

На правах рукописи



МАРКОВА КРИСТИНА ВЛАДИМИРОВНА

**ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА *RHAPONTICUM UNIFLORUM* (L.) DC. НА
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ
СИСТЕМЫ ПРИ ЕЕ ПОВРЕЖДЕНИИ**

3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Улан-Удэ – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт общей и экспериментальной биологии» Сибирского отделения Российской академии наук и Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» Министерства науки и высшего образования РФ

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 / кафедра геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии, профессор

Муруев Баир Андреевич – кандидат медицинских наук, частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Улан-Удэ» / офтальмологическое отделение, заведующий

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

Защита диссертации состоится «28» февраля 2023 г. в 15⁰⁰ 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 Центральной научной библиотеке Бурятского научного центра СО РАН и на сайте ИОЭБ СО РАН: <http://igeb.ru>

Автореферат разослан «28» декабря 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор биологических наук, доцент

В.Б. Хобракова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Несмотря на достижения современной медицины, наблюдается устойчивая тенденция к увеличению заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). По данным статистических исследований, большое количество людей в разных странах страдают неврологическими расстройствами вне зависимости от пола, возраста, этнической принадлежности и образования. В России за период с 2015 по 2019 г.г. отмечается значительное повышение (в 3,8 раза) случаев патологий ЦНС и показателя смертности (на 16%) к 2020 г. в сравнении с данными 2017 г. (Росстат, 2020). Увеличение количества случаев заболеваний ЦНС влечет за собой не только повышение показателей смертности, а также и инвалидизации населения. В большей степени это актуально для жителей крупных городов с большой плотностью населения, где наблюдаются наименее благоприятные экологические условия и высокий уровень хронического психо-эмоционального стресса (Birbeck et al., 2015). Предпосылками к развитию патологий нервной системы являются травмы, заболевания сердечно-сосудистой системы, инфекции и др. (Qureshi, Mehler, 2013; De Luca et al., 2018).

Лечение и реабилитация больных с заболеваниями ЦНС занимают продолжительное время и требуют длительного приёма лекарственных средств. В связи с чем широко востребованными в фармакотерапии расстройств ЦНС являются фитопрепараты, которые в сравнении с синтетическими веществами крайне редко вызывают нежелательные побочные реакции и благодаря комплексу биологически активных веществ способны оказывать полимодальное влияние на организм (Самбукова и др., 2017; Amirzargar et al., 2020; Uddin et al., 2020). Перспективным для комплексного лечения и профилактики расстройств нервной системы является многолетнее растение – левзея одноцветковая (*Rhaponticum uniflorum* (L.) DC. (син.: *Fornicium uniflorum* (L.) Zuev); *Leuzea uniflora* (L.) Holub), содержащее экидистероиды, флавоноиды, полисахариды, аминокислоты, витамины и другие биологически активные вещества (Николаева и др., 2014, 2017; Гармаева и др., 2015; Оленников, Кашенко, 2018; Olennikov, 2018, 2019, 2021; 2022). Данный вид используется в традиционной медицине для повышения психической и физической выносливости, а также в качестве противовоспалительного и противосудорожного средства (Шантанова и др., 2008; Chen et al., 2017; Olennikov, 2022). По данным химических исследований содержание действующих веществ – фитоэкидистероидов и фенольных соединений в листьях *R. uniflorum* больше, чем в стеблях, цветках и корнях (Оленников, 2018; Olennikov, 2022), в связи с этим из листьев данного вида в Институте общей и экспериментальной биологии СО РАН был получен экстракт сухой.

