свободнорадикального окисления биомакромолекул, в результате которых нарушается целостность клеточных мембран и снижается активность мембраносвязанных ферментов. Показано, что на фоне хронического комбинированного стресса у животных контрольной группы повышается содержания МДА в сыворотке крови (в 2,1 раза), снижаются активности каталазы в сыворотке крови (в 2,1 раза) и СОД в эритроцитах (в 2,0 раза) относительно показателей интактных животных (Таблица 4.2.4).

Таблица 4.2.4 – 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 ₂ O), n=8	Контрольная (ХКС+ H ₂ 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*

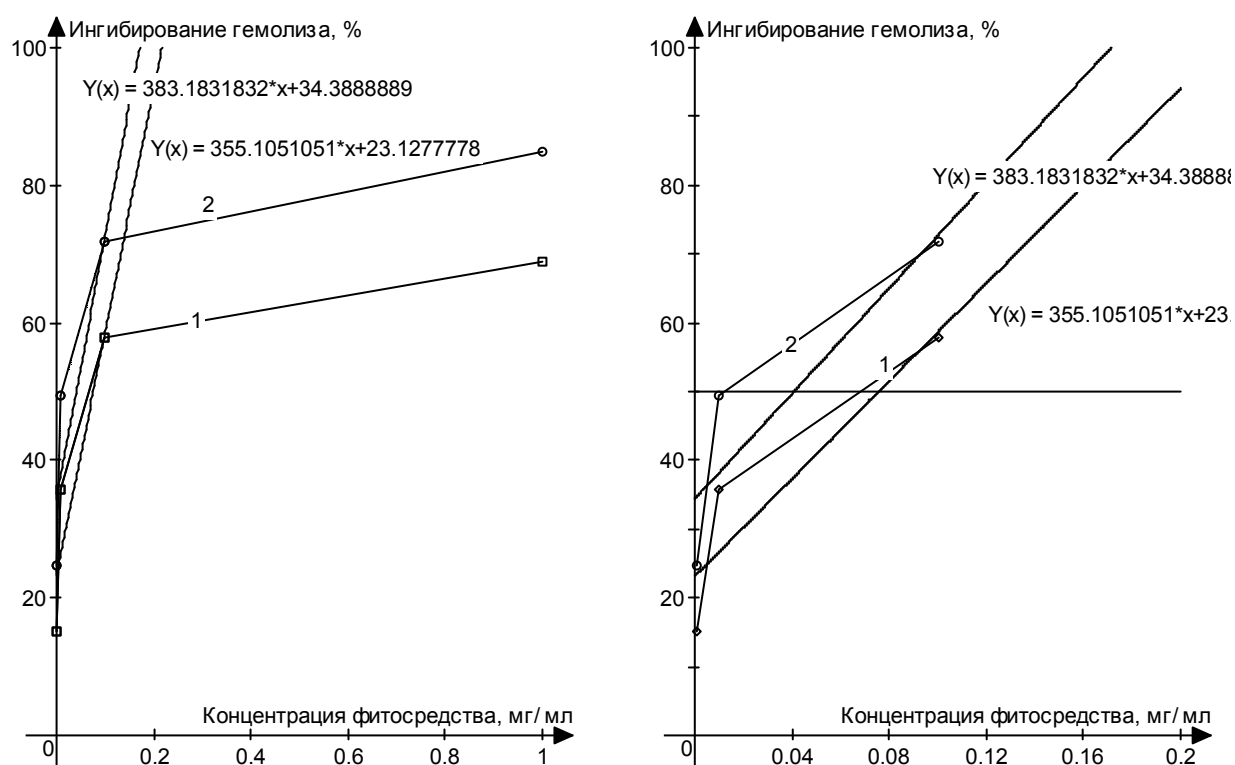
Как следует из данных, приведенных в таблице 4.2.4, курсовое введение животным экстракта сухого *S. multifida* и валерианы экстракта на фоне хронического комбинированного стресса оказывает выраженное антиоксидантное действие. В частности, на фоне введения фитоэкстрактов содержание МДА в сыворотке крови снижалось на 37% и 32% соответственно, активность каталазы в сыворотке крови повышалась в среднем в 1,5 раза, активность СОД в эритроцитах – на 31% и 23% соответственно по сравнению с аналогичными показателями животных контрольной группы.

Таким образом, экстракт сухой *Schizonepeta multifida* на фоне хронического комбинированного стресса проявляет анксиолитическое и антидепрессивное влияние, уменьшает выраженность стрессорных изменений во внутренних органах животных, снижает выраженность процессов свободнорадикального окисления, а также повышает активность эндогенной антиоксидантной системы организма.

ГЛАВА 5 К МЕХАНИЗМУ НЕЙРОПОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ЭКСТРАКТА СУХОГО *SCHIZONEPETA MULTIFIDA*

5.1 Изучение мембраностабилизирующего действия экстракта сухого *Schizonepeta multifida*

In vitro на моделях перекисного и осмотического гемолиза эритроцитов оценивали мембраностабилизирующую активность экстракта сухого *S. multifida* [33]. Исследования проводили в трехкратной повторности. Мембраностабилизирующее действие экстракта сухого *S. multifida* оценивали по сравнению с контролем (без добавления исследуемого экстракта в инкубационную среду). Результаты исследования представлены на рисунке 5.1.1.



- 1 – перекисный гемолиз;
2 – осмотический гемолиз.

Рисунок 5.1.1 - Мембраностабилизирующая активность экстракта сухого *S. multifida* в модельных системах *in vitro*

В условиях перекисного гемолиза эритроцитов, вызванного реактивом Фентона, экстракт сухой *S. multifida* проявляет выраженное мембраностабилизирующее действие (Рисунок 5.1.1). Так, в концентрации 1,0 мг/мл отмечается ингибирование перекисидации липидов плазматической мембраны на 69 %, по сравнению с контролем. В концентрациях 0,1; 0,01 и 0,001 мг/мл испытуемый экстракт снижает процесс гемолиза на 58%, 36% и 15% соответственно. IC_{50} для перекисного гемолиза составляет 0,067 мг/мл.

Экстракт сухой *S. multifida* способствует снижению интенсивности осмотического гемолиза на 85 % в концентрации 1,0 мг/мл, по сравнению с контрольной пробой. Концентраций исследуемого средства 0,1; 0,01 и 0,001 мг/мл способствуют снижению степени гемолиза на 71%; 49% и 24 % соответственно. Установлено, что IC_{50} для осмотического гемолиза составляет 0,013 мг/мл.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что экстракт сухой *S. multifida* оказывает выраженное мембраностабилизирующее действие, сохраняя целостность плазматической мембраны эритроцитов в условиях перекисного и осмотического гемолиза.

5.2 Изучение антигипоксического действия экстракта сухого

Schizonepeta multifida

Экспериментальные исследования выполнены на 156 крысах обоего пола линии *Wistar* с исходной массой 180–200 г. Антигипоксическую активность экстракта *S. multifida* исследовали на 3 моделях: гиперкапническая, гемическая и гистотоксическая гипоксии. Гипоксию с гиперкапнией моделировали путем помещения животных в герметичную емкость объемом 1 л; гемическую и гистотоксическую гипоксии воспроизводили введением животным натрия нитрита (200 мг/кг, внутривентриально) и натрия нитропруссиды (20 мг/кг, внутривентриально) соответственно [65]. Антигипоксическое действие

оценивали по продолжительности жизни животных. Животным опытных групп внутрижелудочно вводили водный раствор (10 мл/кг, *per os*) экстракта сухого *S. multifida* в дозах 50, 100, 200 и 300 мг/кг 1 раз в сутки в течение 7 дней, последний раз за 30 минут до моделирования гипоксии. В качестве препарата сравнения использовали валерианы экстракт в дозе 120 мг/кг, крысы контрольной группы получали воду очищенную в эквивалентном объеме по аналогичной схеме. В каждую группу входило по 8 животных.

Результаты исследований показали, что экстракт сухой *S. multifida* в диапазоне доз 100-300 мг/кг оказывает выраженное антигипоксическое действие, превосходящее таковое препарата сравнения – валерианы экстракта (Таблица 5.2.1).

Таблица 5.2.1 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на продолжительность жизни белых крыс при острых гипоксиях

Группы животных	Продолжительность жизни, с		
	Гемическая гипоксия	Гистотоксическая гипоксия	Нормобарическая гипоксия
Контрольная (H ₂ O), n=8	1742±77,9	1150±66,0	2883±97,2
Опытная I (<i>S. multifida</i> , 50 мг/кг), n=8	1808±122,6	1350±43,2*	3256±226,0
Опытная II (<i>S. multifida</i> , 100 мг/кг), n=8	2085±66,4*	1450±33,6*	3856±193,2*
Опытная III (<i>S. multifida</i> , 200 мг/кг), n=8	2347±122,6*	1428±70,7*	3740±241,8*
Опытная IV (<i>S. multifida</i> , 300 мг/кг), n=8	2134±78,4*	1413±93,9*	3604±115,8*
Опытная V (ВЭ, 120 мг/кг), n=8	2078±71,2*	1314±50,7	3530±273,4

Примечание. Здесь и далее: * - различия статистически значимы между контрольной и опытной группами при $P \leq 0,05$; n – число животных в группе.

Так, на фоне гемической гипоксии введение животным экстракта *S. multifida* в дозах 100 и 300 мг/кг увеличивало время жизни на 20% и 23% соответственно по сравнению с таковым показателем контрольных животных, в дозе 200 мг/кг – на 35%. У животных опытных групп, получавших

экстракт *S. multifida* в дозах 200 и 300 мг/кг, резервное время жизни при острой гистотоксической гипоксии увеличивалось на 24% и 23%, при нормобарической гипоксии с гиперкапнией – на 30% и 25% соответственно относительно показателей контрольных животных. Применение испытуемого экстракта в дозе 100 мг/кг увеличивало время жизни животных на фоне острых гистотоксической и нормобарической гипоксиях на 32% и 34% соответственно относительно контроля. Антигипоксическое действие испытуемого экстракта в дозе 50 мг/кг соответствовало таковому препарата сравнения – валерианы экстракта (Таблица 5.2.1).

Таким образом, экстракт сухой *S. multifida* в диапазоне доз 50-300 мг/кг обладает антигипоксической активностью, увеличивая продолжительность жизни животных на фоне гипоксий различного генеза.

5.3 Стресс-протективное действие экстракта сухого *Schizonepeta multifida* при остром иммобилизационном стрессе у белых крыс

Исследования выполнены на 32 белых крысах линии *Wistar* обоего пола с исходной массой 160-180 г. Животные были разделены на 4 группы: интактная, контрольная, первая опытная и вторая опытная. Крысам первой опытной группы внутрижелудочно вводили водный раствор (10 мл/кг) экстракта сухого *S. multifida* в дозе 200 мг/кг в течение 7 дней до иммобилизации, последнее введение осуществляли за 1 час до стрессорного воздействия. В качестве препарата сравнения использовали валерианы экстракт в дозе 120 мг/кг, который вводили животным второй опытной группы по аналогичной схеме. Крысы интактной и контрольной групп получали эквивалентное количество воды. Иммобилизационный стресс моделировали общепринятым методом – путем фиксации животных в положении на спине в течение 24 часов [65]. Стрессовому воздействию были подвержены крысы контрольной и опытных групп. Для оценки антистрессорной активности исследуемого средства определяли выраженность триады Селье: гипертрофию надпочечников,

инволюцию иммунокомпетентных органов – тимуса и селезенки, наличие точечных кровоизлияний, эрозий и полосовидных язв в слизистой оболочке желудка с подсчетом индекса Паулса для них. Интенсивность процессов ПОЛ оценивали по уровню вторичного продукта перекисидации – малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови [31]. Состояние эндогенной антиоксидантной системы характеризовали по активности каталазы в сыворотке крови [37], супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах [44] и по содержанию восстановленного глутатиона (GSH) в цельной крови [200]. Данные представлены в таблицах 5.3.1 – 5.3.3.

