

На правах рукописи

БАЯНДУЕВА ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА

**ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА *OROSTACHYS SPINOSA* (L.) SWEET
НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЕЕ ПОВРЕЖДЕНИЯХ**

3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Улан-Удэ – 2025

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

Научный руководитель:

Разуваева Янина Геннадьевна – доктор биологических наук

Официальные оппоненты:

Верлан Надежда Вадимовна – доктор медицинских наук, профессор, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ / кафедры геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии, профессор

Шурыгина Юлия Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления» Министерства науки и высшего образования РФ / кафедра социальных технологий, заведующий

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»

Защита диссертации состоится «27» марта 2025 г. в 10⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 99.0.045.03 при ФГБУН Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН по адресу: 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ИМБТ СО РАН и на сайте ИОЭБ СО РАН: <http://igeb.ru>

Автореферат разослан «23» января 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор биологических наук, доцент



В.Б. Хобракова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Цереброваскулярные и нейродегенеративные заболевания являются одной из основных причин преждевременной смертности и инвалидизации населения во всем мире (Шарофиддинов и др., 2024; Feigin et al., 2022; Fan et al., 2023; Prust et al., 2024). В России частота заболеваемости взрослого населения болезнями нервной системы в 2022 г. составила 5538,8 случаев на 100000 человек, а среди причин потери трудоспособности они занимают одну из ведущих позиций (439142 случаев в 2022 г.) (Здравоохранение..., 2023). Прогнозируется дальнейшее повышение количества данных заболеваний, обусловленное увеличением числа населения в возрасте 65 и старше (Лошкина, Гришина, 2021; Feigin et al., 2022; Guzzon et al., 2023), при этом их лечение требует огромных экономических затрат. Так, в России в 2021г. экономический ущерб от развивающегося в течение первого года инсульта достигал 499,4 млрд. руб., что составляло 0,3% годового ВВП страны; средние затраты на один случай ишемического инсульта составляли 1,2 млн. руб., на случай геморрагического инсульта – 927,7 тыс.руб. (Игнатьева и др., 2023).

В профилактике и комплексном лечении заболеваний нервной системы используются как медикаментозные, так и нелекарственные методы. К последним относят рекомендации по оптимизации питания, снижению общей массы тела, физические упражнения, психологические тренинги, умственные нагрузки, отказ от вредных привычек и др. (Гришина, Локшина, 2021; Нартова, Каймакова, 2023; Хяникяйнен, Дмитрякова, 2023). В коррекции когнитивных и эмоциональных нарушений при цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваниях используют компенсаторное лечение, направленное на преодоление дефицита нейромедиаторов; протективную терапию (нейропротекторы, нейротрофические факторы, антиоксиданты); препараты, улучшающие когнитивные функции (антихолинэстеразные препараты, антагонисты кальция) и ограничивающие нарушения поведения (антидепрессанты, анксиолитики, нейролептики, антиконвульсанты) и др. (Громова и др., 2018; Авлиякульева и др., 2024; Соловьева, Филатова, 2024; Fisher, Savitz, 2022; Preethy, et al., 2024).

Степень разработанности темы исследования. В настоящее время повышается интерес к препаратам растительного происхождения, существенным преимуществом которых является поливалентность действия на фоне незначительного количества противопоказаний и относительной безопасности (Самбукова и др., 2017; Zhu et al., 2022; Liu, et al., 2024; Paiva et al., 2024; Tabatabaei-Malazy, et al., 2024). Так, в лечении неврологических заболеваний широко используются растительные адаптогены – *Eleutherococcus senticosus*, *Panax ginseng*, *Rhodiola rosea*, *Leuzea carthamoides*, *Schisandra chinensis*, *Ginkgo biloba* и др., в качестве средств, повышающих адаптацию организма к стрессовым факторам, устраняющих тревожно-депрессивные

состояния и нормализующих мнестические функции при естественном старении, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, травмах, ишемии головного мозга и других заболеваниях. К возможным механизмам реализации нейропротективного действия растительных адаптогенов относят их способность связывать свободные радикалы, проявлять антиоксидантную активность, противовоспалительное действие, защищать митохондрии и регулировать нейротрансмиссию (Li, et al., 2022; Malik, Tlustoš, 2023; Mueller, Müller, 2024; Panossian, et al., 2024; Liu, et al., 2024; Xia et al., 2024). При этом среди множества растительных препаратов, оказывающих нейропротективное действие при неврологических расстройствах, эффективность и безопасность в рандомизированных плацебо контролируемых исследованиях доказана только для экстракта из листьев *G. biloba* (Гришина, Локшина, 2021; Chen, et al., 2024).

В фармакотерапии цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний внимание заслуживают растения семейства *Crassulaceae*. Так, нейропротективные свойства установлены у широко применяющегося в качестве адаптогенного средства в китайской, корейской и японской медицинах *Orostachys japonicus* (Lee et al., 2014; 2019, 2020; Kim et al., 2019; Hassan et al., 2021). Показано, что метанольный экстракт *O. japonicus* ограничивает H₂O₂-индуцированный апоптоз нейронов гипоталамуса (Yoon et al., 2000); этанольный экстракт и выделенное индивидуальное соединение – эпикатехин-3,5-О-дигаллат проявляют ингибирующее действие в отношении ацетилхолинэстеразы; экстракты растения и этилацетатная фракция – выраженное антиоксидантное действие (Lee et al., 2008, 2011). Интерес представляет другой вид из данного семейства – горноколосник колючий (*Orostachys spinosa* (L.) Sweet), надземная часть которого используется в народной медицине при эпилепсии, а также в качестве успокаивающего средства при нервных расстройствах (Шретер, 1975; Буданцев, Лесиовская, 2001). В надземной части *O. spinosa* содержатся аминокислоты, флавоноиды, полисахариды, кумарины, дубильные вещества, жирные кислоты, фитостеринны и др. (Растительные ресурсы..., 1990, 2009; Николаева и др., 2018; Nikolaeva et al., 2018). По данным ранее проведенных экспериментов (Левента и др., 2010; Одинец и др., 2010, 2011; Усов, 2010), *O. spinosa* экстракт жидкий способствует у животных выработке и сохранности условной реакции пассивного избегания (УРПИ), стимулирует исследовательское поведение в «открытом поле», проявляет антигипоксические и стресс-протективные свойства.

Таким образом, учитывая химический состав вторичных метаболитов *O. spinosa*, данные применения в народной медицине и результаты ранее проведенных экспериментальных исследований, было разработано новое средство в виде экстракта сухого, отличающееся постоянством состава, на способ получения которого выдан патент РФ (Способ получения..., 2022).

Цель исследования: оценить влияние *Orostachys spinosa* экстракта сухого на морфофункциональное состояние головного мозга при моделировании сосудистых и нейродегенеративных повреждений.

Для достижения указанной цели были сформулированы следующие задачи:

- изучить влияние *O. spinosa* экстракта сухого на поведенческие показатели у интактных животных;
- оценить влияние *O. spinosa* экстракта сухого на морфофункциональное состояние головного мозга при церебральной ишемии;
- исследовать влияние *O. spinosa* экстракта сухого на морфофункциональное состояние головного мозга в условиях моделирования нейродегенеративных процессов.

Научная новизна. В работе впервые установлено, что *O. spinosa* экстракт сухой в дозах 50-200 мг/кг снижает у животных тревожность, стимулирует исследовательское поведение в тестах «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), «гипофагия», «конфликтная ситуация по Vogel», повышает порог возникновения агрессии и оказывает антидепрессивное действие за счет активации ГАМК-ергической системы. Исследуемый экстракт улучшает процессы обучения и памяти как у интактных животных, так и при патологических состояниях (гипоксия, ишемия, скополаминавая интоксикация), а также оказывает противосудорожное и антигипоксическое влияние. *O. spinosa* экстракт сухой относится к классу практически нетоксичных веществ; в диапазоне доз 50-500 мг/кг не проявляет седативный и миорелаксанта́ный эффект. *O. spinosa* экстракт сухой в дозах 50-200 мг/кг оказывает церебропротективное действие при глобальной перевязке сонных артерий, ограничивая развитие неврологического дефицита и отека головного мозга, а также увеличивая продолжительность жизни животных. При ишемии-реперфузии (И-Р) головного мозга *O. spinosa* экстракт сухой в дозе 100 мг/кг проявляет антиамнестическое действие, снижает у животных тревожность, содержание маркера нейродеструкции – нейронспецифической енолазы (NSE) в сыворотке крови, уменьшает выраженность деструктивных изменений в нервных клетках, а также индуцирует генерацию клетками головного мозга факторов роста: BDNF (нейротрофического фактора мозга, GDNF (глиального нейротрофического фактора) и VEGF-A (фактора роста эндотелия сосудов А). В условиях холинергической недостаточности (ХН) *O. spinosa* экстракт сухой нормализует у животных мнестические функции, эмоциональное поведение, ограничивает появление нейронов с необратимыми изменениями, стимулирует энергетические процессы и восстанавливает окислительно-восстановительный статус клеток головного мозга.