Степень разработанности темы исследования. *R. uniflorum* – многолетнее растение семейства *Asteraceae*, являющееся накопителем фитоэкидистероидов (Николаева и др., 2014; Оленников и др., 2018; Olennikov,

2022). В экспериментах на животных ранее установлено, что экстракты, полученные из надземной и подземной частей *R. uniflorum*, повышают адаптивные возможности организма к действию интенсивных физических нагрузок, гипоксических состояний, а также оказывают стресс-протективное действие при эмоциональном и иммобилизационном стрессах (Татарина, 2017; Шантанова и др., 2020; Shantanova et al., 2021). В условиях иммуносупрессии, вызванной азатиоприном, экстракт из подземной части растения проявляет иммуномодулирующее действие, усиливая активность макрофагального и гуморального звеньев иммунного ответа (Татарина, 2017; Хобракова и др., 2017). Экстракт сухой, полученный из корневищ с корнями *R. uniflorum*, оказывает противосудорожное действие, активизирует ориентировочно-исследовательскую активность животных в тесте «открытое поле», снижает уровень тревожности в тестах «приподнятый крестообразный лабиринт» и «темная/светлая камера», ускоряет выработку условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) Татарина, 2015, 2017); экстракт из надземной части растения обладает нейропротективным влиянием при хроническом стрессе (Shantanova et al., 2021).

Учитывая вышеизложенное, актуальным является исследование нейропротективных свойств экстракта сухого, полученного из листьев *R. uniflorum*, при заболеваниях ЦНС.

Цель диссертационной работы: оценить влияние экстракта *Rhaponticum uniflorum* на функциональное состояние центральной нервной системы при ее повреждении.

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

- 1) исследовать влияние экстракта сухого *R. uniflorum* на функциональное состояние ЦНС у интактных животных;
- 2) определить нейропротективное влияние исследуемого экстракта при гипоксических состояниях, ишемии головного мозга и холинергическом дефиците;
- 3) изучить основные механизмы нейропротективного влияния экстракта сухого *R. uniflorum*.

Научная новизна. Проведено комплексное экспериментальное исследование по оценке нейропротективного влияния экстракта сухого, полученного из листьев *R. uniflorum*. Установлено, что исследуемый фитоэкстракт в дозах 100 и 200 мг/кг оказывает ноотропное, противотревожное, антиагрессивное, антидепрессивное действие, в дозе 300 мг/кг проявляет умеренный седативный эффект. Показано, что при повреждениях ЦНС растительный экстракт проявляет антиамнестическое действие, улучшая выработку УРПИ и способствуя его сохранению на отдаленных сроках, повышает устойчивость нейронов коры больших полушарий и гиппокампа к гипоксическому воздействию и холинергическому дефициту. Исследуемый экстракт оказывает нейропротективное влияние при билатеральной окклюзии

сонных артерий, увеличивая выживаемость животных, продолжительность их жизни, уменьшая степень неврологического дефицита и выраженность отека головного мозга. На фоне ишемии/реперфузии головного мозга фитоэкстракт оказывает влияние на синаптическую трансмиссию, преимущественно через ГАМК-ергическую систему. На этом фоне снижается уровень маркера повреждения нервной ткани – нейронспецифической енолазы (NSE) и усиливается продукция ростовых факторов – нейротрофического фактора мозга (BDNF), глиального нейротрофического фактора (GDNF) и фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A). Основными механизмами нейропротективного влияния исследуемого экстракта являются стимуляция энергетических процессов, ингибирование реакций свободнорадикального окисления биомакромолекул и мобилизация активности эндогенной антиоксидантной системы.

Практическая значимость. Результаты проведенных фармакологических исследований аргументируют целесообразность проведения доклинических исследований экстракта сухого *R. uniflorum* с целью дальнейшего внедрения в клиническую практику в качестве лекарственного средства для комплексного лечения и профилактики заболеваний ЦНС. Материалы исследований используются в учебном процессе на кафедре фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» Минобрнауки России, а также включены в заявку на предполагаемое изобретение «Способ получения растительного средства, обладающего нейропротективным действием».

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Экстракт сухой *R. uniflorum* в дозах 100-200 мг/кг обладает ноотропным, противотревожным, антиагрессивным, антидепрессивным действием, в дозе 300 мг/кг оказывает умеренный седативный эффект.