Результаты исследований показали, что на фоне 24-часовой иммобилизации у животных контрольной группы развивается комплекс дистрофических изменений внутренних органов, характерных для стрессорной реакции: инволюция иммунокомпетентных органов (массы тимуса и селезенки снижались соответственно на 62% и 52%) и гипертрофия надпочечников (в 1,9 раза) по сравнению с данными у интактных животных (Таблица 5.3.1). Кроме того, в слизистой оболочке желудка наблюдались точечные кровоизлияния, эрозии и полосовидные язвы; индекс Паулса для которых составлял соответственно 6,5; 4,2 и 1,2 (Таблица 5.3.2).

Таблица 5.3.1 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на выраженность дегенеративных изменений внутренних органов белых крыс при стресс-индуцированном повреждении

Группы животных	Масса, мг/100г		
	Тимус	Селезенка	Надпочечники
Интактная (H ₂ O), n=8	99,6±8,94	342,6±34,10	16,4±1,83
Контрольная (стресс+H ₂ O), n=8	38,0±4,29	165,3±10,63	30,9±2,72
Опытная I (стресс + <i>S. multifida</i> , 200 мг/кг), n=8	62,2±2,89*	210,2±4,02*	21,6±3,66*
Опытная II (стресс + ВЭ, 120 мг/кг), n=8	66,1±4,29*	202,2±10,01*	20,4±4,05*

Применение экстракта *S. multifida* в дозе 200 мг/кг в условиях 24-часовой иммобилизации оказывает выраженное стресс-протективное действие. Так, у животных опытной группы масса надпочечников была ниже на 30%, масса тимуса и селезенки – выше на 64% и 27% соответственно таковых показателей контрольных животных (Таблица 5.3.1). Введение препарата сравнения нормализовало данные показатели по отношению к контролю на 34%, 74% и 22% соответственно.

Таблица 5.3.2 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на выраженность повреждений в слизистой оболочке желудка белых крыс при стресс-индуцированном повреждении

Показатели	Группы животных		
	Контрольная (стресс + H ₂ O), n=8	Опытная I (стресс + <i>S. multifida</i> , 200 мг/кг), n=8	Опытная II (стресс + ВЭ, 120 мг/кг), n=8
Точечные кровоизлияния			
% поражения животных	100	100	100
Среднее число деструкций	6,5±0,89	4,1±0,54	4,6±0,41
Индекс Паулса	6,5	4,1	4,6
Эрозии			
% поражения животных	87,5	75	87,5
Среднее число деструкций	4,8±1,21	1,8±0,41*	1,6±0,41*
Индекс Паулса	4,2	1,4	1,4
Полосовидные язвы			
% поражения животных	62,5	0	25
Среднее число деструкций	1,9±0,67	0	0,4±0,27
Индекс Паулса	1,2	0	0,1

Наряду с этим, превентивное введение испытуемого средства оказывало выраженное гастропротективное действие, задерживая развитие деструкций в слизистой оболочке желудка у животных первой опытной группы (Таблица 5.3.2), и данный эффект был сопоставим с таковым валерианы экстракта. Так, несмотря на то, что точечные кровоизлияния в стенке желудка наблюдались у 100% животных первой и второй опытных групп, среднее число данных деструкций и индекс Паулса для них были ниже на 37% и 29% данных контрольных животных. Эрозии в первой опытной группе наблюдались у 6 животных из 8, тогда как в контрольной и второй опытной группах у 7 животных из 8. Среднее число данных деструкций и индекс Паулса для них у животных, получавших экстракт *S. multifida*, были соответственно 63% и 67% ниже таковых показателей контрольных животных. В первой опытной группе ни у одного животного не отмечались полосовидные язвы, тогда как во второй опытной группе данные деструкции выявлялись у 25% животных, а в контрольной группе – у 5 животных из 8.

Таблица 5.3.3 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* и валерианы экстракта на процессы перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы белых крыс при стресс-индуцированном повреждении

Показатель	Группа животных			
	Интактная (H ₂ O), n=8	Контрольная (стресс + H ₂ O), n=8	Опытная I (стресс + <i>S. multifida</i> , 200 мг/кг), n=8	Опытная II (стресс + ВЭ, 120 мг/кг), n=8
МДА в сыворотке крови, мкмоль/л	6,2±0,26	11,7±0,76	8,2±0,62*	8,4±0,51
Каталаза в сыворотке крови, мкат/л	15,2±1,21	10,1±0,48	13,5±0,90	13,1±0,77
СОД в эритроцитах, усл.ед.	2,2±0,15	1,2±0,11	1,6±0,11	1,5±0,10
GSH в крови, мкмоль/л	987,2±32,11	772,5±21,03	885,4±39,40	914,0±39,54

В эксперименте показано, что иммобилизационный стресс сопровождается выраженной индукцией процессов ПОЛ и снижением активности эндогенной антиоксидантной системы организма, о чем свидетельствует повышение концентрации МДА в сыворотке крови в 1,9 раза, снижение активности каталазы и СОД в 1,5 и 1,9 раза соответственно, уменьшение содержания GSH на 24% по сравнению с аналогичными показателями у животных интактной группы (Таблица 5.3.3).

Введение животным экстракта *S. multifida* и валерианы экстракта снижало концентрацию МДА в сыворотке крови на 30% и 28% соответственно по сравнению с данными у животных контрольной группы. Угнетение интенсивности ПОЛ при стресс-индуцированном повреждении вызвано способностью фитоэкстрактов повышать активность ферментов антиоксидантной системы организма. Так, у животных первой и второй опытных групп активность каталазы в сыворотке крови возрастала на 34% и 30%, активность СОД в эритроцитах – на 33% и 25%, и содержание GSH в крови – на 15% и 18% соответственно по сравнению с таковыми у животных контрольной группы.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что экстракт сухой *S. multifida* на фоне стресс-индуцированного повреждения оказывает выраженное стресс-протективное действие, предотвращая гипертрофию надпочечников, инволюцию тимуса и селезенки, а также развитие язвенных повреждений в слизистой оболочке желудка. Одним из механизмов, определяющих стресс-протективное действие *S. multifida*, является способность исследуемого средства ингибировать процессы ПОЛ за счет повышения активности эндогенной антиоксидантной системы организма.

5.4 Исследование влияния экстракта сухого *Schizonepeta multifida* на ГАМК-ергическую систему

Исследования проведены на 40 белых крысах линии Wistar обоего пола с исходной массой 160-180 г. Экстракт сухой *S. multifida* в дозе 200 мг/кг

вводили белым крысам внутрижелудочно ежедневно в течение 7 дней до проведения экспериментов. Животные контрольной группы получали воду очищенную по аналогичной схеме. Влияния экстракта сухого *S. multifida* на ГАМК-ергическую систему исследовали с помощью метода конфликтной ситуации по *Vogel*. Блокаду ГАМК_A-рецептора вызывали бикукуллином (Sigma, США) в дозе 1,0 мг/кг внутрибрюшинно, а блокаду хлорного канала - пикротоксином (Sigma, США) в дозе 1 мг/кг внутрибрюшинно.

Данные, представленные на рисунке 5.4.1, показывают, что внутрибрюшинное введение животным блокатора хлорного канала – пикротоксина и блокатора ГАМК_A-рецептора – бикукуллина вызывает проконфликтный, анксиогенный эффект, что выражается в снижении числа наказуемых взятий воды в 5,6 и 3,1 раза по сравнению с показателем интактных животных. Введение животным экстракта сухого *S. multifida* в дозе 200 мг/кг увеличивало количество наказуемых взятий воды на фоне инъекции пикротоксина и бикукуллина в среднем в 2,6 и 1,4 раза соответственно.

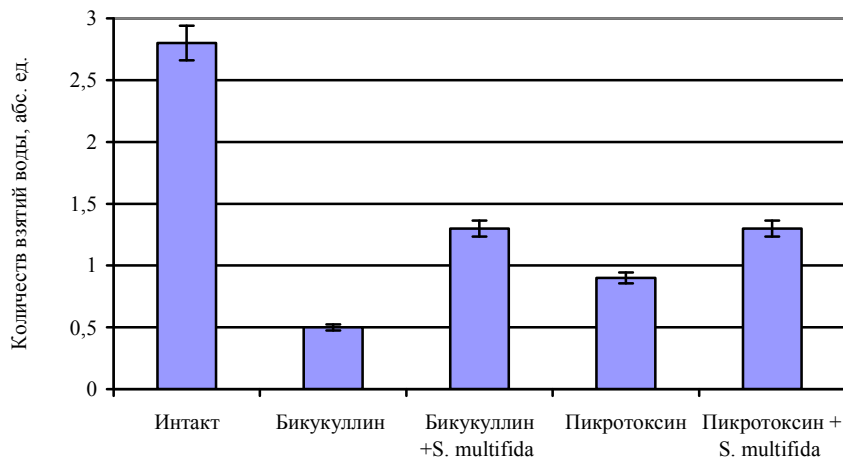


Рисунок 5.4.1 – Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* на ГАМК-ергическую систему

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что экстракт сухой *S. multifida* оказывают стимулирующее влияние на ГАМК-ергическую систему.

ГЛАВА 6 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Широкое распространение в клинической практике и тенденция к увеличению тревожных расстройств, депрессии и их коморбидных форм, несмотря на значительные достижения современной науки в изучении их патогенеза, а также широкого разнообразия применяемых в их фармакотерапии препаратов, определяют большой интерес к поиску эффективных средств для их лечения. Используемые в настоящее время синтетические препараты очень часто вызывают развитие побочных эффектов, привыкание и лекарственную зависимость, а также синдром отмены [7, 89, 99, 128, 169].

Особый интерес в лечении тревожных и депрессивных расстройств представляют лекарственные средства растительного происхождения. В отличие от синтетических препаратов растительные средства наряду с высокой терапевтической эффективностью, как правило, не обладают побочными отрицательными воздействиями за исключением отдельных случаев индивидуальной чувствительности [83]. Фитосредства устраняют причину болезни и нормализуют обменные процессы и физиологическое состояние клеток, органов и тканей, в связи с чем их лечебный эффект появляется не сразу, развивается в течение нескольких дней или недель, при этом стойкий и длительный [84].

С давних времен в лечении заболеваний нервной системы высоко рекомендовали себя представители семейства Яснотковые (*Lamiaceae*): душица, мелисса, пассифлора, пустырник, мята, шлемник и др. [83]. По химическому составу данные фитотранквилизаторы можно подразделить на растения с высоким содержанием флавоноидов (шлемник байкальский, пустырник сердечный) [81, 168], эфирных масел (душица, мелисса) [29, 59], алкалоидов (пассифлора инкарнатная) [94, 100].

Особый интерес в лечении тревожных и депрессивных расстройств представляет эфиромасличное растение семейства Яснотковые – *Schizonepeta multifida* (L.) Briq. Содержание эфирного масла в надземной части *S. multifida* в зависимости от климатических условий региона и фенофазы варьирует от

0,18 до 1,8%. Основными компонентами эфирного масла являются моно- и сесквитерпеноиды: пулегон, лимонен, линалоол, 1,8-цинеол, карвакрол, β -мирцен, ментон, карвеол и др. [36, 52, 80]. Также в значительном количестве в траве *S. multifida* содержатся флавоноиды – апигенин, лютеолин, 7-О-гликозид лютеолина и др. [177, 212]. Данные индивидуальные соединения обладают широким спектром биологической активности, включая действие на нервную систему (анксиолитическое, антидепрессивное, антиконвульсантное и др.) [117, 132, 132, 204, 205, 207].