Практическая значимость. По результатам исследований получен патент РФ 2784435 «Способ получения средства, обладающего нейропротективной, иммуномодулирующей активностью». Материалы диссертационной

работы применяются в образовательном процессе на кафедре фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» Минобрнауки России. Полученные результаты обосновывают целесообразность выполнения более детальных доклинических исследований *O. spinosa* экстракта сухого с целью его внедрения в клиническую практику для профилактики когнитивных и эмоциональных нарушений.

Основные положения, выносимые на защиту

1. *O. spinosa* экстракт сухой в дозах 50-200 мг/кг оказывает противотревожное, антидепрессивное, противосудорожное, ноотропное и антигипоксическое действия.

2. *O. spinosa* экстракт сухой при глобальной ишемии, а также И–Р головного мозга проявляет нейропротективное действие.

3. *O. spinosa* экстракт сухой в дозе 100 мг/кг оказывает нейропротективное влияние в условиях ХН, вызванной скопололамином.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на: Национальном конгрессе по фитотерапии и траволечению (Москва, 2021); IV всероссийской научной конференции с международным участием «Разнообразие почв и биоты Северной и Центральной Азии» (Улан-Удэ, 2021); всероссийской научно-практической конференции «Растительные адаптогены в восстановительной медицине» (Улан-Удэ, 2021); International symposium «Traditional Mongolian integrative medicine: Development achievements, trends and prospects» (Ulaanbaatar, 2021); V международной научно-практической конференции «Курортная база и природные лечебно-оздоровительные местности Тувы и сопредельных регионов: опыт и перспективы использования в целях профилактики заболеваний, лечения и реабилитации больных» (Кызыл, 2021); международной научной конференции «От биохимии растений к биохимии человека» (Москва, 2022); IV национальном конгрессе по традиционной медицине стран ШОС/БРИКС/ЕАЭС (Москва, 2022); II региональной научной конференции «Трансляционные исследования биомедицинских технологий» (Иркутск, 2022); X международной научно-практической конференции молодых ученых «Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения» (Москва, 2022); II International symposium «Traditional Mongolian integrative medicine: Development achievements, trends and prospects» (Ulaanbaatar, 2023); международной научной конференции «Достижения и перспективы создания новых лекарственных средств растительного происхождения» (Москва, 2024).

Связь задач исследований с проблемным планом НИР. Работа выполнена в рамках государственного задания «Разработка нейропротективных средств из флоры Байкальского региона» (№ 121030100227-7) в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН.

Личный вклад автора. Автором самостоятельно проведены поиск и анализ данных литературы, а также оформлена рукопись диссертационной работы. Соискатель принимал активное участие в проведении экспериментальных исследований, статистической обработке, подготовке публикаций по основным результатам диссертации.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе патент РФ и 4 статьи в периодических изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология.

Объём и структура работы. Диссертационная работа изложена на 128 страницах компьютерного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, две главы результатов собственных экспериментальных исследований, обсуждение результатов, заключения, выводов, списков литературы и сокращений. Список использованной литературы состоит из 260 работ, в том числе 167 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 36 рисунками, включая микрофотографии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования проведены на 370 разнополых аутбредных крысах *Wistar* массой 220-240 г. Содержание животных и проведение исследований осуществляли согласно «Правилам лабораторной практики» (GLP) и Правилам Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986 г.). Исследования одобрены локальным комитетом по биомедицинской этике ИОЭБ СО РАН (протокол №2 от 01.12.2020 г.).

Объект исследования – *Orostachys spinosa* экстракт сухой, полученный измельчением растительного сырья (травы), с последующим трехкратным экстрагированием 10% этанолом в соотношении сырье: экстрагент 1:12 при температуре 60°C в течение 30 мин каждый контакт фаз. Далее объединенные водно-спиртовые извлечения фильтровали, упаривали, очищали сепарированием и высушивали в вакуум-сушильном шкафу. Данный способ позволяет получить экстракт сухой с повышенным содержанием экстрактивных веществ. Выход готового продукта составлял 26% от массы сухого растительного сырья. Стандартизацию *O. spinosa* экстракта сухого осуществляли по содержанию аминокислот и полисахаридов.

В качестве препарата сравнения был выбран *Ginkgo biloba* листьев экстракт (таблетки; Beaufour Ipsen Industrie (Франция)). Препарат сравнения применяли в экспериментально-терапевтической дозе 100 мг/кг.

Острую токсичность *O. spinosa* экстракта сухого оценивали согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств (2012). Медианную смертельную дозу (DL₅₀) рассчитывали по методу Спирмена-Кербера. Класс токсичности экстракта определяли согласно

классификациям К.К. Сидорова (Измеров и др., 1977) и H. Hodge, R. Sterner (1975).

Состояние функций ЦНС исследовали с помощью тестов, рекомендованных (Руководство..., 2012): «открытое поле», ПКЛ, «светлая/темная установка», «гипофагия», «конфликтная ситуация по Vogel», «немотивированная агрессия», «поведенческое отчаяние по Porsolt», УРПИ, условная реакция активного избегания (УРАИ) и условная реакция с положительным подкреплением (УРПП). В отдельной серии экспериментов в тесте «конфликтная ситуация по Vogel» использовали блокаторы ГАМКа-рецепторов и хлорного канала – бикукуллин и пикротоксин (1 мг/кг, внутривентрикулярно).

На коразоловой и стрихниновой моделях судорог оценивали противосудорожное действие *O. spinosa* экстракта сухого (Руководство..., 2012). Судороги вызывали подкожным введением летальных доз (DL_{100}) коразола ($DL_{100}=100$ мг/кг) и стрихнина нитрата ($DL_{100}=2$ мг/кг). Фиксировали латентный период наступления судорог и время жизни животных.

Наличие миорелаксантного действия исследовали в методиках «вращающийся горизонтальный стержень» и «горизонтальная переключательная» (Руководство..., 2012).

Острые гипоксические состояния воспроизводили на двух моделях: «нормобарическая гипоксия» и «гемическая гипоксия». В первой модели животных помещали в герметичный сосуд ($V=1$ л), во второй – животным внутривентрикулярно вводили натрий нитропруссид ($DL_{100}=20$ мг/кг).

Двустороннюю окклюзию общих сонных артерий (ОСА) проводили путем последовательного лигирования левого и правого сосудов. И-Р головного мозга моделировали одномоментным наложением на ОСА сосудистых зажимов на пять минут с последующим восстановлением кровоснабжения. Все хирургические манипуляции проводили под общим наркозом (натрия тиопентал, 40 мг/кг, внутривентрикулярно). Для воспроизведения острой ХН животным делали однократную инъекцию (внутривентрикулярно) скополамина гидрохлорида (Sigma, США) в дозе 2 мг/кг. С целью моделирования хронической ХН (модель болезни Альцгеймера (БА)) данный М-холиноблокатор в дозе 1 мг/кг вводили животным внутривентрикулярно на протяжении 21-го дня (Руководство..., 2012).

При двусторонней окклюзии ОСА определяли летальность, время жизни животных, динамику выживаемости, неврологический статус с использованием шкалы *Mc Graw* в модификации И.В. Ганнушкиной (2000), а также степень гидратации головного мозга (Руководство..., 2012).

Концентрацию NSE в сыворотке крови, содержание ростовых факторов (BDNF, GDNF и VEGF-A) в цитозоле головного мозга измеряли на полуавтоматическом иммуноферментном анализаторе Tecan Infiniti F50 (Австрия) с применением тест-систем ELISA Kit for Brain (Китай).