2. Экстракт сухой *R. uniflorum* проявляет нейропротективное влияние при гипоксических состояниях, билатеральной окклюзии сонных артерий, ишемии/реперфузии головного мозга и длительной скополаминовой интоксикации.

3. Исследуемый экстракт при патологических состояниях ЦНС способствует стимулированию энергетических процессов на фоне ингибирования реакций свободнорадикального окисления биомакромолекул и повышения активности эндогенной антиоксидантной системы.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на: II Международной научно-практической конференции «Научный и инновационный потенциал развития производства, переработки и применения эфиромасличных и лекарственных растений» (Республика Крым, 2020); Международной научной конференции «От растения до лекарственного препарата» (Москва, 2020); XIX Межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых (Чита,

2020); Всероссийской научно-практической конференции «Растительные адаптогены в восстановительной медицине» (Улан-Удэ, 2021); IV Всероссийской научной конференции с международным участием «Разнообразие почв и биоты Северной и Центральной Азии» (Улан-Удэ, 2021); International symposium on “Traditional Mongolian integrative medicine: development achievements, trends and prospects” (Ulaanbaatar, 2021); Международной научной конференции «От биохимии растений к биохимии человека» (Москва, 2022); Республиканской научно-практической конференции врачей ординаторов и аспирантов, посвященной 90-летию БГПИ-БГУ (Улан-Удэ, 2022); II Региональной научной конференции «Трансляционные исследования биомедицинских технологий» (Иркутск, 2022).

Связь задач исследований с проблемным планом НИР. Работа выполнена в Отделе биологически активных веществ ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН и на кафедре фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» в соответствии с задачами по проектам № 0337-2016-0006 «Биотехнологические основы и молекулярно-клеточные механизмы действия адаптогенных средств, созданных на основе экистероидосодержащих растений Восточной Сибири» и № 121030100227-7 «Разработка нейропротективных средств из флоры Байкальского региона».

Личный вклад автора. Автором диссертационной работы проведены поиск и анализ данных литературы по заданной теме; планирование и проведение экспериментальных исследований, обработка, интерпретация и обсуждение результатов; подготовлены публикации по основным результатам диссертации; оформлена рукопись диссертации.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 4 – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Структура и объем диссертации. Работа представлена на 139 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных экспериментальных исследований (2 главы), обсуждения результатов, заключения, выводов, списка литературы, включающего 266 источников, 189 из них – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 11 таблицами, 36 рисунками, в том числе микрофотографиями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект исследования – экстракт сухой из листьев *R. uniflorum*¹. Для получения экстракта сухого *R. uniflorum* измельченный растительный материал (листья) двукратно экстрагировали водой очищенной в соотношении сырье: экстрагент 1:(15–17) с ультразвуковой обработкой при 90–94°C. Водные извлечения концентрировали в вакууме, объединяли остатки после концентрирования в единый экстракт, высушивали их в вакуум-сушильном шкафу и измельчали на мельнице пропеллерного типа. Выход готового продукта составил 44–48% от массы сухого растительного сырья. Стандартизацию экстракта проводили по содержанию 20-гидроксиэкдизона и сумме кофеилхинных кислот. Содержание 20-гидроксиэкдизона составило не менее 3% в экстракте сухом *Rh. uniflorum*. С применением метода ВЭЖХ в экстракте сухом *R. uniflorum* установлено присутствие кофеилхинной кислоты (106,34 мг/г), 20-гидроксиэкдизона (17,83 мг/кг), апигенин-7-О-глюкуронида (16,93 мг/г), лютеолин-7-О-глюкуронида (12,18 мг/г) и др. (Shantanova et al., 2021). Экстракт сухой *R. uniflorum* вводили животным *per os* в форме водного раствора один раз в сутки в дозах 50, 100, 200 и 300 мг/кг. Продолжительность введения экстракта зависела от цели и длительности эксперимента.