По данным «*The Plant List*», таксономическое название данного растения – котовник многонадрезанный (*Nepeta multifida* L.). Выраженное противотревожное и антидепрессивное влияние проявляют другие представители рода *Nepeta* – *N. persica*, *N. menthoides*, *N. cataria* [109, 138, 187]. Все вышеизложенное обусловило проведение исследований по оценке влияния экстракта сухого *S. multifida* на функциональное состояние ЦНС и его фармакотерапевтической эффективности при патологических состояниях, сопровождающихся тревожно-депрессивными расстройствами.

Исследуемый экстракт сухой *Schizonepeta multifida* по классификации К.К. Сидорова (1973) и Н. Hodge, R. Sterner (1975) относится к V классу токсичности – практически нетоксичных лекарственных веществ.

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

О наличии противотревожной активности у исследуемого экстракта свидетельствуют показатели, полученные в тестах «открытое поле», ПКЛ, «светлая/темная камера», «гипофагия» и «конфликтная ситуация по *Vogel*». Так, в условиях ненаказуемого поведения экстракт *S. multifida* увеличивает количество заходов и время пребывания животных в открытых рукавах ПКЛ, время переходов и время нахождения в светлом отсеке «светлой/темной ка-

меры», объем съеденной пищи в незнакомых условиях, а также вертикальную, горизонтальную активности и норковый рефлекс в тесте «открытое поле». На фоне применения экстракт *S. multifida* снижались показатели вегетативных проявлений тревожности – количество актов abortивного груминга и дефекаций. В условиях наказуемого поведения экстракт *S. multifida* увеличивал количество взятий воды в тесте «конфликтная ситуация по Vogel». Данный эффект сопоставим с таковым у препарата сравнения – валерианы экстракта.

Анксиолитический эффект экстракта *S. multifida* реализуется за счет содержащихся в нем индивидуальных соединений: компонентов эфирного масла, флавоноидов и др. Результаты наших исследований показали, что эфирное масло, лютеолин-7-О-глюкозид и урсоловая кислота, выделенные из *S. multifida*, снижают у животных уровень тревожности, ослабляют пассивно-оборонительную реакцию и повышают ориентировочно-исследовательское поведение в тестах «открытое поле» и ПКЛ. Наиболее выраженный анксиолитический эффект проявляют эфирное масло и лютеолин-7-О-глюкозид. Противотревожный эффект урсоловой кислоты также ранее был выявлен в работах других авторов [154]. В наших исследованиях по степени анксиолитической эффективности данное соединение уступает эфирному маслу и лютеолин-7-О-глюкозиду.

Выраженный противотревожный эффект эфирного масла *S. multifida*, обусловлен входящими в его состав пулегона и лимонена [133], концентрация которых, по данным разных авторов [36, 80], составляет 40% и 35% соответственно. Также анксиолитическая активность в классических моделях тревоги («открытое поле», ПКЛ) выявлена и у других компонентов эфирного масла: 1-4-цинеол [143], миртенол [176], кариофиллен [140]. По данным D. Roberto [189], лютеолин способен модулировать двигательную активность животных. В тесте ПКЛ апигенин его гликозид проявляли противотревожное действие аналогичное с препаратом сравнения – диазепамом [156].

Экстракт *S. multifida* в дозе 300 мг/кг проявляет седативные свойства, пролонгируя гексеналовый и барбиталовый сон. Данный фармакологический

эффект согласуется с результатами в тесте «открытое поле»: у животных, получавших экстракт в указанное дозе были снижены двигательная и исследовательская активности. Седативный эффект выявлен, у входящего в состав испытуемого экстракта апигенина, и по данным [101], для него характерен седативный, а не анксиолитический эффект. Пролонгирование фенобарбиталового сна наблюдалось на фоне введения животным одного из компонентов эфирного масла - 1,4-цинеола [143].

На классических моделях депрессии – «принудительное плавание по *Porsolt*» и «подвешивание за хвост» установлено антидепрессивное действие экстракта *S. multifida*, превосходящее таковое препарата сравнения. По данным литературы, антидепрессивным эффектом обладают как доминирующие компоненты эфирного масла – пулегон и лимонен, так и находящиеся в малых концентрациях – 1,4-цинеол [143], линалоол, пинен [123, 145]. Антидепрессивное действие в эксперименте установлено для урсоловой кислоты [154]. Классические поведенческие тесты показали, что апигенин снижает объем сахарозы, употребляемый животными и время иммобильности мышей, индуцированного хроническим введением кортикостерона [211]. Выраженное как анксиолитическое, так и антидепрессивное действие в эксперименте проявляет кофейная кислота [204].

Результаты наших исследований показали, что сухой экстракт *S. multifida* стимулирует когнитивные функции у крыс, что выражается в ускорении выработки условного рефлекса и сохранности памятного следа в отдаленные после обучения сроки. По данным литературы, способность, улучшать когнитивные функции, характерны для апигенина [208].

Установленная нами противосудорожная активность экстракта сухого в дозах 100 и 200 мг/кг на модели тиосемикарбазидовых судорог, также обусловлена соединениями эфирного масла [132, 132, 180].

Известно, что одним из наиболее важных факторов, ответственных за развитие и сохранение тревожного расстройства и депрессии у человека, является хронический социальный, психологический и эмоциональный стресс, с которым он сталкивается на протяжении всей жизни [43]. На основании

этого для моделирования тревожно-депрессивного состояния были выбраны две модели хронического стресса – длительная депривация сна по Жуве и хронический комбинированный стресс со сменой разномодальных стрессоров. По данным литературы [19, 49, 81, 82], у животных на фоне длительной депривации сна и, подвергшихся хроническому комбинированному стрессу со сменой разномодальных стрессоров по стохастической схеме, развивается тревожное и депрессивноподобное 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 выявлены и в наших исследованиях.

Полученные нами данные показали, что использование экстракта сухого *S. multifida* на фоне длительной депривации сна и хронического комбинированного стресса уменьшает выраженность стрессорных изменений во внутренних органах животных, проявляет выраженное противотревожное влияние, увеличивая количество заходов в открытые рукава ПКЛ, в центральные квадраты «открытого поля», усиливая норковый рефлекс, уменьшая число актов abortивного груминга и актов дефекации; антидепрессивное влияние, укорачивая длительность поведения «отчаяния» в тестах «подвешивание за хвост» и «вынужденное плавание по *Porsolt*».

По данным R. Li [167], антидепрессивным действием при стрессиндуцированных депрессивных состояниях обладает апигенин. Полученные авторами результаты показали, что антидепрессивный эффект апигенина реализуется за счет ингибирования производства IL-1 β в мозге крыс. Также в реализации нейропротективного эффекта апигенина лежит его способность ингибировать высвобождение глутамата в гиппокампе крыс [120]. Нормализует поведенческие показатели животных при стрессовых состояниях кофейная кислота [205].

Доказано, что выраженность депрессивных расстройств коррелирует с тяжестью когнитивной дисфункции [17, 18]. Данные наших исследований

показали, что испытуемый экстракт *S. multifida* способствует более быстрому формированию условного рефлекса и сохранению его в отдаленные сроки на фоне патологических состояний, сопровождающиеся тревожно-депрессивными расстройствами.

Одной из причин развития у больных с депрессиями и тревожными расстройствами когнитивных нарушений являются обнаруженные у них изменения в структурах головного мозга. Получены доказательства, что повторяющиеся нарушения настроения связаны со значительным снижением объемов коры больших полушарий головного мозга и гиппокампа, а также со снижением числа нейронов [18].

Проводимые нами патоморфологические и морфометрические исследования показали, что экстракт сухой *S. multifida* оказывает выраженное нейропротективное влияние на фоне хронического стресса, снижая количество регрессивных клеточных форм и увеличивая количество функциональной активных нейронов во фронтальной коре и гиппокампе головного мозга белых крыс.

Данный фармакотерапевтический эффект экстракта сухого *S. multifida* на фоне патологических состояний, сопровождающихся развитием тревожно-депрессивных расстройств, обусловлен его способностью ограничивать гиперактивацию центральных стресс-реализующих систем, снижать выраженность процессов свободнорадикального окисления бмомакромолекул, повышать активность эндогенной антиоксидантной системы, а также увеличивать эффективность сопряжения тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования в головном мозге.

По данным литературы, урсоловая кислота в эксперименте ингибирует процессы ПОЛ [105] и оказывает антиоксидантное действие [134]. Выраженное антиоксидантная и антирадикальная активность характерна для лютеолина [151, 178].

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 одного из основных компонентов эфирного масла *S. multifida* – лимонена [127]. Широкий спектр фармакологической активности, включающий стресс-протективный эффект, характерен для урсоловой кислоты [154]. Выраженная биологическая активность характерна и для растительных полифенольных соединений, в частности, для флавоноидов – апигенина, лютеолина, лютеолина-7-О-глюкозида и др. [167, 197].

В экспериментах *in vitro* установлено, что экстракт сухой *S. multifida* обладает выраженной мембраностабилизирующей активностью при перекисном и осмотическом гемолизе.

На моделях гипоксии различного генеза было выявлено, что экстракт сухой *S. multifida* в диапазоне доз 50-300 мг/кг обладает антигипоксической активностью, увеличивая продолжительность жизни животных. Установленная антигипоксическая активность экстракта сухого *S. multifida* обусловлена широким спектром биологически активных веществ, содержащихся в *S. multifida*: флавоноидов, терпеноидов, фенолкарбоновых, и органических кислот и др. [62]. Так, по данным литературы, лютеолин проявляет выраженное протективное действие в условиях недостатка кислорода [186], 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 [121]. Выраженный терапевтический эффект за счет влияния на метаболические, энергетические и окислительные процессы в клетке проявляет урсоловая кислота [154, 166]. 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 [174, 190, 196].

Известно, что активация ГАМК-ергической системы способствует снижению тревоги и депрессии, тогда как подавление ГАМК-ергической системы коррелирует с повышением их уровня. В связи с этим, ГАМК-ергическая система играет важнейшую роль в патогенезе тревоги и депрессии, а также указывает на то, что поиск новых ГАМК-активных препаратов является перспективным в разработке лекарственных средств, обладающих анксиолитическим и антидепрессивным действием [30].

Результаты наших исследований показали, что экстракт сухой *S. multifida* оказывают стимулирующее влияние на ГАМК-ергическую систему, ингибируя действие блокатора хлорного канала – пикротоксина и блокатора ГАМК_A-рецептора – бикикуллина. В одном исследовании было обнаружено, что апигенин обладает седативным, а не анксиолитическим эффектом, и был сделан вывод о том, что седативный эффект связан с активацией ГАМК_A-рецептора [101].

Таким образом, экстракт сухой *S. multifida* оказывает полимодальное влияние на функциональное состояние нервной системы, проявляя анксиолитическое, антидепрессивное, умеренное седативное, ноотропное и противосудорожное действия. На фоне патологических состояний, сопровождающихся тревожно-депрессивными расстройствами, исследуемое средство проявляет анксиолитическое, антидепрессивное и нейропротективное влияние.