Состояние энергетического метаболизма клеток головного мозга оценивали по концентрации АТФ, пирувата и лактата (Методы..., 1982),

активности пируваткиназы (PK) (Osterman et al., 1973), NADH-дегидрогеназы и сукцинатдегидрогеназы (Pollard et al., 2016; Spinazzi et al., 2012) с применением спектрофотометра Cecil CE2011 (Великобритания).

Процессы ПОЛ и состояние антиоксидантной системы головного мозга при моделировании неврологических нарушений исследовали по уровню малонового диальдегида (MDA) (Камышников, 2009), активности антиоксидантных ферментов – каталаза (CAT) (Гири, 1999), глутатионредуктазы (GR) и глутатионпероксидазы (GPx) (Pinto, Bartley, 1969) спектрофотометрически (Cecil CE2011, Великобритания).

Для проведения патоморфологических исследований головной мозг фиксировали в 10% забуференном формалине, дегидратировали в спиртах восходящей концентрации, заливали в парафиновые блоки и готовили срезы толщиной 5 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также крезоловым фиолетовым по Нисслю (Коржевский, Гиляров, 2010). На микропрепаратах, окрашенных по Нисслю, в коре больших полушарий (II-V слой) подсчитывали не менее 500 нейронов, которые дифференцировали на нормохромные, гипохромные, гиперхромные сморщенные (пикнотические) и «клетки-тени», в гиппокампе – на нормохромные и пикнотические.

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica for Windows 6.0. Соответствие анализируемых признаков закону нормального распределения оценивали, используя критерий Шапиро-Уилка. Значимость различий между данными двух групп определяли с помощью t-критерия Стьюдента при условии, что выборка имеет нормальное распределение; данные представляли в виде средней арифметической и ошибки средней арифметической ($M \pm m$). В случае, если данные не подчинялись нормальному распределению, использовали критерий Манна-Уитни; полученные данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Med (LQ ; UQ)). Для сравнения количества животных в группах сравнения использовали ϕ - критерий углового преобразования Фишера. Различия между группами считали значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Определение острой токсичности и фармакологических свойств *O. spinosa* экстракта сухого

При внутрижелудочном введении животным *O. spinosa* экстракта сухого в дозах от 1000 до 5000 мг/кг гибели животных не наблюдали. При введении растительного экстракта в дозах более 4000 мг/кг у животных в течение 24 часов отмечали симптомы интоксикации, в виде гиподинамии, отказа от корма и неопрятного шерстяного покрова. При внутрибрюшинном введении DL_{50} экстракта *O. spinosa*, рассчитанная по методу Спирмена-Кербера, составила 1920 ± 120 мг/кг. Животные, которым вводили внутри-

брюшинно экстракт в дозах более 3000 мг/кг, погибали в течение первых трех часов. У погибших животных были отмечены гемодинамические нарушения во внутренних органах (легких, печени, слизистых оболочках желудка и кишечника), а также кровенаполнение правого желудочка сердца.

Таким образом, *O. spinosa* экстракт сухой согласно действующим классификациям К.К. Сидорова (Измеров и др., 1977) и Н. Hodge, R. Sterner (1975) относится к группе «практически нетоксичные вещества» (IV класс).

Результаты тестирования животных в «открытом поле» показали, что экстракт *O. spinosa* при введении *per os* в дозах 50 и 200 мг/кг увеличивает количество заходов в центральные квадраты на 67%, норковый рефлекс – на 50% и число вертикальных стоек – на 44 и 78% соответственно, по сравнению с данными у интактных животных (Таблица 1). Наиболее статистически значимое влияние на поведение животных исследуемый экстракт проявляет в дозе 100 мг/кг, увеличивая число визитов в периферические и центральные квадраты в среднем на 68%, а также двукратно стимулирует вертикальную активность и норковый рефлекс, в сравнении с показателями интактного контроля. У животных, которым вводили экстракт *O. spinosa* в дозах 300 и 500 мг/кг, локомоторная активность была выше, чем в интактном контроле, тогда как исследовательское поведение значимо не отличалось от последних. Поведение животных, получавших исследуемый экстракт дозе 10 мг/кг, не имело значимых различий с таковым у интактных животных.

Таким образом, *O. spinosa* экстракт сухой в диапазоне доз 50–200 мг/кг снижает у животных уровень тревожности, ослабляет пассивно-оборонительную реакцию и стимулирует ориентировочно-исследовательское поведение. Высокий показатель общей двигательной активности у животных, получавших экстракт в дозах 300 и 500 мг/кг, свидетельствует об отсутствии седативного эффекта. Для дальнейших исследований психоактивных свойств экстракта *O. spinosa* были взяты дозы 50, 100 и 200 мг/кг.

Отмечено, что в тесте ПКЛ более выраженное снижение тревоги наблюдалось у животных, которым вводили экстракт *O. spinosa* в дозах 100 и 200 мг/кг: количество заходов в открытые и закрытые рукава лабиринта было в среднем выше в 2,0 раза, а время нахождения в открытых рукавах и на центральной площадке – в 2,5-3,0 раза по сравнению с показателями у интактных животных. При этом на исследовательскую активность более значимое влияние экстракт *O. spinosa* оказывал в дозе 100 мг/кг: количество свешиваний через край открытых рукавов четырехкратно превышало данный параметр у интактных животных и двукратно – у животных группы препарата сравнения; вертикальная активность была выше в 1,7 раза, чем в интакте.

Таблица 1 – Влияние *O. spinosa* экстракта сухого на поведение крыс *Wistar* в тесте «открытое поле»; *Med (LQ; UQ)*

Параметры	Интакт, n=14	<i>O. spinosa</i>						<i>G. biloba</i> , 100 мг/кг, n=14
		10 мг/кг, n=12	50 мг/кг, n=14	100 мг/кг, n=16	200 мг/кг, n=16	300 мг/кг, n=14	500 мг/кг, n=12	
Периферические квадраты	14,5 (6; 21)	14 (5; 18)	18 (11; 23)	24,5 (16,5; 31) *p<0,01	18,5 (11,5; 28)	22 (11; 27)	20 (13; 30,5)	23,5 (16,5; 30) *p<0,01
Центральные квадраты	1,5 (0; 2)	0 (0; 1,5)	2,5 (1; 4)	2,5 (1; 5) *p<0,05	2,5 (1; 3,5)	1 (1; 2)	1 (0; 2)	3,0 (1; 4,5) *p<0,01
Вертикальные стойки	4,5 (1; 7)	5 (3; 8)	8 (5; 11) *p<0,01	8,5 (5; 12) *p<0,01	6,5 (4; 8)	6,5 (3; 8)	7 (4; 11)	6,5 (4,5 9,5)
Норковый ре- флекс	1 (0; 1)	0 (0; 1)	1,5 (1; 3) *p<0,05	2 (1; 3) *p<0,05	1,5 (0,5; 2)	1 (0; 2)	0,5 (0; 1)	1,5 (0; 2)
Акты груминга	2 (1; 3)	3 (1; 3)	1 (0; 1) *p<0,01	1 (0; 2) *p<0,05	1,5 (1; 3)	1,5 (1; 2)	1 (0; 1,5)	1 (0;1,5)
Акты дефекаций	0 (0; 1)	1 (1; 1,5)	1 (0; 1)	0 (1; 1,5)	1 (0; 1)	1 (0; 1)	0 (0; 1)	0 (0; 1)

Примечание: n – количество животных в группе; * – различия значимы по сравнению с данными у животных интактной группы.

Тест «светлая/темная установка» показал, что конфликт между естественным ориентировочно-исследовательским поведением и реакцией избегания неизвестного был минимален у животных, которым вводили экстракт *O. spinosa* в дозах 100 и 200 мг/кг. В частности, число переходов между отсеками установки во 2-й и 3-й опытных группах было выше в 2,0 раза, чем в интакте. Время нахождения крыс в светлом отсеке установки на фоне введения экстракта *O. spinosa* в дозах 100 и 200 мг/кг и экстракта *G. biloba* было выше показателя интактных животных в 3,5 раза.

Исходя из результатов тестирования животных в методике «гипофагия», установлено, что животные, которым вводили экстракт *O. spinosa* в дозах 100 и 200 мг/кг, быстрее адаптировались в незнакомой среде, на что указывало укорочение латентного периода в сравнении с показателем у интактных животных. В данных опытных группах количество животных, принимавших корм, увеличивалось в 1,6 и 1,8 раза, продолжительность приема корма была пролонгирована на 20 и 25% относительно таковых у интактных животных.