В качестве сравнения использовали экстракт левзеи сафлоровидной жидкий (*Leuzeae extract fluid*) (КАМЕЛИЯ НПП, ООО (Россия)) в дозе 10 мл/кг и *Ginkgo biloba* листьев экстракт (Beaufour Ipsen Industrie (Франция), таблетки) в дозе 100 мг/кг.

Исследования выполнены на 410 белых крысах линии *Wistar* обоего пола с исходной массой 200-240 г и 36 мышах-самцах линии *F1 (СВАхС57В1/6)* массой 18-20 г. Содержание животных отвечало Приказу МЗ РФ №199Н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и «Правилам лабораторной практики» (GLP). Эксперименты проводили согласно «Правил, принятых Европейской конвенцией по защите позвоночных животных» (Страсбург, 1986 г.). Протокол исследования согласован с этическим комитетом ИОЭБ СО РАН (№ 4 от 26 января 2017).

Гипоксию/реперфузию моделировали путем «подъема» животных в барокамерной установке на «высоту» 9000 м с дальнейшей экспозицией в этих условиях в течение 30 минут и последующей трехчасовой реоксигенацией животных (Руководство..., 2012). *Острую нормобарическую гипоксию* создавали, помещая животных в герметичный сосуд (1 л) до агонального дыхания (Руководство..., 2012). Для воспроизведения острого холинергического дефицита крысам однократно внутрибрюшинно вводили М-холиноблокатор – скополамин гидрохлорид, в дозе 2 мг/кг; модель холинер-

¹Экстракты получены заведующим лабораторией химико-фармацевтических исследований ИОЭБ СО РАН, д.фарм.н. Д.Н. Оленниковым

гического дефицита создавали длительным (в течение 21 дня) введением данного алкалоида в дозе 1 мг/кг (Руководство..., 2012). *Билатеральную окклюзию сонных артерий* крыс проводили путем последовательной перевязки левой и правой общих сонных артерий. *Ишемию/реперфузию* головного мозга моделировали одномоментным наложением на левую и правую общие сонные артерии сосудистых зажимов на 5 минут с последующим восстановлением кровотока (Руководство..., 2012).

Острую токсичность экстракта сухого из листьев *R. uniflorum* определяли на белых крысах согласно (Руководство..., 2012). Среднюю летальную дозу (DL_{50}) определяли по методу Спирмера-Кербера; класс токсичности – по классификации К.К. Сидорова (1973) и Н. Hodge, R. Sterner (1975).

Для оценки влияния исследуемого экстракта на функциональное состояние ЦНС у животных были использованы следующие тесты: «открытое поле», «гипофагия», «конфликтная ситуация по *Vogel*», условная реакция пассивного избегания (УРПИ), условная реакция активного избегания (УРАИ), условная реакция зрительной дифференцировки (УРЗД), условный рефлекс с положительным подкреплением, «поведенческое отчаяние по *Porsolt*», «поведенческое отчаяние по *Steru*», тест немотивированной агрессии. Седативный эффект оценивали по продолжительности наркотического сна (натрия тиопентал, 40 мг/кг, внутривенно) (Руководство..., 2012).

Противоишемическое действие исследуемого средства определяли по общей смертности, динамике выживаемости, времени жизни, а неврологический статус животных – с помощью модифицированной шкалы McGraw и степени гидратации головного мозга (Руководство..., 2012).