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 нейротрансмиттерной передачи, 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 симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой систем, ингибирование свободнорадикальных процессов, активация антиоксидантной системы организма и ГАМК-ергической нейротрансмиссии, нормализация энергетического метаболизма, при его способности оказывать антиоксидантное, мембраностабилизирующее, стресс-протективное и антигипоксическое действие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акарачкова Е.С. Алгоритм диагностики, лечение и профилактика стресса (для врачей общей практики) / Е.С. Акарачкова, О.В. Котова, С.В. Вершинина // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, №. 6. – С. 102-107.
2. Аляутдин Н.Н. Стресс-протекторная фитотерапия / Н.Н. Аляутдин, М.Д. Гусейнов, И.Н. Зильфикаров, Б.К. Романов // Биомедицина. – 2011. – № 3. – С. 115-119.
3. Баранов А.П. Возможности терапии тревожно-депрессивных расстройств у больных с хронической сердечной недостаточностью / А.П. Баранов, А.В. Струтынский, О.Ш. Ойноткинова, А.А. Баранова и др. // Российский медицинский журнал. – 2016. – Т. 24, №. 9. – С. 572-578.
4. Барнаулов О.Д. ОСТРУМ для острого ума / О.Д. Барнаулов // Фитотерапия в неврологии. – СПб., 2009. – С. 635-639.
5. Баторова С.М. Справочник лекарственных растений традиционной тибетской медицины / С.М. Баторова, Г.П. Яковлев, Т.А. Асеева. – Новосибирск, 2013. – 292 с.
6. Белоусова Н.И. Эфирное масло *Shizonepeta multifida* (Республика Хакасия) / Н.И. Белоусова, Н.А. Некратова, А.В.Ткачев, М.Н. Шурупова // Лекарственные растения: фундаментальные и прикладные проблемы. – Новосибирск, 2015. – С. 59-63.
7. Бородин В.И. Побочные эффекты транквилизаторов и их роль в пограничной психиатрии / В.И. Бородин // Фундаментальные аспекты психического здоровья. – 2016. – №. 1. – С. 19-22.
8. Булаев В.М. Современная фитотерапия / В.М. Булаев, Е.В. Ших, Д.А. Сычев. – М., 2011. – 148 с.
9. Бурчинский С.Г. Препараты валерианы как комплексные корректоры психоэмоциональных и когнитивных расстройств в неврологии: новые возможности / С.Г. Бурчинский // Практикующий лікар. – 2015. – №. 3. – С. 49-53.

10. Волчегорский И.А. Анксиолитическое и антидепрессивное действие производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в остром периоде аллоксанового диабета у крыс / И.А. Волчегорский, И.Ю. Мирошниченко, Л.М. Рассохина, Р.М. Файзуллин и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77, №. 4. – С. 14-20.
11. Воробьева О.В. Вегетативная дистония – что скрывается за диагнозом? / О.В. Воробьева // Трудный пациент. – 2011. – Т. 9, №. 10. – С. 16-20.
12. Воронина Т.А. Поведенческие экспериментальные модели депрессии / Т.А. Воронина, Т.Л. Гарибова, В.А. Крайнева // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2017. – № 3. – С. 14-19.
13. Воронина Т.А. Роль гипоксии в развитии инсульта и судорожных состояний. Антигипоксанты / Т.А. Воронина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т. 14, № 1. – С. 63-70.
14. Годин В.Н. Морфология цветков *Schizonepeta multifida* (Lamiaceae) в связи с половой дифференциацией / В.Н. Годин // Ботанический журнал. – 2009. – Т. 94, №. 12. – С. 1784-1790.
15. Горяев М.И. Исследование веществ, входящих в состав эфирных масел / М.И. Горяев, Ф.С. Шарипова, Л.А. Ельчибекова, С. Шатар // Тр. Института биологии АН МНР. – Улан-Батор, 1974. – № 8. – С. 149-150.
16. Государственный реестр лекарственных средств Министерство Здравоохранения Российской Федерации / <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.
17. Григорьян Г.А. Молекулярно-клеточные механизмы депрессии. Роль глюкокортикоидов, цитокинов, нейротрансмиттеров и трофических факторов в генезе депрессивных расстройств / Г.А. Григорьян, Н.Н. Дыгало, А.Б. Гехт, М.Ю. Степаничев, Н.В. Гуляева // Успехи физиологических наук. – 2014. – Т. 45, № 2. – С. 3-19.
18. Гусев Е.И. Роль процессов нейропластичности в развитии депрессивных расстройств / Е.И. Гусев, А.Н. Боголепова // Трудный пациент. – 2010. – Т.8, № 10. – С. 11- 16.

19. Гуськова И.Н. Губоцветные горного Алтая как источник получения эфирных масел: Автореф. дис....канд.биол.наук / И.Н. Гуськова. – Томск, 1971. – 21с.
20. Гуськова И.Н. Динамика накопления эфирного масла у схизонепеты многонадрезной (*Schizonepeta multifida* (L.) Briq.) / И.Н. Гуськова // Новые полезные растения Сибири (интродукция и акклиматизация). – Новосибирск, 1965. – С. 20-24.
21. Гуськова И.Н. Накопление эфирных масел у алтайских видов рода *Schizonepeta* L. Briq. / И.Н. Гуськова // Комплексное изучение полезных растений Сибири. – Новосибирск, 1974.– С. 151–157.
22. Делова Г.В. Антибактериальные и антифунгальные свойства эфирных масел некоторых видов губоцветных / Г.В. Делова, И.Н. Гуськова // Комплексное изучение полезных растений Сибири. – Новосибирск, 1974. – С. 131-146.
23. Дудченко Л.Г. Пряно-ароматические и пряно-вкусовые растения / Л.Г. Дудченко, А.С. Козьяков, В.В. Кривенко. – Киев, 1989. – 304 с.
24. Журавлёва Е.А. Анализ современного ассортимента успокаивающих средств на основе лекарственного растительного сырья / Е.А. Журавлёва, Л.Ф. Жезняковская //Концепции фундаментальных и прикладных научных исследований. – Казань, 2017. – №. 4. – С. 3-5.
25. Золотов Н.Н. Активность пролинспецифических ферментов у больных с тревожными расстройствами и ее изменения при терапии феназепамом / Н.Н. Золотов, Т.С. Сюняков, О.А. Дорофеева, С.А. Сюняков и др.// Психиатрия и психофармакотерапия. – 2012. – Т. 14, №. 6. – С. 4-7.
26. Иванов С.В. Спектр применения современных анксиолитиков в психиатрии и общей медицине (систематический обзор клинических исследований селективного анксиолитика Афобазола) / С.В. Иванов // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – №. 3. – С. 2-9.

27. Иванов С.В. Тревожные расстройства в общей медицине (клиника, фармакотерапия) / С.В. Иванов // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2013. – №. 4. – С. 15-19.
28. Иванова Е. Неблагоприятные побочные реакции на прием бензодиазепиновых транквилизаторов, в частности, при лечении синдрома отмены алкоголя / Е. Иванова, Д. Иващенко, Л. Савченко и др. // Врач. – 2017. – №. 9. – С. 9-13.
29. Кабачук Н.В. Нейропротективное действие экстракта соплодий хмеля обыкновенного (*Humulus lupulus L.*) / Н.В. Кабачук. – Автореф. ...канд.мед.наук / Н.В. Кабачук. – Улан-Удэ, 2011. – 21 с.
30. Калуев А.В. О роли ГАМК в патогенезе тревоги и депрессии / А.В. Калуев, Д.Д. Натт // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2004. – Т. 67, №. 4. – С. 71-76.
31. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – М., 2009. – 890 с.
32. Ким В.Э. Влияние комплексного фитоизвлечения и микрокапсул на ориентировочно-исследовательское и эмоциональное поведение крыс в тесте «открытое поле» / В.Э. Ким, Э.Ф. Степанова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2016. – Т. 33, №. 5 (226), вып.33. – С. 149-152.
33. Ковалев И.Е. Влияние меланина на гемолиз эритроцитов, вызываемый свободнорадикальными реакциями и другими факторами / И.Е. Ковалев, Н.П. Данилова, С.А. Андронати // Фармакология и токсикология. – 1986. – № 4. – С. 89–91.
34. Кожина А.М. Современные подходы к терапии депрессивных расстройств / А.М. Кожина, Е.А. Зеленская // Український вісник психоневрології. – 2013. – №. 21, вип. 4. – С. 90-93.
35. Коробов Н.В. Историческое значение бензодиазепинов и некоторые аспекты их применения в настоящее время / Н.В. Коробов // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2015. – Т. 17, №. 1. – С. 38-43.

36. Королюк Е.А. Эфирное масло из двух видов *Schizonepeta*, произрастающих в Горном Алтае / Е.А. Королюк, А.В. Ткачева // Химия растительного сырья. – 2002. – № 1. – С. 53-56.
37. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
38. Коростий В.И. Опыт применения небензодазепиновых анксиолитиков в комплексном лечении тревожных расстройств при психосоматических заболеваниях / В. И Коростий // Український вісник психоневрології. – 2013. – №. 21, вип. 3. – С. 144-148.
39. Куркин В.А. Антраценпроизводные зверобоя продырявленного / В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева // Традиционная медицина. – 2012. – № 2 (29). – С. 48-50.
40. Куркин В.А. Перспективы создания импортозамещающих нейротропных лекарственных растительных препаратов на основе фенилпропаноидов и флавоноидов / В.А. Куркин, И.К. Петрухина, А.В. Куркина, О.Е. Правдивцева // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 6 (часть 5) – С. 946-950.
41. Ладыженский М.Я. Бензодиазепиновые анксиолитики: востребованы ли они сегодня? / М.Р. Ладыженский, А.В. Городничев, Е.Г. Костюкова // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – №. 2. – С. 20-25.
42. Лобанова И.Е. Противовирусные свойства дикорастущих и культивируемых растений Юго-Западной Сибири / И.Е. Лобанова, Е.И. Филиппова, Г.И. Высочина, Н.А. Мазуркова // Растительный мир Азиатской России. – 2016. – № 2(22). – С. 64–72.
43. Марута Н.А. Тревожные расстройства в структуре психосоматической патологии (клинические проявления, диагностика, терапия) / Н.А. Марута // Здоров'я України. – 2016. – №. 1. – С. 374.
44. Матюшин Б.Н. Определение супероксиддисмутазной активности в материале пункционной биопсии печени при ее хроническом поражении / Б.Н.

- Матюшин, А.С. Логинов, В.Д. Ткачев // Лабораторное дело. – 1991. – № 7. – С. 16-19.
45. Микроскопическая техника: Руководство / под ред. Д.С. Саркисова, Ю.Л. Перова. – М., 1996. – 544 с.
46. Минаева В.Г. Лекарственные растения Сибири / В.Г. Минаева. – Новосибирск, 1991. – 431 с.
47. Мирзабекян Р.З. Фитотерапия депрессий легкой и средней степени тяжести / Р.З. Мирзабекян, В.Ю. Елецкий, Л.В. Крупенина // Атмосфера. Нервные болезни. – 2004. – №. 3. – С. 37-41.
48. Митихина И.А. Психическое здоровье населения мира: эпидемиологический аспект (зарубежные исследования 2000-2010 гг.) / И.А. Митихина, В.Г. Митихин, В.С. Ястребов, О.В. Лиманкин // Журнал неврологии и психиатрии. – 2011. – № 6. – С. 4-14.
49. Мкртчян В.Р. Тревога и депрессия в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца / В.Р. Мкртчян, Н.Г. Бенделиани, Л.З. Кожокова // Бюллетень НЦССХ им. АН Бакулева РАМН. Сердечнососудистые заболевания. – 2014. – Т. 15, №. 2. – С. 10-16.
50. Молодавкин Г.М. Психотропные свойства препарата астрагала монгольского / Г.М. Молодавкин, Т.А. Воронина, Ж. Алдармаа // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2000. – Т. 63, № 6. – С. 12-14.
51. Муддин С. Перспективы создания шипучих таблеток с сухими экстрактами зверобоя продырявленного и пассифлоры инкарнатной / С. Муддин и И.А. Крикливая // Материалы конференции «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин». – Харьков, 2016. – С. 183-186.
52. Мяделец М.А. Исследование химического состава эфирных масел *Nepeta sibirica* L., *Thymus petraeus* L. и *Schizonepeta multifida* (L.) Briq., произрастающих на территории Республики Хакасия / М.А. Мяделец, Д.В. Домрачев, С.В. Водолазова // Химия растительного сырья. – 2012. – № 4. – С. 119-124.
53. Новиков В.Е. Стресспротекторные свойства синтетических и растительных антиоксидантов / В.Е. Новиков, Н.О. Крюкова, А.В. Крикова, С.Д.