В тесте «конфликтная ситуация по *Vogel*» *O. spinosa* экстракт сухой в дозах 100 и 200 мг/кг снижал тревожность в условиях «наказуемого» поведения (количество подходов к воде было в 2,0 раза выше, чем в интакте). Испытуемый экстракт в данных дозах увеличивал количество «наказуемых» взятий воды на фоне инъекции бикакуллина в 3,0 и 4,0 раза соответственно, на фоне пикротоксина – в среднем в 1,5 раза по сравнению с контрольными показателями.

При тестировании животных в тесте *Porsolt* установлено, что на фоне введения испытуемого экстракта в дозе 200 мг/кг общий период иммобильности был на 18 % ниже, чем у интактных животных. Наиболее статистически значимое снижение данного показателя на 44 и 38% отмечалось у животных, которым вводили соответственно экстракты *O. spinosa* и *G. biloba* в дозе 100 мг/кг.

Таким образом, *O. spinosa* экстракт сухой в дозах 100 и 200 мг/кг проявляет противотревожное и антидепрессивное действие, что, вероятно, обусловлено присутствием в его химическом составе аминокислот, флавоноидов, полисахаридов и других метаболитов. Так, флавоноид мирицетин, идентифицированный в надземной части *O. spinosa*, в условиях хронического стресса положительно влияет на снижение уровня тревоги и депрессии (Song et al., 2021; Sur et al., 2022). Аналогичное действие на состояние нервной системы оказывает лютеолин-7-глюкозид (Qiao et al., 2012; Nabavi et al., 2015; Qin et al., 2019). По данным литературы, аминокислота аргинин предотвращает в условиях стресса гибель нейронов в гиппокампе (Pervin et al., 2021).

Влияние *O. spinosa* экстракта сухого на когнитивные функции оценивали в тестах УРПИ, УРАИ и УРПП.

При проверке выработки УРПИ отмечено, что рефлекс сформировал-

ся у большинства животных интактной и опытных групп; у крыс, которым вводили экстракт *O. spinosa* в дозе 100 мг/кг, – в 100% случаев. Через 24 и 72 часа условный рефлекс сохранился соответственно у 75 и 69% животных, получавших испытуемый экстракт в дозе 200 мг/кг. Наиболее существенное влияние на когнитивные функции, сопоставимое с таковым у препарата сравнения, экстракт *O. spinosa* оказывал в дозе 100 мг/кг: УРПИ воспроизводило 94 и 81% животных данной опытной группы, а латентный период был на 28 и 64% выше, чем в интакте.

Введение животным экстракта *O. spinosa* в дозах 100 и 200 мг/кг снижало количество пробежек, потребовавшихся на выработку УРАИ, на 17 и 26% соответственно, *G. biloba* экстракта в дозе 100 мг/кг – на 21% относительно такового у интактных животных.

Результаты тестирования в Т-образном лабиринте показали, что наиболее значимое снижение времени реакции (на 49%) по сравнению с интактным показателем отмечалось у животных, получавших экстракт *O. spinosa* в дозе 200 мг/кг. К концу обучения (4 сутки) все животные, которым вводили испытуемый экстракт в дозах 100 и 200 мг/кг и препарат сравнения, нашли в течение 180 секунд «подкрепление» (кормушку). При этом только на фоне введения экстракта *O. spinosa* в дозе 200 мг/кг ни одно животное не допустило ошибок, что свидетельствует о том, что в данной опытной группе УРПП сформировался у 100% животных. Экстракт *O. spinosa* в дозе 100 мг/кг и препарат сравнения способствовали формированию УРПП у 63 и 71% животных соответственно, что в 2,0 раза выше, чем в интакте.

Установлено, что кислородная недостаточность способствует угнетению процессов консолидации и воспроизведения памятного следа. У животных опытных групп, которым вводили на фоне гиперкапнической гипоксии экстракт *O. spinosa* в диапазоне доз 50-200 мг/кг, УРПИ воспроизводился через 1 и 24 часа в 100% случаев, тогда как в контрольной группе только у десяти крыс из четырнадцати. Латентный период в опытных группах был выше на 20-25% контрольных показателей. На 3 сутки эксперимента УРПИ отмечался у 71% животных, получавших экстракт *O. spinosa* в дозе 200 мг/кг и препарат сравнения; латентный период у них был выше в 1,5 раза показателя контрольных животных. Значительное влияние на сохранность УРПИ в отдаленные сроки оказывал экстракт *O. spinosa* в дозе 100 мг/кг: рефлекс сохранился у 86% животных, латентный период был выше в 1,8 раза контрольного значения.

Таким образом, *O. spinosa* экстракт сухой в дозах 100 и 200 мг/кг улучшает у животных выработку и сохранность условных рефлексов как у интактных животных, так и в условиях кислородной недостаточности. Полученные данные согласуются с работами Л.А. Усова и соавторов (2010), где было достоверно показано, что экстракт жидкий *O. spinosa* в тесте УРПИ способствует сохранению памятного следа у интактных животных.

На фоне введения натрия нитропрусида экстракт *O. spinosa* в дозах 50, 100 и 200 мг/кг проявляет антигипоксические свойства, увеличивая продолжительность жизни животных на 28, 21 и 24% по сравнению с показателем животных контрольной группы. Аналогичный фармакологический эффект был установлен А.Д. Одинец и соавторами (2011), установившими, что водный экстракт *O. spinosa* в дозе 10 мл/кг увеличивает продолжительность жизни животных при острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией, а также на фоне гипоксии, индуцированной натрия нитритом.

При введении экстракта *O. spinosa* в дозе 100 мг/кг продолжительность жизни животных при коразоловых и стрихниновых судорогах увеличивалась на 27 и 18% соответственно по сравнению с контролем. Экстракт *O. spinosa* в дозе 200 мг/кг повышал данные показатели относительно контрольных значений в среднем на 33%. Выявленное противосудорожное действие у исследуемого экстракта подтверждается данными литературы об использовании надземной части растения в народной медицине при эпилепсиях (Шретер, 1975; Буданцев, Лесяковская, 2001). Установленный противосудорожный эффект обусловлен, по всей видимости, присутствием в составе растения кумаринов, в частности 6,7-дигидроксикумарина, значительно снижающего проявления судорог, вызванных различными конвульсантами (Bryda et al., 2019; Danis et al., 2023). Значимый вклад в противосудорожное действие *O. spinosa* вносят также флавоноиды, в частности, витексин и рутин (He et al., 2016; Ganeshpurkar et al., 2017).

Тестирование животных в методиках «горизонтальная перекладина» и «вращающийся горизонтальный стержень» показало отсутствие у исследуемого экстракта миорелаксантного действия.

Оценка нейропротективных свойств *O. spinosa* экстракта сухого

Нейропротективное действие *O. spinosa* экстракта сухого оценивали в условиях моделирования сосудистых и нейродегенеративных заболеваний головного мозга.

При двухсторонней окклюзии ОСА нейропротективное действие *O. spinosa* экстракта сухого изучали в трех дозах 50, 100 и 200 мг/кг.

Установлено, что гибель животных в контрольной группе при двухсторонней окклюзии ОСА составила 70%, при этом 50% животных погибло в первые 12 часов. На фоне применения экстракта *O. spinosa* в дозе 50 мг/кг и препарата сравнения погибло 7 крыс из 12, при этом медиана выживаемости в 1-й опытной группе составила 17 ч, а в 4-й опытной группе – 13,5 ч. Наиболее низкий уровень смертности наблюдался у животных, которым вводили исследуемый экстракт в дозах 100 и 200 мг/кг.

Данные, представленные на рисунке 1, свидетельствуют, что *O. spinosa* экстракт сухой увеличивает продолжительность жизни животных и снижает у них степень неврологического дефицита при двухсторонней

окклюзии ОСА. На фоне введения исследуемого экстракта в дозах 50 и 200 мг/кг, а также экстракта *G. biloba* средняя продолжительность жизни повышалась в среднем на 30%; экстракта *O. spinosa* в дозе 100 мг/кг – на 38% относительно контрольного значения. Наиболее выраженное снижение степени неврологического дефицита и уровня гидратации головного мозга также наблюдали у животных, которым вводили экстракт *O. spinosa* в дозе 100 мг/кг.