Влияние испытуемого экстракта на энергетические процессы в головном мозге оценивали по содержанию АТФ (Методы..., 1982), на функционирование электрон-транспортной сети митохондрий – по активности NADH-дегидрогеназы (комплекс I) и сукцинатдегидрогеназы (комплекс II) (Spinazzi et al., 2012; Pollard et al., 2016). Интенсивность гликолиза определяли по активности пируваткиназы (ПК) (Osterman et al., 1973), содержанию пирувата, лактата в гомогенате ткани головного мозга, а также по их соотношению (Методы..., 1982). Интенсивность процессов свободнорадикального окисления липидов (СРО) оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) в гомогенате головного мозга и сыворотке крови (Камышников, 2009); состояние антиоксидантной системы – по активности каталазы в гомогенате головного мозга и сыворотке крови (Королюк, 1988), глутатионпероксидазы (GPx) и глутатионредуктазы (GR) в гомогенате головного мозга (Pinto, Bartley, 1969), а также по содержанию восстановленного глутатиона (GSH) (Shaik, Mehvar, 2006) в гомогенате головного мозга. Количественное содержание белка определяли по методу М. Bradford (1976).

Содержание нейронспецифической енолазы (NSE) в сыворотке крови определяли с помощью тест-системы «Elecsys NSE» («Roche Diagnostics», Швейцария) на автоматическом иммуноферментном анализаторе Cobas

e411 (Германия). Содержание трофических факторов (BDNF, GDNF и VEGF-A) измеряли на полуавтоматическом иммуноферментном анализаторе Tecan Infiniti F50 (Австрия) с помощью тест-систем «ELISA Kit for Brain Derived Neurotrophic Factor»; «ELISA Kit for Glial Cell Line Derived Neurotrophic Factor», «ELISA Kit for Vascular Endothelial Growth Factor A».

Для проведения патоморфологических исследований головной мозг фиксировали в 10% забуференном формалине. Гистологические срезы окрашивали крезильным фиолетовым по Ниссля (Руководство..., 1996). Для определения уровня повреждения нейронов проводили морфометрический анализ II-V слоев фронтальной коры и гиппокампа на микроскопе Axio LAB.A1» (ZEISS, Германия). Во II-V слоях коры больших полушарий подсчитывали количество (%) нормохромных, гипохромных, гиперхромных (пикнотических) и «клеток-теней»; в гиппокампе – количество (%) пикнотических и нормохромных нейронов.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica for Windows 6.0. Для анализируемых признаков предварительно оценивали соответствие закону нормального распределения по критерию Шапиро-Уилка. Данные, не подчиняющиеся нормальному закону распределения вероятностей, оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни; результаты были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Для сравнения частоты встречаемости повреждений в группах сравнения применяли критерий Фишера. Для оценки достоверности различий выборок, имеющих нормальное распределение, использовали параметрический t-критерий Стьюдента; данные были представлены в виде средней арифметической (M) и ошибки средней арифметической (m). Различия считались достоверными при достигнутом уровне значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

При оценке острой токсичности установлено, что при внутрибрюшинном введении белым крысам экстракта сухого из листьев *R. uniflorum* DL₅₀ составляет 3100±119 мг/кг. При введении белым крысам экстракта *per os* в максимально возможных дозах летальных исходов не наблюдали. Таким образом, исследуемый экстракт относится к практически нетоксичным лекарственным веществам (V класс токсичности по классификации К.К. Сидорова (1973) и Н. Hodge, R. Sterner (1975)).

Влияние экстракта *R. uniflorum* на функциональное состояние центральной нервной системы у интактных животных

Влияние экстракта *R. uniflorum* на когнитивные функции оценивали по выработке условных рефлексов с отрицательным (УРЗД и УРАИ) и положительным (Т-образный лабиринт) подкреплением.

Установлено, что исследуемый экстракт способствует выработке УРЗД, где в качестве условного раздражителя выступает свет, в качестве безусловного – электроболовое раздражение. Так, введение крысам экстракта *R. uniflorum* в дозах 50 и 200 мг/кг снижает количество проб, затраченных на выработку условного рефлекса, в среднем на 23% по сравнению с таковым у контрольных животных. Более быстрое формирование УРЗД наблюдается у животных, получавших экстракт *R. uniflorum* в дозе 100 мг/кг: количество проб, затраченных на обучение, ниже на 26%, а время выполнения реакции – на 43% таковых у контрольных животных.