- Леонов // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2011. – Т. 9, №9. – С. 40-44.
54. Пашинский В.Г. Лечение травами / В.Г. Пашинский. – Баранул, 1991. 160 с.
55. Пешкова В.А. Результаты исследования некоторых растений семейств розоцветных и губоцветных, произрастающих в Иркутской области / В.А. Пешкова, В.И. Миронович, А.М. Мартынов // Результаты и перспективы научных исследований в области создания лекарственных средств из растительного сырья. – М., 1985. – С. 28-29.
56. Пешкова В.А. Фитохимическое исследование растений рода шизонепета и лапчатка / В.А. Пешкова, А.М. Мартынов, М.П. Шумойлова, Г.М. Федосеева // 3-й Всероссийский съезд фармацевтов. – Кишинев, 1980. – С. 192.
57. Пленник Р.Я. Полезные растения Хакасии. Ресурсы и интродукция / Р.Я. Пленник, Э.М. Гонтарь, Е.В. Тюрина и др. – Новосибирск, 1989. – 270 с.
58. Радаева Е.В. Тревожно-депрессивные расстройства и качество жизни у больных хроническими вирусными гепатитами / Е.В. Радаева, А.В. Говорин, М.В. Чистякова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 109, № 2. – С. 63-65.
59. Разуваева Я.Г. Анксиолитическое действие экстракта из соплодий *Nitmulus lupulus* (Cannabaceae) / Я.Г. Разуваева, С.М. Николаев, Н.В. Кабачук, О.В. Нагаслаева // Растительные ресурсы. – 2010. – Т. 46, вып. 4. – С. 137-142.
60. Разуваева Я.Г. Антигипоксическая активность настойки *Cimicifuga dahurica* / Я.Г. Разуваева, А.А. Торопова, Д.Э. Гармаев // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2017. – Т. 20, № 9. – С. 8-12.
61. Разуваева Я.Г. Психотропное действие растительного средства «Анксиофит» / Я.Г. Разуваева, Э.Ч. Тумутова, С.М. Николаев и др. // Вестник Бурятского государственного университета. Спецвыпуск С. – 2012. – С. 141-145.

62. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т.4. Семейство *Caprifoliaceae – Lobeliaceae* / Отв. ред. А.Л. Буданцев. – СПб., 2011. – 630 с.
63. Розанов В.А. Рост нарушений психического здоровья в мире – психиатрическая эпидемиология современности / В. А. Розанов // Уральский журн. психиатрии, наркологии и психотерапии. – 2015. – Т. 3, №. 1. – С. 6-21.
64. Романов Д.В. Анксиолитики при тревожных расстройствах в дерматологической практике / Д.В. Романов // Психические расстройства в общей медицине. – 2013. – №. 4. – С. 40-45.
65. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. – М., 2012. – 832 с.
66. Румак А.В. Химический состав эфирных масел растений рода *Schizonepeta* / А.В. Румак, В.А. Хан // Химия природных соединений. – 1989. – № 2. – С. 290-291.
67. Рыкова С.М. Психовегетативные нарушения у больных с функциональными расстройствами верхних отделов желудочно-кишечного тракта и ГЭРБ / С.М. Рыкова и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – №. 4. – С. 21-26.
68. Свиридов И.В. Влияние экстракта сухого *Serratula centauroides* L. на функциональное состояние центральной нервной системы / И.В. Свиридов, Я.Г. Разуваева, Л.Н. Шантанова // Вестник Бурятского государственного университета. Серия медицина, фармацевтика. – С. 184-188.
69. Сердюков Д.С. Адаптагенное воздействие водного экстракта *Schizonepeta multifida* на активность сывороточных ферментов в условиях ультрафиолетового облучения / Д.С. Сердюков, Е.С. Мухина // Актуальные вопросы и тенденции развития биологии, химии, физики. – Новосибирск, 2012. – С. 15-18.
70. Сердюков Д.С. Водный фитоэкстракт *Schizonepeta multifida* как препарат, повышающий антиоксидантный статус организма / Д.С. Сердюков, Е.С.

Мухина // Вестник Хакасского государственного университета им. Н.Ф. Катанова. – 2012. – №2. – С. 5-8.

71. Сердюков Д.С. Изменение метаболизма ряда ферментов при воздействии ультрафиолетом и возможность его коррекции экстрактом *Schizonepeta multifida* / Д.С. Сердюков // Экология России и сопредельных территорий. – Новосибирск, 2012. – С. 115-116.

72. Сердюков Д.С. Оценка антиоксидантной ценности *Schizonepeta multifida* / Д.С. Сердюков // Современные наукоемкие технологии. – 2013. – № 9. – Р. 52-53.

73. Слюсарева Е.С. Антропологический подход в профилактике психосоматических расстройств / Е.С. Слюсарева Е.В. Евмененко, Е.Л. Тинькова. – Ставрополь, 2011. – 156 с.

74. Смулевич А.Б. Коморбидность депрессии и расстройств неаффективного шизофренического спектра: клинко-эпидемиологическое исследование ЭДИП / А.Б. Смулевич, Н. И. Брико, А.В. Андрющенко и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Спецвыпуски. – 2015. – Т. 115, №. 11. – С. 6-19.

75. Собенников В.С. Соматизированная депрессия и тревога при разном типе течения аффективного заболевания / В.С. Собенников и др. // Психические расстройства в общей медицине. – 2015. – №. 4. – С. 4-8.

76. Соловьева И.К. Анксиолитики: вчера, сегодня, завтра / И.К. Соловьева // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, №. 5. – С. 385-388.

77. Средняя А.А. Антидепрессанты: нейрохимические аспекты механизма действия / А.А. Средняя // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2001. – Т. 3, №. 5. – С. 162-166.

78. Татаринова Н.К. Противотревожное действие экстракта из корней *Rhaponticum unflorum* / Н.К. Татаринова, Я.Г. Разуваева, Л.Н. Шантанова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2015. – №2 (102). – С. 92-94.

79. Тибетская медицина у бурят / Т.А. Асеева, Д.Б. Дашиев, А.Д. Дашиев и др.. Новосибирск, 2008. – 324 с.
80. Ткачева А.В. Изменение состава эфирного масла при разных сроках хранения сырья / А.В. Ткачев, Е.А. Королюк, М.С. Юсубов, А.М. Гурьев // Химия растительного сырья. – 2002. – № 1. – С. 19–30.
81. Тумутова Э.Ч. Анксиолитическое действие растительного средства «Анксиофит» / Э.Ч. Тумутова: Автореф... дис.канд.мед.наук. – Улан-Удэ, 2012. – 21 с.
82. Тюренков И.Н. Депрессивное состояние у крыс при хроническом комбинированном стрессе, вызванном сочетанием разномодальных стрессоров / И.Н. Тюренков, В.В. Богметова, Ю.В. Чернышева, Д.Д. Бородин // Российский физиологический журнал им. М.М. Сеченова. – 2013. – Т. 99, № 9. – С. 1045-1056.
83. Убеева И.П. Фитокоррекция заболеваний нервной системы / И.П. Убеева, Н.В. Верлан, Я.Г. Разуваева. – Иркутск, 2014. – 132 с.
84. Ушкалова А.В. Эффективность и безопасность *Hypericum perforatum* при психических расстройствах / А.В. Ушкалова // Врач. – 2007. – № 9. – С. 47–49.
85. Флора Сибири. Т. 11. Ругоlaceae–Lamiaceae (Labiatae). – Новосибирск: Наука, 1997. – 296 с.
86. Хайдав Ц. Лекарственные растения в монгольской медицине / Ц. Хайдав, Б. Алтанчимэг, Т.С. Валламова. – Улан-Батор, 2005. – 390 с.
87. Харкевич Д.А. Фармакология: учебник / Д.А. Харкевич. – М., 2015. – 720 с.
88. Шаварда А.Л. Эфирно-масличные растения Монголии. Терпеноидный состав эфирных масел некоторых видов семейства губоцветных / А.Л. Шаварда, Л.П. Маркова, Т.П. Надежина // Растительные ресурсы. – 1980. – Т. 16, вып.2. – С. 286–292.

89. Шавловская О.А. Анксиолитик бензодиазепинового ряда в терапии ряда тревожных состояний / О.А. Шавловская // Медицинский алфавит. – 2015. – Т.1, №. 12. – С. 12-16.
90. Штрыголь С.Ю. Транквилизаторы (анксиолитики): фармакологические свойства, направления совершенствования, проблемы безопасности применения / С.Ю. Штрыголь, Т.В. Картунова, Д.В. Штрыголь // Провизор. – 2005. – № 20. – С. 45-47.
91. Шустов Е.Б. Поиск закономерностей, определяющих антигипоксическую активность соединений с ноотропным и нейропротекторным действием / Е.Б. Шустов, В.Н. Каркищенко, Х.Х. Семёнов // Биомедицина. – 2015. – Т.1, № 11. – С. 18-23.
92. Юртаева Е.Ю. Антиоксидантные свойства звездчатки средней и вьюнка полевого при тепловом воздействии на организм / Е.Ю. Юртаева, В.А. Доровских, Н.В. Симонова, Р.А. Анохина, М.А. Штарберг // Дальневосточный медицинский журнал. – 2017. – №3. – С. 52-57.
93. Яскевич Р.А. Тревожно-депрессивные расстройства у пожилых мигрантов Крайнего Севера в период реадаптации к новым климатическим условиям / Р.А. Яскевич, И.И. Хамнагадаев, Е.В. Деревянных, Л.С. Поликарпов, Н.Г. Гоголашвили, Е.В. Таптыгина //Успехи геронтологии. – 2014. – Т. 27, №. 4. – С. 672-677.
94. Akhondzadeh S. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot doubleblind randomized controlled trial with oxazepam / S. Akhondzadeh, H.R. Naghavi, M. Vazirian, A. Shayeganpour, H. Rashidi // Journal of clinical pharmacology and therapeutics. – 2001. – Vol. 26 (5). P. 363-367.
95. Alhurani A.S. The association of co-morbid symptoms of depression and anxiety with all-cause mortality and cardiac rehospitalization in patients with heart failure / A.S. Alhurani, R. Dekker, M.A. Abed, D. Moser //Psychosomatics. – 2015. – VOL. 56, №. 4. – P. 371-380.
96. Amsterdam E.A., testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: A scientific statement from the American Heart Association

- ciation / E.A. Amsterdam, J.D. Kirk, D.A. Bluemke, D. Diercks, M.E. Farkouh, J.L. Garvey, P.D. Thompson // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122. – P. 1756–1776.
97. Amsterdam J.D. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral *Matricaria recutita* (chamomile) extract therapy for generalized anxiety disorder / J.D. Amsterdam, Y. Li, K. Rockwell, J. James, J. Shults // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2009. – Vol. 9, № 4. – P. 378–382.
98. Antonijevic I.A. Depressive disorders-is it time to endorse different pathophysiology? / I.A. Antonijevic // *Psychoneuroendocrinology*. – 2006. – № 31(1). – P.1-15.
99. Aronson J.K. Meyler's side effects of drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions / J. K. Aronson // *Side effects of drugs annual 30*. –Elsevier, 2015. – P. 863-872.
100. Aslanargun P. *Passiflora incarnata* Linneaus as an anxiolytic before spinal anesthesia / P. Aslanargun, O. Cuvaz, B. Dikmen, E. Aslan, M.U. Yuksel // *Journal of Anesthesia*. – 2012. – Vol. 26, Is. 1. – P. 39–44.
101. Avallone R. Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from *Matricaria chamomilla* / R. Avallone, P. Zanolli, G. Puia, M.Baraldi // *Biochemical Pharmacology*. – 2000. – Vol. 59(11). – P. 1387–1394.
102. Awad R. Effects of traditionally used anxiolytic botanicals on enzymes of γ -aminobutyric acid (GABA) system / R. Awad, D. Levac, P. Cybulska, J.T. Arnason // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2007. – Vol. 85(9). – P. 933-942.
103. Awad R. Phytochemical and biological analysis of skullcap (*Scutellaria lateriflora* L.): medicinal plant with anxiolytic properties / R. Awad, J.T. Arnason, V. Trudeau, Z. Merali // *Phytomedicine*. – 2003. – Vol. 10(8). – P. 640-649.
104. Azimova S.S. *Schizonepeta multifida* (L.) Briq. / S.S. Azimova, A.I. Glushenkova // *Lipids, Lipophilic Components and Essential Oils from Plant Sources*. – Springer, London, 2012. – P. 511.