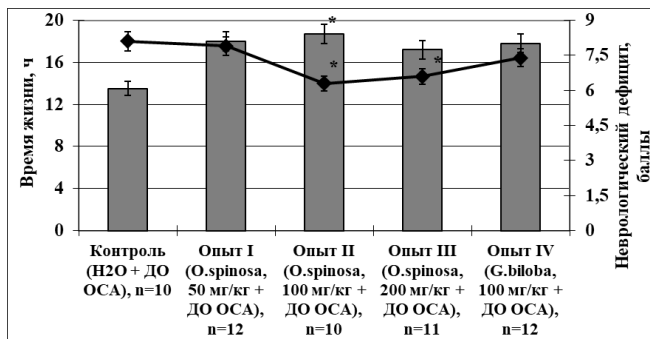


Рисунок 1 – Влияние *O. spinosa* экстракта сухого на продолжительность жизни и степень неврологического дефицита у крыс Wistar при двухсторонней окклюзии общих сонных артерий (ДО ОСА)

Примечание. Различия значимы при $p \leq 0,05$ по сравнению с данными животных: # – интактной группы; * – контрольной группы на рисунках 1-8 и в таблице 2.

Таким образом, экстракт *O. spinosa* в диапазоне доз 50-200 мг/кг при двухсторонней окклюзии ОСА оказывал нейропротективное действие, сравнимое с таковым у *G. biloba* экстракта. Наиболее выраженное нейропротективное влияние экстракт проявлял в дозе 100 мг/кг. Для исследования нейропротективных свойств *O. spinosa* экстракта сухого в условиях И–Р головного мозга была взята данная доза.

Данные тестирования животных в «открытом поле» и УРПИ показали, что на фоне И–Р у крыс контрольной группы снижалась как исследовательская, так и общая двигательная активность, а также нарушались процессы выработки и сохранности памятного следа.

На фоне введения экстракта *O. spinosa* в дозе 100 мг/кг животные не заходили в центральные квадраты «открытого поля» и у них соответственно отсутствовал норковый рефлекс, при этом такие показатели, как движение по периферическим квадратам и количество стоек у них были выше в 2,0 и 4,0 раза соответственно по сравнению с таковыми у контрольных животных. Экстракт *O. spinosa* на фоне И–Р улучшал формирование и сохранность УРПИ: латентный период у животных опытной группы был в 2,0 раза выше, чем в контроле.

При моделировании И–Р головного мозга у животных, которым вводили экстракт *O. spinosa*, наблюдали достоверное снижение уровня NSE на 28% по сравнению со значением контрольных животных (Рисунок 2).

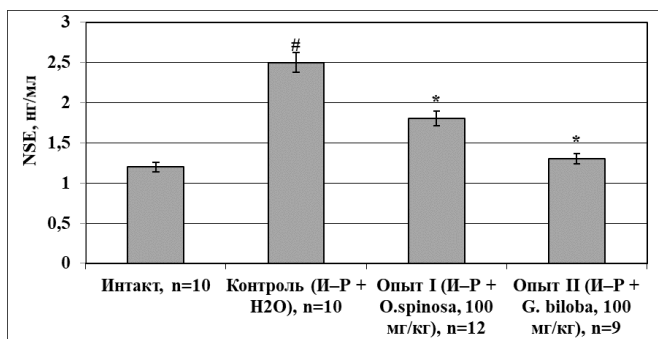


Рисунок 2 – Влияние *O. spinosa* экстракта сухого на уровень нейронспецифической енолазы в сыворотке крови крыс *Wistar* при И-Р головного мозга

При анализе изменений концентраций трофических факторов было установлено статистически значимое увеличение содержания BDNF, GDNF и VEGF-A в цитоллизате головного мозга крыс контрольной и опытных групп по сравнению с показателями интактных животных. При этом введение исследуемого экстракта способствовало более значимому увеличению генерации ростовых факторов относительно контроля (уровень BDNF увеличивался по сравнению с интактным показателем на 20%, тогда как в контрольной группе – лишь на 7%) (Рисунок 3). В опытной группе животных, которым вводили *O. spinosa*, уровень GDNF повышался на 29%, относительно показателя у интактных животных и на 21% – в сравнении с контрольными животными; во 2-й опытной группе – на 20 и 13% соответственно. Содержание VEGF-A в цитоллизате головного мозга животных 1-й опытной группы было выше на 57 и 13%, во 2-й – на 74 и 24% соответственно значений у интактных и контрольных животных.

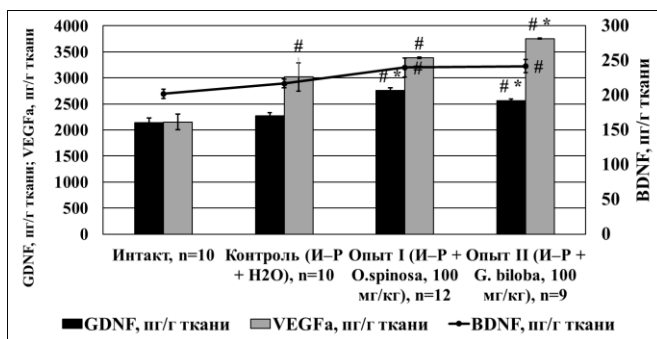


Рисунок 3 – Влияние *O. spinosa* экстракта сухого на уровень ростовых факторов в цитоллизате головного мозга крыс *Wistar* при И-Р головного мозга

По данным патоморфологических исследований на 3-и сутки после ишемии во всех слоях коры больших полушарий и гиппокампе отмечались выраженные изменения сосудов и нейронов. Нарушения микроциркуляторного русла характеризовались сужением их просвета и периваскулярным отеком. Вследствие гидрорических изменений выявляли отек эндотелиоци-

тов, изменения их ядер в виде кариолизиса или кариопикноза. Деструктивные процессы характеризовались появлением нейронов как с гиперхроматозом, так и гипергидратационными изменениями перикариона. В коре больших полушарий и гиппокампе значительно увеличивалось количество пикнотических нейронов с гиперхромной, интенсивно окрашенной цитоплазмой, в которой не дифференцировались базофильная субстанция, ядро и его компоненты. Тела данных нейронов были уменьшены в размерах, имели угловатую форму и их утонченные дендриты прослеживались на значительном расстоянии. Данные нейроны в большинстве случаев были окружены перичеллюлярным отеком. Пикнотические нейроны встречались во всех слоях коры больших полушарий, но чаще всего гиперхроматозу подвергались пирамидные нейроны III и V слоев. Количество таких нейронов в коре больших полушарий увеличилось в 6,0 раз. В гиппокампе пикнотические нейроны располагались группами, и их доля составила $14,1 \pm 1,37\%$, что в 5,4 раза выше интактного показателя.

Гидропические изменения выявлялись в основном в нейронах V слоя коры больших полушарий, и они характеризовались равномерным набуханием перикариона и верхушечного дендрита, а также лизисом базофильного вещества разной степени. Вследствие гиперхроматоза цитоплазма нейронов приобретала гомогенный голубой цвет, клеточная стенка не имела четких границ. Ядра и ядрышки данных нейронов были увеличены в размерах и диффузно окрашены. В среднем доля таких нейронов увеличилась на 24% относительно показателя группы интактного контроля. Кариорексис и тотальный лизис базофильного вещества способствовали образованию «клеток-теней», которые составляли $4,4 \pm 0,34\%$ от общей популяции нейронов II-V слоев, что в 1,8 раза выше, чем в интактном контроле.

У животных опытной группы, которым вводили экстракт *O. spinosa* в дозе 100 мг/кг, во всех цитоархитектонических слоях коры больших полушарий и гиппокампе отмечали изменения, характеризующиеся наличием нейронов с необратимыми изменениями – пикнотических и «клеток-теней», но они были менее выраженными. По данным морфометрических исследований, количество пикнотических нейронов в коре больших полушарий было ниже на 24% ($p < 0,05$), «клеток-теней» – на 20% ($p < 0,05$), чем в контроле. Количество пикнотических нейронов в гиппокампе животных данной опытной группы достоверно снижалось на 30% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

Таким образом, *O. spinosa* экстракт сухой в дозе 100 мг/кг проявляет нейропротективное влияние в условиях И–Р, повышая уровни ростовых факторов, тем самым способствует выживанию нейронов и нормализации когнитивных функций и эмоционального поведения животных.