Наиболее быстрое формирование УРАИ наблюдается у животных, получавших исследуемый экстракт в дозах 100 и 200 мг/кг, и данный фармакологический эффект превосходит таковой препарата сравнения – экстракта левзеи жидкого. Так, на фоне введения экстракта *R. uniflorum* в дозах 100 и 200 мг/кг количество проб, затраченных на формирование критерия обучения, уменьшается в среднем на 26%, а время выполнения реакции – на 38 и 46% соответственно по сравнению с таковыми у контрольных животных.

Результаты тестирования в Т-образном лабиринте показали, что у животных, получавших экстракт *R. uniflorum* во всех исследуемых дозах, время выхода из стартового отсека лабиринта (латентный период) снижается, начиная с первого дня тестирования. Вследствие этого на 4 день тестирования латентный период у животных, получавших исследуемый экстракт в дозах 100 и 200 мг/кг, уменьшается в среднем в 2,5 раза, в дозе 50 мг/кг – в 5,0 раз по сравнению с таковым в контроле. Время выполнения реакции у животных, получавших экстракт *R. uniflorum* в дозах 50, 100 и 200 мг/кг, снижается соответственно на 75, 46 и 63% по сравнению с таковым у контрольных животных. Снижение латентного периода и времени реакции при введении испытуемого экстракта свидетельствует о более высокой адаптации животных к новым условиям, что приводит к подавлению у них проявлений оборонительной мотивации и повышению исследовательской активности, пищедобывательного поведения и ускорению выработки условного рефлекса, а именно увеличению числа выполненных реакций и снижению количества ошибок. На 4 день тестирования критерия обучения достигли 71, 30 и 38% животных, получавших экстракт *R. uniflorum* в дозах 50, 100 и 200 мг/кг; при этом в контрольной группе ни у одного животного не сформировался условный рефлекс.

Противотревожное действие экстракта *R. uniflorum* оценивали в тестах «гипофагия», «немотивированная агрессия» и «конфликтная ситуация по Vogel».

Установлено, что исследуемый экстракт в диапазоне доз 50-200 мг/кг обладает противотревожным действием, улучшая адаптацию животных к незнакомым условиям и увеличивая объём съеденного корма в тесте «гипофагия». Так, в опытных группах 63-88% животных принимали пищу в незнакомых условиях, тогда как в контрольной группе только 38%. Объём съеденного корма у животных, получавших экстракт *R. uniflorum* в исследуемых дозах, превышает в среднем в 2 раза аналогичный показатель в контрольной группе.

Наиболее выраженный противотревожный эффект в тесте «конфликтная ситуация по Vogel» экстракт *R. uniflorum* проявляет в дозах 100 и 200 мг/кг, увеличивая количество наказуемых взятий воды относительно контрольного показателя в среднем в 2,0 раза. Введение животным исследуемого экстракта и экстракта *G. biloba* в дозе 100 мг/кг способствует ограничению анксиогенного эффекта пикротоксина и бикукуллина в тесте Vogel. Так, у животных, получавших экстракт *R. uniflorum* и экстракт *G. biloba* в дозе 100 мг/кг, количество наказуемых взятий воды выше в 2,1 и 2,8 раза соответственно показателей контрольных животных. В тесте «немотивированная агрессия» на фоне введения фитоэкстракта в дозе 50 мг/кг порог возникновения агрессии повышается на 30%, в дозах 100 и 200 мг/кг – в среднем на 50% по сравнению с показателем у контрольных животных.

В тестах «поведенческое отчаяние» по *Porsolt* и *Steru* установлено, что экстракт *R. uniflorum* оказывает антидепрессивное действие. Так, экстракт *R. uniflorum* в дозах 100 и 200 мг/кг увеличивает латентный период в среднем на 32% и снижает время иммобилизации животных на 27% по сравнению с показателями у животных контрольной группы. В тесте «поведенческое отчаяние по Steru» экстракт *R. uniflorum* в дозе 100 мг/кг повышает у животных латентный период на 74%, а также снижает суммарное время иммобильности на 52% по сравнению с данными у крыс контрольной группы.