105. Balanehru S. Protective effect of oleanolic acid and ursolic acid against lipid peroxidation / S. Balanehru, B. Nagarajan // *Biochemistry International*. – 1991. – Vol. 24, № 5. – P. 981-990.
106. Bandelow B. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century / B. Bandelow, S. Michaelis // *Dialogues in clinical neuroscience*. – 2015. – Vol. 17, № 3. – P. 327.
107. Belzung C. Depression: from psychopathology to pathophysiology / C. Belzung, P. Willner, P. Philippot // *Current opinion in neurobiology*. – 2015. – Vol. 30. – P. 24-30.
108. Benke D. GABA A receptors as in vivo substrate for the anxiolytic action of valerianic acid, a major constituent of valerian root extracts / D. Benke, A. Barberis, S. Kopp, K.H. Altmann, et al. *Neuropharmacology*. – 2009. – Vol. 56(1). – P. 174-181.
109. Bernardi M.M. Antidepressant-like effects of an apolar extract and chow enriched with *Nepeta cataria* (catnip) in mice / M.M. Bernardi, T.B. Kirsten, S.A. Salzgeber, E.L. Ricci et al. // *Psychology & Neuroscience*. – 2010. – Vol. 3. – № 2. – P. 251-258.
110. Besteher B. Effects of subclinical depression, anxiety and somatization on brain structure in healthy subjects / B. B. Besteher, Ch. Gaser, K. Langbein, I. Nenadić // *Journal of affective disorders*. – 2017. – Vol. 215. – P. 111-117.
111. Bilia A.R. Kava-kava and anxiety: growing knowledge about the efficacy and safety. / A.R. Bilia, S. Gallon, F.F. Vincieri // *Life Sci*. – 2002. – №70 (22). – P. 2581–2597.
112. Blasina F. Intravenous nanosomes of quercetin improve brain function and hemodynamic instability after severe hypoxia in newborn piglets / F. Blasina, L. Vaamonde, F. Silvera // *Neurochemistry International*. – 2015. – Vol. 89. – P. 149-156.
113. Bourin M. Animal models for screening anxiolytic-like drugs: a perspective / M. Bourin // *Dialogues in clinical neuroscience*. – 2015. – Vol. 17. – № 3. – P. 295-303.

114. Brown E.W. Evaluation of the anxiolytic effects of chrysin, a *Passiflora incarnata* extract, in the laboratory rat / E.W. Brown, N.S. Hurd, S. McCall, Th.E. Ceremuga // *AANA Journal*. – 2007. – № 75(5). – P.333–337.
115. Buoli M. Pharmacokinetic evaluation of pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder / M. Buoli, A. Caldiroli, M. Serati // *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. – 2017. – Vol. 13(3). – P. 351-359.
116. Camfield D. Evidence-based Herbal and Nutritional Treatments for Anxiety in Psychiatric Disorders / D. Camfield, E. McIntyre, J.Sarris. – Springer, 2017. – 207 p.
117. Carović-Stanko K. Medicinal plants of the family Lamiaceae as functional foods / K. Carović-Stanko, M. Petek, M. Grdiša, Z. Šatović // *Czech Journal of Food Sciences*. – 2016. – Vol. 34. – P. 377–390.
118. Carvalho A.F. The safety, tolerability and risks associated with the use of newer generation antidepressant drugs: a critical review of the literature / A.F. Carvalho et al. // *Psychotherapy and psychosomatics*. – 2016. – VOL. 85, №. 5. – P. 270-288.
119. Celano C.M. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: A meta-analysis / C.M. Celano, R.A. Millstein, C.A. Bedoya, et al. // *American heart journal*. – 2015. – VOL. 170, №. 6. – P. 1105-1115.
120. Chang C.Y. Apigenin, a natural flavonoid, inhibits glutamate release in the rat hippocampus / C.Y. Chang, T.Y. Lin, C.W.Lu, C.C. Wang, Y.C. Wang, et al. // *European Journal of Pharmacology*. – 2015. – Vol. 762 (5). – P. 72-81.
121. Chen S. Protection of Luteolin-7-O-glucoside against apoptosis induced by hypoxia/reoxygenation through the MAPK pathways in H9c2 cells / S. Chen, B. Yang, Y. Xu // *Molecular Medicine*. – 2018. – Vol. 17, Is.5. – P.7156-7162.
122. Clouatre D.L. Kava kava: examining new reports of toxicity. / D.L. Clouatre // *Toxicol Lett*. – 2004. – №150 (1). – P. 85-96.

123. Coelho V. Neurobehavioral and genotoxic evaluation of (-)-linalool in mice / V. Coelho, L. Mazzardo-Martins, D.F. Martins // *Journal of Natural Medicines*. – 2013. – Vol.67 (4). – P. 876-880.
124. Coleta M. Assessment of luteolin (3', 4', 5, 7-tetrahydroxyflavone) neuropharmacological activity / M. Coleta, M.G. Campos, M.D. Cotrim, T.C.M. de Lima, A.P. da Cunha // *Behavioural brain research*. – 2008. – Vol. 189, №. 1. – P. 75-82.
125. Coplan J.D. Treating comorbid anxiety and depression: psychosocial and pharmacological approaches / J.D. Coplan, C.J. Aaronson, V. Panthangi, Y. Kim // *World journal of psychiatry*. – 2015. – Vol. 5, №. 4. – P. 366.
126. Cosco T.D. Latent structure of the Hospital Anxiety And Depression Scale: a 10-year systematic review / T.D. Cosco, F. Doyle, M. Ward, H. McGee // *Journal of psychosomatic research*. – 2012. – Vol. 72, №. 3. – P. 180-184.
127. d'Alessio P.A. Anti-Stress Effects of d-Limonene and Its Metabolite Perillyl Alcohol / P.A. d'Alessio, J.-F. Bisson, M.C. Béné // *Rejuvenation Research*. – 2014. – Vol. 17, №. 2. – P.124-134.
128. David D.J. Antidepressant and tolerance: determinants and management of major side effects / D.J. David, D. Gourion // *L'Encephale*. – 2016. –Vol. 42, №. 6. – P. 553-561.
129. de Almeida A.A. Evaluation of acute toxicity of a natural compound (+)-limonene epoxide and its anxiolytic-like action / A.A. de Almeida, J.P. Costa, R.B. de Carvalho // *Brain Research*. – 2012. – Vol.1448. – P.56-62.
130. De Carvalho R.S.M. Involvement of GABAergic non-benzodiazepine sites in the anxiolytic-like and sedative effects of the flavonoid baicalein in mice / R.S.M. De Carvalho, F.S. Duarte, T.C.M. de Lima // *Behav Brain Res*. – 2011. – № 221(1). – P. 75–82.
131. de Castro P.C.F. Possible anxiolytic effect of two extracts of *Passiflora quadrangularis* L. in experimental models / P.C. De Castro, A. Hoshino, J.C. da Silva, F. R. Mendes // *Phytotherapy Research*. – 2007. – Vol. 21. – №. 5. – P. 481-484.

132. de Sousa D.P. Evaluation of the Anticonvulsant Activity of Terpinen-4-ol / D.P.de Sousa, F.F. Nobrega, L.C. de Moraes // Zeitschrift Fur Naturforschung Section C-A. Journal Of Biosciences. – 2009. – Vol. 64 (1-2). – P. 1-5.
133. de Sousa D.P. Pharmacological activity of (R)-(+)-pulegone, a chemical constituent of essential oils / D.P. de Sousa, F.F. Nóbrega, M.R. de Lima, R.N. de Almeida // Zeitschrift für Naturforschung C. – 2011. – Vol. 66. – P. 353–359.
134. do Nascimento P.G.G. Antibacterial and Antioxidant Activities of Ursolic Acid and Derivatives / P.G.G. do Nascimento, T.L.G. Lemos, A.M.C. Bizerra, Â.M.C. Arriaga, et al. // Molecules. – 2014. - Vol. 1, №1. – P. 1317-1327.
135. Dugoua J.-J. Safety and efficacy of St. John's wort (*hypericum*) during pregnancy and lactation / J.-J. Dugoua, E. Mills, D. Perri // Canadian journal of clinical pharmacology. – Vol. 13, № 3. – P. 268– 276.
136. Egeberg A. Patients with rosacea have increased risk of depression and anxiety disorders: a Danish nationwide cohort study / A.Egeberg, P.R.Hansen, G.H. Gislason, J.P. Thyssen // Dermatology. – 2016. – Vol. 232, №. 2. – P. 208-213.
137. Fava M. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report / M. Fava, A.J. Rush, J.E. Alpert, G.K. Balasubramani, S.R. Wisniewski, C.N. Carmin et al. // American Journal of Psychiatry. – 2008. – № 165(3). P. 342-351.
138. Firoozabadi A. Efficacy of a freeze-dried aqueous extract of *Nepeta menthoides* Boiss. & Buhse in the treatment of anxiety in patients with depression: A double-blind, randomized, controlled trial / A. Firoozabadi, S. Kolouri, M.M. Zarshenas, A. Salehi, S.H. Mosavat // Journal of herbal medicine. – Vol. 10. – P. 17-23.
139. Gahr M. Hepatotoxicity associated with agomelatine and other antidepressants: Disproportionality analysis using pooled pharmacovigilance data from the Uppsala Monitoring Centre / M. Gahr, R. Zeiss, D. Lang, B.J. Connemann, C. Schönfeldt-Lecuona // The Journal of Clinical Pharmacology. – 2015. – Vol. 55, №. 7. – P. 768-773.