Для индуцирования экспериментальной модели нейродегенеративного состояния, использовали скополамин – неселективный антагонист мускариновых рецепторов, который приводит к развитию ХН. Когнитивные

нарушения и электрофизиологические изменения в головном мозге, возникающие при скополаминовой интоксикации, сходны с таковыми при естественном старении, а также болезни Альцгеймера (Vajo et al., 2015).

В условиях однократного введения м-холиноблокатора оценивали влияние *O. spinosa* экстракта сухого в дозах 50, 100 и 200 мг/кг на формирование и сохранность УРПИ.

Установлено, что через час после введения скополамина УРПИ воспроизводили во 2-й и 3-й опытных группах 11 из 12 животных, получавших экстракт *O. spinosa* в дозах 100 и 200 мг/кг, при этом в контрольной группе – только 7 животных (58%) (Рисунок 4). Через 24 часа УРПИ сохранился у 83% животных в 1-й и 4-й опытных группах, а также у 100 и 92% животных во 2-й и 3-й опытных групп, при этом в контрольной группе – только у половины крыс. Более значимое влияние на сохранность УРПИ на 3 сутки экстракт *O. spinosa* проявлял в дозах 100 и 200 мг/кг, и данный мнемоторный эффект был сравним с таковым у препарата сравнения. Так, у животных во 2-й – 4-й опытных групп УРПИ воспроизводили 9–10 животных из 12, что в 3 раза больше, чем в контроле. Латентный период у животных этих опытных групп в среднем был выше в 1,5-2,0 раза контрольного показателя во все сроки наблюдения.

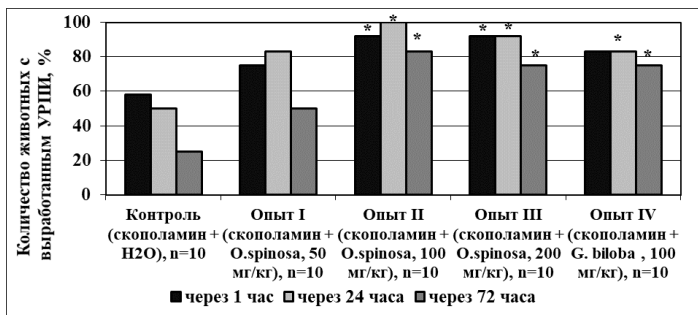


Рисунок 4 – Влияние *O. spinosa* экстракта сухого на количество крыс Wistar с выработанным условным рефлексом при острой ХН

Таким образом, *O. spinosa* экстракт сухой в дозах 100 и 200 мг/кг нормализует процессы обучения и памяти у животных при острой ХН. Для оценки нейропротективного действия *O. spinosa* экстракта сухого в условиях длительной ХН была взята доза 100 мг/кг.

Данные тестирования в «открытом поле» и УРПИ показали, что экстракт *O. spinosa* в дозе 100 мг/кг восстанавливает двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность, а также когнитивные функции у животных после многократных инъекций скополамина. Так, у животных, которым вводили экстракт *O. spinosa*, количество заходов в центральные квадраты установки увеличилось в 2,1 раза, вертикальных стоек и заглядываний в «норки» – в среднем в 1,7 раза относительно контрольных показателей (Рисунок 5). При этом у животных, получавших препарат сравнения,

количество центральных квадратов и норковый рефлекс были выше в 1,6 и 1,3 раза соответственно, чем в контроле.

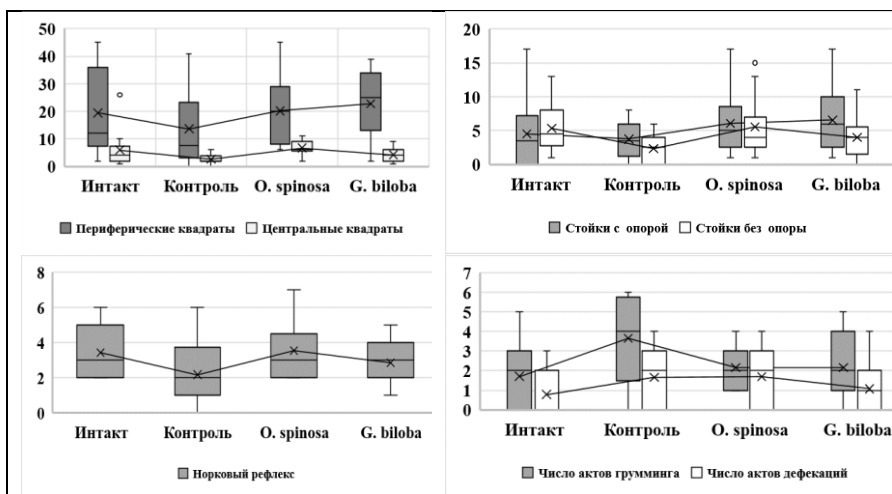


Рисунок 5 – Влияние *O. spinosa* экстракта сухого на поведенческие показатели крыс *Wistar* в тесте «открытое поле» при длительной ХН

На фоне введения экстракта *O. spinosa* УРПИ сформировался у 100% животных и сохранился через 24 и 72 часа соответственно у 92 и 77 % крыс. Во 2-й опытной группе рефлекс сформировался также как и в контроле у 75% животных и сохранился к 3 суткам у всех крыс, тогда как в контроле только у 50%.

Установлено, что многократные инъекции скополамина приводят к редукции энергетического потенциала клеток головного мозга, что связано со снижением интенсивности анаэробных и аэробных процессов (Рисунок 6, 7). На фоне применения экстракта *O. spinosa* уровень лактата у животных 1-й опытной группы был ниже на 48% контрольного показателя, и соответствовал таковому в интakte. В результате чего, соотношение лактат/пируват у крыс данной опытной группы снижался на 47% относительно контрольного значения, тогда как во 2-й опытной группе – на 35% (Рисунок 6). Активности I и II митохондриальных комплексов у крыс, которым вводили экстракт *O. spinosa*, были выше на 57 и 64%, экстракт *G. biloba* – на 87 и 20% соответственно, чем в контроле. Вследствие этого содержание АТФ в гомогенате головного мозга опытных животных увеличивалось в среднем 1,6 раза по сравнению с контрольным значением.

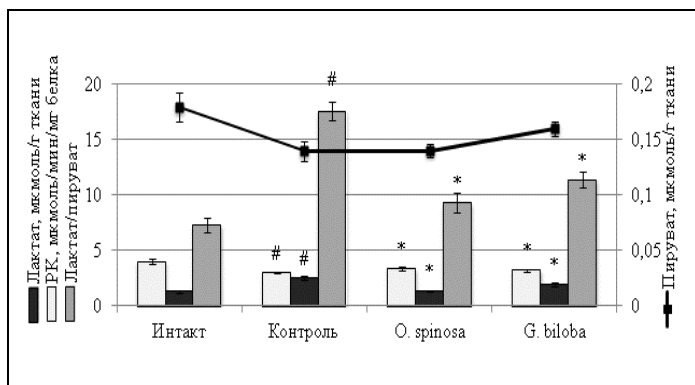


Рисунок 6 – Влияние *O. spinosa* экстракта сухого на показатели процесса гликолиза в головном мозге крыс *Wistar* при длительной ХН

Нарушения энергетического обмена, развивающиеся при ХН, способствовали усилению выработки свободных радикалов, а также угнетению активности ферментов антиоксидантной системы (Таблица 2). На фоне введения исследуемого экстракта отмечалось снижение концентрации MDA в гомогенате головного мозга на 25% по сравнению с контрольным показателем. Активность CAT, GPx и GR в ткани головного мозга животных 1-й опытной группы увеличивалась на 36, 78 и 32%, 2-й опытной группы – на 67, 68 и 34 % соответственно относительно контрольных значений.