При оценке седативного эффекта выявлено, что введение животным экстракта *R. uniflorum* в дозе 300 мг/кг потенцирует длительность наркотического сна на 28 % по сравнению с таковым показателем у животных контрольной группы. Исследуемый экстракт в диапазоне доз 50-300 мг/кг не проявляет миорелаксантного действия.

Таким образом, экстракт сухой из листьев *R. uniflorum* в дозах 100 и 200 мг/кг проявляет ноотропные, анксиолитические, антидепрессивные свойства, в дозе 300 мг/кг – умеренный седативный эффект, что согласуется с данными (Татарина, 2015, 2017).

Нейропротективное влияние экстракта сухого *Rhaponticum uniflorum*

Гипоксия является одним из универсальных патологических процессов, в результате которого, происходят метаболические нарушения, включающие снижение активности окислительно-восстановительных процессов с нарушением энергетического обмена в клетках (Чеснокова и др., 2017). В первую очередь, при гипоксии нарушаются метаболические процессы в нервных клетках, что приводит к изменению их структуры и, в дальнейшем, – к нарушению функций ЦНС (Бриль и др., 2017).

Экстракт сухой *R. uniflorum* в дозах 100 и 200 мг/кг оказывает антиамнестическое действие на фоне гипоксии, увеличивая количество животных со сформированным и сохраненным условным рефлексом, а также повышая латентный период захождения животных в темный отсек установки. Так, в опытной группе животных, получавших экстракт *R. uniflorum* в дозе 200 мг/кг через 1 час УРПИ отмечается у 92%, на 3 сутки – у 58% животных. Латентный период у животных, получавших экстракт *R. uniflorum* в дозе 200 мг/кг, при проверке формирования УРПИ (через 24 часа) выше на 43%; на 3 сутки – в 1,8 раза такого у контрольных животных. Наиболее существенное влияние на выработку и сохранность УРПИ оказывает экстракт *R. uniflorum* в дозе 100 мг/кг. Так, условный рефлекс формируется у всех животных в данной опытной группе и сохраняется через 24 и 72 часа у 83 и 67% животных соответственно; латентный период через 1 час и 24 часа возрастает в среднем на 52%, через 72 часа – в 2,2 раза относительно контрольного показателя.

Биохимические исследования показали, что на фоне введения экстракта *R. uniflorum* в дозе 100 мг/кг в головном мозге животных опытной группы наблюдаются менее выраженные нарушения окислительного фосфорилирования, чем в контрольной группе (Рисунок 1): активность NADH-дегидрогеназного комплекса была выше на 35%, активность сукцинатдегидрогеназного комплекса – на 50% ($p \leq 0,05$).

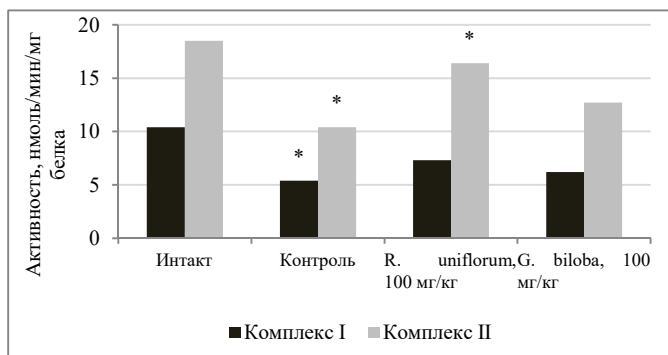


Рисунок 1. Влияние экстракта *R. uniflorum* на активность комплексов I и II в митохондриях головного мозга белых крыс при гипоксии /реоксигенации

В гомогенате головного мозга животных, получавших экстракт *R. uniflorum*, содержание пирувата повышается на 29%, концентрация лактата уменьшается на 55%, и, как следствие, соотношения лактат/пируват снижается на 32% по сравнению с таковыми показателями у контрольных животных (Рисунок 2). На фоне нормализации процессов окислительного фосфорилирования содержание АТФ в гомогенате головного мозга животных опытной группы увеличивается на 62% относительно контрольного показателя.