140. Galdino P.M. The anxiolytic-like effect of an essential oil derived from *Spiranthera odoratissima* A. St. Hil. leaves and its major component, beta-caryophyllene, in male mice / P.M. Galdino, M.M. Nascimento, I.F. Florentino // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. – 2012. – Vol.38 (2). – P. 276-284.
141. Gao X.Q. Valerenic acid derivatives and valepotriates among individuals, varieties and species of *Valeriana* / X.Q. Gao, L. Björk // *Fitoterapia*. – 2000. – № 71(1). –P.19–24.
142. Gibby B.A. Long-Term Outcomes of Youth Treated for an Anxiety Disorder: A Critical Review / B.A. Gibby, E.P. Casline, G.S. Ginsburg // *Clinical Child and Family Psychology Review*. – 2017. – Vol. 20, Is. 2. – P. 201–225.
143. Gomes P.B. Anxiolytic-like effect of the monoterpene 1,4-cineole in mice / P.B. Gomes, M.L. Feitosa, S.M. Gomes // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. – 2010. – Vol. 96 (3). – P.287-293.
144. Gutiérrez S.L.G. Medicinal plants for the treatment of “nervios”, anxiety and depression in Mexican Traditional Medicine / S.L.G. Gutiérrez, R.R. Chilpa, H.B. Jaime // *Rev Bras Farmacogn*. – 2014. – Vol. 24(5). – P. 591-608.
145. Guzman-Gutierrez L. Linalool and beta-pinene exert their antidepressant-like activity through the monoaminergic pathway / L. Guzman-Gutierrez, H. Bonilla-Jaime, R. Gomez-Cansino // *Life Sciences*. – 2015. – Vol.128. – P. 24-29.
146. Harrer G. Comparison of equivalence between the St. John’s wort extract LoHyp-57 and fluoxetine / G. Harrer, U. Schmidt, U. Kuhn // *Arzneimittelforschung*. – 1999. – Vol. (4). – P. 289-296.
147. Herrera-Arellano A. Efficacy and tolerability of a standardized herbal product from *Galphimia glauca* on generalized anxiety disorder. A randomized, double-blind clinical trial controlled with lorazepam / A. Herrera-Arellano, E.Jiménez-Ferrer, A. Zamilpa, M. Morales-Valdéz, C. E. García-Valencia, J.Tortoriello // *Planta Medica*. – 2007. – № 73(8). – P. 713–720.

148. Hossein M.S. Growth characters and chemical constituents of *Dracocephalum moldavica* L. plants in relation to compost fertilizer and planting distance / M.S. Hossein, S.E. El-Sherbeny, M.Y. Khalil, N.Y. Naguib, S.M. Aly // *Sci Hort.* – 2006. – № 108(3). – P. 322-331.
149. Hubner W.D. Experience with St. John's worth (*Hypericum perforatum*) in children under 12 years with symptoms of depression and psychovegetative disturbances / W.D. Hubner, T. Kirste // *Phytother. Res.* – 2001. – Vol. 15. – P. 367-370.
150. Hui K.M. Anxiolytic effect of wogonin, a benzodiazepine receptor ligand isolated from *Scutellaria baicalensis* Georgi / K.M. Hui, M.S. Huen, H.Y. Wang, H. Zheng // *Biochem. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 64, № 9. – P. 1415-1424.
151. Husain S.R. Hydroxyl radical scavenging activity of flavonoids / S.R. Husain, J. Cillard, P. Cillard // *Phytochemistry.* – 1987. – Vol. 26, №. 9. – P. 2489-2491.
152. Jeong J.O. The Anxiolytic-like effects of *Scutellaria baicalensis* using elevated plus-maze in rats / J.O. Jeong, N.Y. An, S.H. Park, J.G. Oh // *Kor. J. Pharmacogn.* – 2004. – Vol. 35. – P. 22-27.
153. Jimenez-Ferrer E. Interaction of the natural anxiolytic Galphimine-B with serotonergic drugs on dorsal hippocampus in rats / E. Jiménez-Ferrer, M.Herrera-Ruiz, R. Ramírez-García, A. Herrera-Arellano, J. Tortoriello // *Journal of ethnopharmacology.* – 2011. – № 137(1). – P.724–729.
154. Kashyap D. Ursolic acid (UA): A metabolite with promising therapeutic potential / D. Kashyap, H.S. Tuli, A.K. Sharma // *Life Sciences.* – 2016. – Vol. 146. – P. 201-213.
155. Kroenke K. The patient health questionnaire somatic, anxiety, and depressive symptom scales: a systematic review / K. Kroenke, R.L. Spitzer, J.B.W. Williams, B.Löwe//*General hospital psychiatry.* – 2010. – Vol. 32, №. 4. – P. 345-359.
156. Kumar D. Apigenin 7-glucoside from *Stachys tibetica* Vatke and its anxiolytic effect in rats / D. Kumar, Z.A. Bhat // *Phytomedicine.* – Vol. 21, Is. 7. – P.1010-1014.

157. Kumar R. Isolation of anxiolytic principle from ethanolic root extract of *Cardiospermum halicacabum* / R. Kumar, G. Muruganathan, K. Nandakumar, S. Talwar // *Phytomedicine*. – 2011. – Vol. 8 (2-3). – P. 219-223.
158. Kuroda M. Chemical constituents of the aerial parts of *Scutellaria lateriflora* and their alpha-glucosidase inhibitory activities / M. Kuroda, K. Iwabuchi, Y. Mimaki // *Nat Prod Commun*. – 2012. – Vol.7 (4). – P.471.
159. La Porte E. Neurocognitive effects of kava (*Piper methysticum*): a systematic review / E. La Porte, J. Sarris, C. Stough, A. Scholey // *Hum Psychopharmacol*. – 2011. – Vol. 26(2). – P.102–111.
160. Lader M. Generalized anxiety disorder / M. Lader // *Encyclopedia of psychopharmacology*. – Springer, Berlin, Heidelberg, 2015. – P. 699-702.
161. Lamers F. Comorbidity patterns of anxiety and depressive disorders in a large cohort study: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA) / F. Lamers, P. van Oppen, H.C. Comijs, J.H. Smit, P. Spinhoven, A.J. van Balkom et al. // *J Clin Psychiatry*. – 2011. – Vol. 72(3). – P. 341-348.
162. Le Doux J. Fear and the brain: Where have we been, and where are we going? / J. LeDoux // *Biol Psychiatry*. – 1998. – Vol. 44. – P.1229-1238.
163. Lebot V. The origin and distribution of Kava (*Piper methysticum* Forst. f., Piperaceae) : a phytochemical approach / V. Lebot; J. Lévesque. - Lawai, Kauai, Hawaii, 1989. – Vol. 5, №. 2. – 220 p.
164. Lener M.S. Glutamate and gamma-aminobutyric acid systems in the pathophysiology of major depression and antidepressant response to ketamine / M.S. Lener, M.J. Niciu, E.D. Ballard, M. Park, L.T. Park, A.C. Nugent, C.A. Zarate // *Biological psychiatry*. – 2016. – Vol. 81, №. 10. – P. 886-897.
165. Li J. Identification of phenolic compounds from *Scutellaria lateriflora* by liquid chromatography with ultraviolet photodiode array and electrospray ionization tandem mass spectrometry / J.Li, Y.-H. Wang, T.J. Smillie, I.A. Khan // *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. – 2012. – Vol. 63(0). – P. 120-127.

166. Li L. Ursolic acid promotes the neuroprotection by activating Nrf2 pathway after cerebral ischemia in mice / L. Li, X. Zhang, L. Cui // Brain Research Volume. – 2013. – Vol. 1497. – P. 32-39.
167. Li R. Apigenin ameliorates chronic mild stress-induced depressive behavior by inhibiting interleukin-1 β production and NLRP3 inflammasome activation in the rat brain / R. Li, X. Wang, T. Qin, R. Qu, S. Ma // Behavioural Brain Research. – 2016. – Vol. 296, № 1. – P. 318-325.
168. Lim J.S. Wogonin induces differentiation and neurite outgrowth of neural precursor cells / J.S. Lim, M. Yoo, H.J. Kwon, H. Kim, Y.K. Kwon // Biochemical and biophysical research communications. – 2010. – Vol. 402, № 1. – P. 42-47.
169. Liu L. Herbal medicine for anxiety, depression and insomnia / L. Liu, C. Liu, Y. Wang, P. Wang, Y. Li, B. Li // Current neuropharmacology. – 2015. – Vol. 13, №. 4. – P. 481-493.
170. Liu Z.L. Toxicity of *Schizonpeta multifida* essential oil and its constituent compounds towards two grain storage insects / Z.L. Liu, S.S. Chu, G.H. Jiang // Journal of the Science of Food and Agriculture. – 2011. – Vol. 91, №. 5. – P. 905-909.
171. Marder M. GABA (A)-receptor ligands of flavonoid structure / M. Marder, A.C. Paladini // Current Topics in Medicinal Chemistry. – 2002. – Vol. 2. – P. 853–867.
172. McIntyre E. Potential herbal anxiolytics / E. McIntyre, D.A. Camfield, J. Sarris // Evidence-Based Herbal and Nutritional Treatments for Anxiety in Psychiatric Disorders. – Springer, Cham, 2017. – P. 139-152.
173. Miao G. Mechanisms underlying attenuation of apoptosis of cortical neurons in the hypoxic brain by flavonoids from the stems and leaves of *Scutellaria baicalensis* Georgi / G. Miao, H. Zhao, K. Guo // Neural Regen Res. – 2014. – Vol. 9 (17). – P. 1592–1598.
174. Miguel L.L. Distribution and Biological Activities of the Flavonoid Luteolin / L.L. Miguel // Mini Reviews in Medicinal Chemistry. – 2009. – Vol. 9, № 1. – P. 31-59.

175. Monsef-Esfahani H.R. Flavonoids, cinnamic acid and phenyl propanoid from aerial parts of *Scrophularia striata* / H.R. Monsef-Esfahani, R. Hajiaghae, A.R. Shahverdi, M.R. Khorramizadeh, M. Amini // *Pharm Biol.* – 2010. – Vol. 48(3). – P. 333-336.
176. Moreira C.M. Anxiolytic-like effects and mechanism of (-)-myrtenol: A monoterpene alcohol / C.M. Moreira, S. S.S.alvadori, C. de Almeida // *Neuroscience Letters.* – 2014. – Vol.579. – P.119-124.
177. Moreira J.D. Dietary omega-3 fatty acids attenuate cellular damage after a hippocampal ischemic insult in adult rats / J.D. Moreira, L. Knorr, A.P. Thomazi, F. Simão et al. // *J. Nutr. Biochem.* – 2010. – Vol. 21(4). – P. 351-356.
178. Nabavi S.F. Luteolin as an anti-inflammatory and neuroprotective agent: A brief review / S.F. Nabavi, Na.Braidy, O. Gortzi, E.Sobarzo-Sanchez, et al. // *Brain Research Bulletin.* – 2015. – Vol. 119, Part A. – P. 1-11.
179. Narrow W.E. Dimensional approaches to psychiatric diagnosis in DSM-5 / W.E. Narrow, E.A. Kuhl // *J. Ment. Health Policy Econ.* – 2011. – Vol. 14(4). – P. 197-200.
180. Nobrega F.F. Monoterpenoid Terpinen-4-ol Exhibits Anticonvulsant Activity in Behavioural and Electrophysiological Studies / F.F. Nobrega, M.G. Salvadori, C.J. Masson // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* – 2014. – Vol.10. – P. 1155-1160.
181. Nuss P. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation / P. Nuss // *Neuropsychiatric disease and treatment.* – 2015. – Vol. 11. – P. 165.
182. Outcalt S.D. Chronic pain and comorbid mental health conditions: independent associations of posttraumatic stress disorder and depression with pain, disability, and quality of life / S.D. Outcalt, K. Kroenke, E.E. Krebs, N.R. Chumbler, J. Wu, Z. Yu, M.J. Bair // *Journal of behavioral medicine.* – 2015. – Vol. 38. – №. 3. – P. 535-543.