Таблица 2 – Влияние *O. spinosa* экстракта сухого на показатели про- и антиоксидантной системы головного мозга крыс *Wistar* при холинергической недостаточности; $M \pm m$

Группа	MDA, мкмоль/г ткани	CAT, ммоль/мин/г ткани	GPx, мкмоль/мин/мг белка	GR, мкмоль/мин/мг белка
Интакт, n=8	8,4±0,55	11,0±0,70	49,2±2,50	63,1±6,36
Контроль (скополамин + H ₂ O), n=8	18,7±0,97#	6,4±0,12#	16,4±1,10#	30,2±2,01#
Опыт I (скополамин + <i>O. spinosa</i> , 100 мг/кг), n=8	14,0±1,15*	8,7±0,34*	29,2±1,78*	40,0±1,11*
Опыт II (скополамин + <i>G. biloba</i> , 100 мг/кг), n=8	13,0±1,19*	10,7±0,30*	27,5±2,10*	40,4±2,40

Патоморфологические исследования коры больших полушарий и гиппокампа показали, что на фоне ХН большинство нейронов уменьшалось в размерах, ядра и цитоплазма выглядели однородно окрашенными, апикальный дендрит истончался и прослеживался на продолжительном рассто-

янии, «винтообразно извиваясь». У животных, получавших испытуемый экстракт, патоморфологическая картина коры больших полушарий не выглядела так «мозаично» как у животных контрольной группы. Пикнотические нейроны выявлялись единично, в большинстве случаев только в III и V слоях. Их количество было в 2,0 раза ниже, чем в контроле (Рисунок 7). «Клетки-тени» и сопровождающие их процессы сателлитоза и нейронофагии отмечались значительно реже. Число нормохромных клеток у животных 1-опытной группы было на 11% выше, чем в контроле.

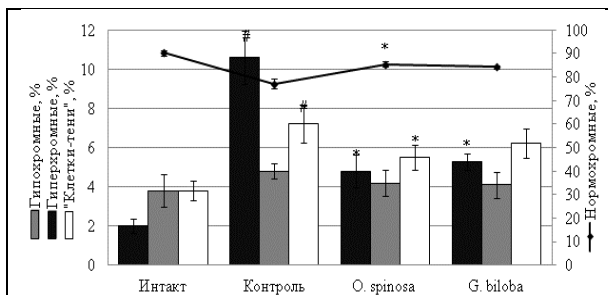


Рисунок 7 – Влияние *O. spinosa* экстракта сухого на морфометрические показатели нейронов коры больших полушарий головного мозга крыс Wistar при длительной ХН

На гистологических препаратах гиппокампа животных опытных групп пикнотические нейроны встречались единично. Изменения нейронов характеризовались в основном гиперхроматозом цитоплазмы, без существенных изменений ядра. Количество пикнотических нервных клеток у животных, которым вводили экстракт *O. spinosa*, составило $14,3 \pm 0,44\%$, что на 30% ниже, чем в контроле.

Таким образом, *O. spinosa* экстракт сухой проявляет нейропротективные свойства при ХН, препятствуя развитию у животных «тревоги», улучшая процессы обучения и памяти на фоне ограничения изменений в нервных клетках коры больших полушарий и гиппокампа, что обусловлено его способностью стимулировать активность антиоксидантной системы и метаболические процессы в головном мозге.

В нейропротективное действие *O. spinosa* экстракта сухого при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях вносят значимый вклад содержащиеся в нем метаболиты – флавоноиды, кумарины, аминокислоты и др. Так, на скополаминовой модели ХН выраженную нейропротективную активность показал мирицетин (Wang et al., 2017). Данный флавоноид проявляет антиамнестическое действие в условиях нарушения когнитивных функций, вызванных хроническим стрессом (Wang et al., 2016), а также введением стрептозотоцина (Li et al., 2021) и D-галактозы (Lei et al., 2012). Нейропротективное действие установлено у идентифицируемого в *O. spinosa* флавоноида лютеолина (Ashaari et al., 2018; Kou et al., 2022). Лютеолин снижает когнитивную дисфункцию у крыс с хронической гипоперфузией головного мозга за счет удаления свободных радикалов кислорода,

повышения антиоксидантного потенциала и уменьшения отложения А β (Fu et al., 2014). Согласно данным Z.H. Yao и соавторов (2018), лютеолин нормализует когнитивные функции и поддерживает синаптическую пластичность при двусторонней перевязки ОСА, посредством снижения уровня TNF- α , IL-1 β и MDA, усиления активности SOD и GPx, ингибирования чрезмерной активации микроглии и астроглии. Нейропротективное действие кверцетина реализуется также благодаря его антиоксидантным свойствам (Xu et al., 2019). Флавоноиды оказывают положительное влияние на периферическое и церебральное кровообращение, стимулируя ангиогенез, образование новых нервных клеток в гиппокампе (Cheng et al., 2022).

Определенный вклад в нейропротективное действие исследуемого экстракта вносят кумарины, которые благодаря антиагрегантным, антикоагулянтным свойствам, способствуют нормализации церебрального кровотока. Также нейропротективное действие кумаринов при ишемии реализуется за счет ингибирования окислительного стресса и нейровоспаления (Asgharzade et al., 2021; Barchestani et al., 2021; Liang et al., 2021).

Аминокислоты и полисахариды, содержащиеся в экстракте *O. spinosa*, также проявляют нейропротективное влияние посредством различных механизмов, включая ингибирование окислительного стресса, нейровоспаления, апоптоза и эксайтотоксичности (Xie et al., 2016; Glenn et al., 2019; Tran et al., 2020; Xu et al., 2022; Dhahri et al., 2022; Zhu et al., 2023).

Заключение

Таким образом, *O. spinosa* экстракт сухой в дозах 50-200 мг/кг оказывает анксиолитическое действие, подавляя тревожность, пассивно-оборонительное поведение, снижая уровень агрессии, стимулируя исследовательское поведение в тестах «открытое поле», ПКЛ, «светлая/темная установка», «гипофагия», «немотивированная агрессия», «конфликтная ситуация по Vogel», а также проявляет антидепрессивное и противосудорожное действия, что вызвано его способностью потенцировать ГАМК-ергическое торможение. Исследуемый экстракт улучшает процессы формирования адаптивных рефлексов (УРПИ, УРАИ, УРПП) у интактных животных и при патологических состояниях (гипоксия, И-Р, ХН), что свидетельствует о наличии у него ноотропного эффекта. Для исследуемого экстракта характерно антигипоксическое действие в условиях различного вида гипоксий. Исследуемый экстракт относится к классу практически нетоксичных веществ и в диапазоне доз 50-500 мг/кг не оказывает седативное и миорелаксантное действия.

Выявлено, что *O. spinosa* экстракт сухой в дозах 50-200 мг/кг проявляет нейропротективное влияние при двухсторонней перевязке ОСА, снижая степень неврологического дефицита и уровень гидратации головного мозга, а также увеличивая среднюю продолжительность жизни животных. В условиях И-Р головного мозга *O. spinosa* экстракт сухой в дозе 100 мг/кг стимулирует генерацию клетками ростовых факторов (BDNF, GDNF и

VEGFa), нормализует поведенческие реакции животных, снижает образование NSE и уменьшает выраженность деструктивных изменений в нейронах головного мозга. Исследуемый экстракт на модели ХН проявляет нейропротективное действие, снижая тревожность, нормализуя когнитивные функции, а также ограничивая число функционально неактивных нейронов в головном мозге. *O. spinosa* экстракт сухой способствует накоплению АТФ в клетках головного мозга, за счет усиления активности митохондриальных комплексов, а также ограничивает развитие окислительного стресса, снижая содержание МДА и повышая активность антиоксидантных ферментов – CAT, GPx и GR в гомогенате головного мозга.

Наличие выраженных нейропротективных свойств у *O. spinosa* экстракта сухого, сопоставимых с таковыми у препарата сравнения, аргументируют целесообразность его для дальнейшего изучения с целью создания лекарственных средств для профилактики и комплексного лечения сосудистых и нейродегенеративных заболеваний ЦНС.

Выводы

1. *O. spinosa* экстракт сухой в дозах 50, 100 и 200 мг/кг проявляет анксиолитическую, антидепрессивную, противосудорожную, ноотропную и антигипоксическую активности; относится к классу «практически нетоксичных веществ»; в диапазоне доз 50-500 мг/кг не проявляет седативное и миорелаксантное действия.
2. *O. spinosa* экстракт сухой в дозах 50-200 мг/кг оказывает нейропротективное влияние на модели глобальной ишемии головного мозга, увеличивая выживаемость и время жизни животных, ограничивая развитие неврологического дефицита и отека головного мозга; наиболее выраженное нейропротективное действие экстракт проявляет в дозе 100 мг/кг.
3. *O. spinosa* экстракт сухой в дозе 100 мг/кг при ишемии–реперфузии головного мозга стимулирует выработку нейротрофических факторов (BDNF и GDNF) и фактора роста эндотелия сосудов, улучшает формирование и сохранность условного рефлекса, нормализует эмоциональное состояние животных, снижает уровень NSE в сыворотке крови и количество регрессивных нейронов в коре больших полушарий и гиппокампе.
4. В условиях холинергической недостаточности *O. spinosa* экстракт сухой оказывает нейропротективное влияние, нормализуя мнестические функции и поведенческие показатели животных, ограничивая повреждения нейронов, на фоне мобилизации энергетических процессов и снижения интенсивности окислительного стресса в головном мозге.

Список опубликованных работ

1. Баяндуева, Е.А. Влияние экстракта сухого *Orostachys spinosa* на поведение белых крыс в тесте «открытое поле» / Е.А. Баяндуева, Я.Г. Разуваева, А.А. Торопова, И.Г. Николаева // Растительные адаптогены в восстановительной медицине: материалы всероссийской научно-практической конференции. – Улан-Удэ, 2021. – С. 28–30.

2. Маркова, К.В. Экспериментальное обоснование применения растений Байкальского региона в профилактике нейродегенеративных заболеваний / К.В. Маркова, Е.А. Баяндуева, Ц.Б. Степанов, А.А. Торопова, Я.Г. Разуваева // Научные труды I национального конгресса по фитотерапии и траволечению. – М., 2021. – С. 177.
3. Маркова, К.В. Перспективы использования лекарственных растений Байкальского региона в лечении заболеваний нервной системы / К.В. Маркова, Е.А. Баяндуева, Ц.Б. Степанов, А.А. Торопова, Я.Г. Разуваева // Разнообразие почв и биоты Северной и Центральной Азии: материалы IV всероссийской научной конференции с международным участием. – Улан-Удэ, 2021. – С. 293–295.
4. Razuvaeva, Ya.G. Prospects for the use of growing in the territory of Baikal region in prevention of cognitive impairment / Ya.G. Razuvaeva, K.V. Markova, E.A. Bayndueva, A.A. Toropova // Mongolian journal of integrated medicine. – 2021. – Vol. 9, № 3. – P. 207.
5. Разуваева, Я.Г. Фармакотерапия когнитивных нарушений растительными средствами / Я.Г. Разуваева, К.В. Маркова, Е.А. Баяндуева, А.А. Торопова, Е.Д. Халтагарова // Курортная база и природные лечебно-оздоровительные местности Тувы и сопредельных регионов: опыт и перспективы использования в целях профилактики заболеваний, лечения и реабилитации больных: материалы V международной научно-практической конференции. – Томск, 2022. – С. 45–47.
6. Баяндуева, Е.А. Исследование антигипоксического действия экстракта сухого *Orostachys spinosa* / Е.А. Баяндуева, А.А. Торопова, И.Г. Николаева // От биохимии растений к биохимии человека: сборник научных трудов международной научной конференции. – М., 2022. – С. 321–324.
7. Разуваева, Я.Г. Оценка противоишемического действия экстракта сухого *Orostachys spinosa* при билатеральной окклюзии общих сонных артерий у белых крыс / Я.Г. Разуваева, Е.А. Баяндуева, А.А. Торопова, И.Г. Николаева // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии**. – 2022. – Т. 25, № 7. – С. 3–8.
8. Разуваева, Я.Г. Лекарственные растения Байкальского региона в лечении когнитивных нарушений / Я.Г. Разуваева, К.В. Маркова, Е.А. Баяндуева, Е.Д. Халтагарова, Ц.Б. Степанов // Трансляционные исследования биомедицинских технологий: материалы II региональной научной конференции – Иркутск, 2022. – С. 82–83.
9. Способ получения средства, обладающего нейропротективной, иммуномодулирующей активностью: **Патент РФ 2784435** / И.Г. Николаева, В.Б. Хобракова, Я.Г. Разуваева, Г.Г. Николаева, С.М. Николаев, Л.П. Цыбиктарова, А.А. Торопова, Е.А. Баяндуева; заявитель и патентообладатель ФГБУН ИОЭБ СО РАН. – № 022113385; заявл. 18.05.2022; опубл. 25.11.2022. Бюл. № 33.
10. Баяндуева, Е.А. Исследование антидепрессивного действия экстракта сухого *Orostachys spinosa* / Е.А. Баяндуева, Я.Г. Разуваева, А.А. Торопова, И.Г. Николаева // Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения: материалы X международной научно-практической конференции молодых ученых. – М., 2022. – С. 406–408.
11. Разуваева, Я.Г. Экспериментальное обоснование применения экстракта сухого *Orostachys spinosa* в профилактике сосудистых заболеваний / Я.Г. Разу-

- ваева, Е.А. Баяндуева, А.А. Торопова, И.Г. Николаева // IV национальный конгресс по традиционной медицине стран ШОС/БРИКС/ЕАЭС: научные труды. – М., 2022. – С. 101–102.
12. Разуваева, Я.Г. Влияние экстракта *Orostachys spinosa* на поведение белых крыс в тестах с положительным подкреплением / Я.Г. Разуваева, Е.А. Баяндуева, А.А. Торопова, И.Г. Николаева // Психофармакология и биологическая наркология. – 2023. – Т. 14, № 2. – С. 149–155.
13. Razuvaeva, Ya.G. Correction of cognitive defects in white rats induced by cholinergic deficiency with the use of the extracts from the plants of the Baikal region / Ya.G. Razuvaeva, K.V. Markova, A.A. Toropova, E.D. Khaltagarova, E.A. Bayandueva, Ts.B. Stepanov // Mongolian journal of integrated medicine. – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 31–32.
14. Разуваева, Я.Г. Противотревожное действие экстракта сухого *Orostachys spinosa* / Я.Г. Разуваева, Е.А. Баяндуева, А.А. Торопова, И.Г. Николаева // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии**. – 2023. – Т. 26, № 10. – С. 50–56.
15. Баяндуева, Е.А. Влияние экстракта сухого *Orostachys spinosa* на судорожное действие конвульсантных средств / Е.А. Баяндуева, А.А. Торопова, Я.Г. Разуваева // Достижения и перспективы создания новых лекарственных средств растительного происхождения: сборник материалов Международной научной конференции. – М., 2024. – С. 399–402.
16. Разуваева, Я.Г. Влияние экстракта *Orostachys spinosa* на выработку условного рефлекса с отрицательным подкреплением / Я.Г. Разуваева, Е.А. Баяндуева, А.А. Торопова, И.Г. Николаева // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2024. – №2 (44). – С. 75-81.
17. Разуваева, Я.Г. Оценка нейропротективного действия *Orostachys spinosa* экстракта сухого на модели холинергической недостаточности / Я.Г. Разуваева, А.А. Торопова, Е.А. Баяндуева, И.Г. Николаева // **Acta Biomedica Scientifica**. – 2024. – Т. 9, № 3. – С. 213-221.
18. Николаева, И.Г. Аминокислотный состав и нейропротекторная активность экстракта *Orostachys spinosa* / И.Г. Николаева, Я.Г. Разуваева, А.А. Торопова, Л.П. Цыбикгарова, Г.Г. Николаева, Н.В. Данжалова, Е.А. Баяндуева // **Химико-фармацевтический журнал**. – 2024. – Т. 58, № 10. – С. 35-42.

Список сокращений

АТФ – аденозинтрифосфат; АФК – активные формы кислорода; БА – болезнь Альцгеймера; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; И-Р – ишемия–реперфузия; ОСА – общая сонная артерия; ПКЛ – приподнятый крестообразный лабиринт; ПОЛ – перекисное окисление липидов; УРАИ – условная реакция активного избегания; УРПИ – условный рефлекс пассивного избегания; УРПП – условная реакция с положительным подкреплением; ХН – холинергическая недостаточность; ЦНС – центральная нервная система; BDNF – нейротрофический фактор мозга; САТ – каталаза; DL – летальная доза; GDNF – глиальный нейротрофический фактор; GPx – глутатионпероксидазы; GR – глутатионредуктаза; GSH – глутатион; MDA – малоновый диальдегид; NSE – нейронспецифическая енолаза; PK – пируваткиназа; SOD – супероксиддисмутаза; VEGF-A – фактора роста эндотелия сосудов А