183. Petergnani S. Methods to Monitor and Compare Mitochondrial and Glycolytic ATP Production / S. Petergnani, F. Baldassari, E. Marchi // *Methods in Enzymology*. – 2014. – Vol. 542. – P. 313-332.
184. Pine D. Anxiety disorders: translational perspectives on diagnosis and treatment / D. Pine, B. O. Rothbaum, K. Ressler. – Oxford University Press, 2015. – 502 p.
185. Pittler M.H. Kava extract for treating anxiety / M.H. Pittler, E. Ernst // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2003. – Vol.1.:CD003383
186. Qiao H. Luteolin downregulates TLR4, TLR5, NF- κ B and p-p38MAPK expression, upregulates the p-ERK expression, and protects rat brains against focal ischemia / H. Qiao, X. Zhang, C. Zhu // *Brain Research*. – 2012. – Vol. 1448, № 11. – P.71-81.
187. Rabbani M. Evaluation of the anxiolytic effect of *Nepeta persica* Boiss. in mice / M. Rabbani, S.E. Sajjadi, A. Mohammadi // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. – 2008. – Vol. 5, №. 2. – P. 181-186.
188. Ramirez K. GABAergic modulation with classical benzodiazepines prevent stress-induced neuro-immune dysregulation and behavioral alterations / K. Ramirez, A. Niraula, J.F. Sheridan // *Brain, behavior, and immunity*. – 2016. – Vol. 51. – P. 154-168.
189. Robert D.R.N. Investigation of the anxiolytic effects of luteolin, a lemon balm flavonoid in the male Sprague-Dawley rat / R.N.R. Duncan // *AANA journal*. – 2009. – Vol. 77, №. 1. – P. 33.
190. Roberto D. Antioxidant Activity of Limonene on Normal Murine Lymphocytes: Relation to H₂O₂ Modulation and Cell Proliferation / D. Roberto, P. Micucci, T. Sebastian // *Claudia Anesini Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. – 2010. – Vol. 106, Is. 1. – P. 38-44.
191. Saki K. The effect of most important medicinal plants on two important psychiatric disorders (anxiety and depression)-a review / K. Saki, M. Bahmani, M. Rafieian-Kopaei // *Asian Pacific journal of tropical medicine*. – 2014. – Vol. 7. – P. 34-42.

192. Salgueiro J.B. Anxiolytic natural and synthetic flavonoid ligands of the central benzodiazepine receptor have no effect on memory tasks in rats / J.B. Salgueiro, P. Ardenghi, M. Dias, M. B. Ferreira, I. Izqueidro, J.H. Medina // *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. – 1997. – Vol. 58. – P. 887–891.
193. Sandiun S. Chemical Investigation of Essential Oil from Mongolian Flora / S. Sandiun. – Ulaanbaatar, 1998. – 116 p.
194. Saroya A.S. Medicinal Herbs Used in Herbal Medicine for Neurological Disorders / A.S. Saroya, J. Singh // *Pharmacotherapeutic Potential of Natural Products in Neurological Disorders*. – Springer, Singapore, 2018. – P. 7-15.
195. Sarris J. Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: a review of psychopharmacology and clinical evidence / J. Sarris, A.Panossian, I. Schweitzer, C. Stough, A. Scholey // *European neuropsychopharmacology*. – 2011. – Vol. 21, №. 12. – P. 841-860.
196. Sato Y. *In vitro* and *in vivo* antioxidant properties of chlorogenic acid and caffeic acid / Y. Sato, S. Itagaki, T. Kurokaw // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2011. – Vol. 403, Is. 1-2. – P. 136-138.
197. Seelinger G. Anti-Oxidant, anti-Inflammatory and anti-allergic activities of luteolin / G. Seelinger, I. Merfort, C.M. Schempp // *Planta Medica*. – 2008. – Vol. 74, № 14. – P. 1667-1677.
198. Sewell R.D.E. The history and ups and downs of herbal medicines usage / R.D.E. Sewell, M. Rafeian-Kopaei // *Journal of HerbMed pharmacology*. – 2014. – Vol. 3(1). –P. 1-3.
199. Shagjjav O. Antioxidant Activity of Some Mongolian Plants / O. Shagjjav, H.D. Bhattarai, J.H. Yim, P. Dondog // *Mongolian Journal of Biological Sciences*. – 2014. – Vol. 12 (1-2). – P. 27-32.
200. Shaik I.H. Rapid determination of reduced and oxidized glutathione levels using a new thiol-masking reagent and the enzymatic recycling method: Application to the rat liver and bile samples / I.H. Shaik, R. Mehvar // *Anal Bioanal Chem*. – 2006. – Vol. 385, № 1. – P.105-113.

201. Shatar S. Volatile Constituents of wild growing *Schizonepeta* species from Mongolia / S. Shatar, S. Altanctetceq // Journal of Essential Oil Bearing Plants. – 2003. – Vol. 6, Is. 3. – P. 214-216.
202. Sowndhararajan K. Neuroprotective and Cognitive Enhancement Potentials of Baicalin: A Review / K. Sowndhararajan, P. Deepa, M. Kim, S.J. Park, S.Kim // Brain sciences. – 2018. – Vol. 8, №. 6. – P. 104.
203. Süntar I. Pharmacological and chemical features of *Nepeta* L. genus: Its importance as a therapeutic agent / I. Süntar, S.M. Nabavi, D. Barreca, N. Fischer, T. Efferth // Phytotherapy Research. – 2018. – Vol. 32. – P. 185–198.
204. Takeda H. Caffeic acid produces antidepressive- and/or anxiolytic-like effects through indirect modulation of the alpha 1A-adrenoceptor system in mice / H. Takeda, M. Tsuji, J. Miyamoto, J. Masuya, M. Iimori, T. Matsumiya // Neuroreport. – 2003. – Vol. 14. – P. 1067–1070.
205. Takeda H. Rosmarinic acid and caffeic acid produce antidepressive-like effect in forced swimming test in mice / H. Takeda, M. Tsuji, M. Inazu, T. Matsumiya // European Journal of Pharmacology. – 2002. – Vol. 449. – P. 261-267.
206. Thakur P. Anxiolytic potential of medicinal plants / P. Thakur // International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases. – 2013. – Vol. 3, №. 4. – P. 325.
207. Trivellini A. Lamiaceae phenols as multifaceted compounds: bioactivity, industrial prospects and role of “positive-stress” / A. Trivellini, M. Lucchesini, R. Maggini, H. Mosadegh, T. Salomè // Industrial Crops and Products. – 2016. – Vol. 83. – P. 241–254.
208. Tu F. Apigenin Ameliorates Post-Stroke Cognitive Deficits in Rats Through Histone Acetylation-Mediated Neurochemical Alterations / F. Tu, Q. Pang, T. Huang, Y. Zhao, M. Liu, X. Chen // Med Sci Monit. – 2017. – Vol. 23. – P. 4004–4013.
209. Vargas R.A. Pharmacokinetic study in mice of galphimine-A, an anxiolytic compound from *Galphimia glauca* / R.A. Vargas, A. Zamilpa, F.A. Aguilar, M.H.

- Ruiz, J. Tortoriello, E. Jiménez-Ferrer // *Molecules*. – 2014. – Vol. 19(3). – P.3120–3134.
210. Weaver M. Benzodiazepines / M. Weaver // *The Prescription Drug Abuse Epidemic: Incidence, Treatment, Prevention, and Policy*. – 2018. – P. 47.
211. Weng L. Apigenin reverses depression-like behavior induced by chronic corticosterone treatment in mice / L. Weng, X. Guo, Y. Li, X. Yang, Y. Han // *European Journal of Pharmacology*. – 2016. – Vol. 774. – P. 50-54.
212. Wittchen H.U. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010 / H.U. Wittchen, F. Jacobi, J. Rehm et al. // *European neuropsychopharmacology. J Europ College Neuropsychopharmacol*. – 2011. – Vol. 21 (9). – P. 655–79.
213. Witte S. Meta-analysis of the efficacy of the acetonic kava-kava extract WS1490 in patients with non-psychotic anxiety disorders / S. Witte, D. Loew, W. Gaus // *Phytother Res*. – 2005. – Vol. 19(3). – P. 183–188.
214. Wu Z. Difference in remission in a Chinese population with anxious versus nonanxious treatment-resistant depression: a report of operation study / Z. Wu, J. Chen, P. Yuan, W. Hong, D. Peng, C. Zhang // *J. Affect. Disord*. – 2013. – Vol. 150(3). – P. 834-839.
215. Yang X.J. Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease and their effect on quality of life / X.J. Yang, H.M. Jiang, X.H. Hou, J. Song // *World journal of gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21, №. 14. – P. 4302.
216. Youwei Z. GC-MS analysis of essential oils in *Schizonepeta multifida* spikes / Z. Youwei, M. Bingru, Y. Ling, L. Shuying // *Baiqinen Yike Daxne Xuebao*. – 1988. – Vol. 14(15). – P. 418–420.
217. Youwei Z. Studies on the Chemical Constituents of *Schizonepeta multifida* (L.) Briq. / Z. Youwei, M. Bingru // *China Journal of Chinese Materia Medica*. – 1989. - № 9. – P. 544-549.
218. Zang Y. GC-MS analysis of essential oils is *Schizonepeta multifida* spikes / Y. Zang, B. Ma, L. Yang, Sh. Liu // *Baiqinen Yike Daxne Xuebao*. – 1988. – Vol. 14(15). – P. 418-420.

219. Zang Y.W. Studies on the Chemical Constituents of *Schizonepeta multifida* (L.) Briq. / Y.W. Zang, M. Bingru // China Journal of Chinese Materia Medica. – 1989. – № 14(9). – P. 544-549.
220. Zhang J. The safety of herbal medicine: from prejudice to evidence / J. Zhang, I.J. Onakpoya, P. Posadzki, M. Eddouks // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1-3.
221. Zhang Z. Characterization of chemical ingredients and anticonvulsant activity of American skullcap (*Scutellaria lateriflora*) / Z. Zhang, X.-y. Lian, S. Li, J.L. Stringer // Phytomedicine. – 2009. – Vol. 16(5). – P. 485–493.
222. Zhang Z.J. Therapeutic effects of herbal extracts and constituents in animal models of psychiatric disorders / Z.J. Zhang // Life Science. – 2004. – № 75. – P. 1659–1699.
223. Zhiguo W.U. Comorbidity of depressive and anxiety disorders: challenges in diagnosis and assessment / W.U. Zhiguo, F. Yiru // Shanghai archives of psychiatry. – 2014. – Vol. 26, №. 4. – P. 227.
224. Zimmerman M. A clinically useful self-report measure of the DSM-5 anxious distress specifier for major depressive disorder / M. Zimmerman, I. Chelminski, D. Young, K. Dalrymple, E. Walsh, L. Rosenstein // J. Clin. Psychiatry. – 2014. – № 75(6). – P. 601-607.

Список сокращений

АКТГ – адренотропный гормон
АТФ – аденозинтрифосфат
БТ – бензодиазепиновые транквилизаторы
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВЭ – валерианы экстракт
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
ГГ – гипобарическая гипоксия;
ГТР – генерализованное тревожное расстройство
МДА – малоновый диальдегид
НА – норадреналин
ПВК – пировиноградная кислота
ПКЛ – приподнятый крестообразный лабиринт
ПОЛ – перекисное окисление липидов
РКИ – рандомизированные клинические исследования
СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СОД – супероксиддисмутаза
УРАИ – условный рефлекс активного избегания
УРПИ – условный рефлекс пассивного избегания
ХКС – хронический комбинированный стресс
ЦНС – центральная нервная система
ЭМ – эфирное масло
GSH – восстановленный глутатион