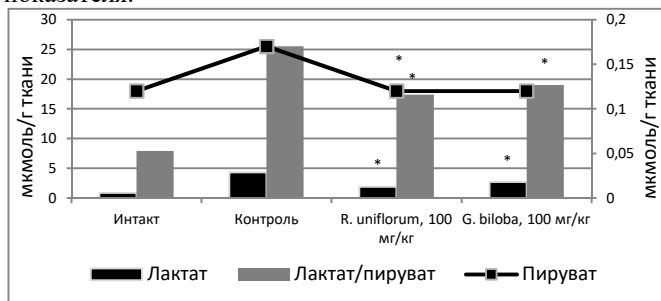


Рисунок 2. Влияние экстракта *R. uniflorum* на процессы гликолиза в головном мозге белых крыс при гипоксии/реоксигенации

Введение животным на фоне гипоксии/реоксигенации исследуемого экстракта ингибирует процессы СРО, повышает активность ферментов эндогенной антиоксидантной системы в головном мозге белых крыс. В частности, на это указывает снижение в гомогенате головного мозга животных, получавших экстракт *R. uniflorum*, концентрации МДА (в 2,0 раза), увеличение – активности каталазы (на 19%), GPx (на 67%) и GR (в 1,8 раза) по сравнению с данными у контрольных животных.

Результаты патоморфологических исследований показали, что у животных контрольной группы на фоне гипоксии/реоксигенации в коре больших полушарий развиваются структурные изменения, характеризующиеся увеличением количества резко гиперхромных пикнотических нейронов, резко гипохромных нейронов и «клеток-теней» по сравнению с данными у животных интактной группы (Таблица 1). На фоне введения экстракта *R. uniflorum* в коре больших полушарий наблюдаются менее выраженные структурные изменения по сравнению с контролем: количество пикнотических нейронов ниже на 36%, резко гипохромных нейронов – в 10,5 раз и «клеток-теней» – в 2,4 раза (Таблица 1). На микропрепаратах головного мозга животных опытной группы «клетки-тени» встречаются в поле зрения единично и, как следствие, «зоны опустошения», характерные для контрольных животных, при малом увеличении не отмечаются. Среди нормохромных нейронов выявляются клетки с умеренным периферическим гипо- и гиперхроматозом, что свидетельствует об их функциональной активности.

Таблица 1. Влияние экстракта *R. uniflorum* на морфометрические показатели коры больших полушарий белых крыс при гипоксии/реоксигенации

Тип клеток, %	Группы животных		
	Интактная (H ₂ O), n=6	Контрольная (Г/Р+H ₂ O), n=6	Опытная I (Г/Р+ <i>R. uniflorum</i> , 100 мг/ кг), n=6
Нормохромные	96,1±0,42	86,9±1,05	94,9±0,36*
Резко гипохромные	0,6±0,08	2,1±0,46	0,2±0,11*
Резко гиперхромные	0,2±0,01	1,1±0,35	0,7±0,23
«Клетки-тени»	1,1±0,09	9,9±0,76	4,2±0,21*

Примечание. Г/Р – гипоксия/реоксигенация; здесь и далее: * – различия статистически значимы при $p \leq 0,05$ между данными контрольной и опытной групп.

При моделировании церебральных нарушений экстракт *R. uniflorum* оказывает нейропротективное влияние, увеличивая выживаемость животных, продолжительность их жизни, уменьшая степень неврологического дефицита, ограничивая гибель нейронов за счет усиления синтеза ростовых факторов, способствуя нейропластичности. При билатеральной окклюзии общих сонных артерий наиболее высокий процент гибели животных отмечается в контрольной группе. При этом гибель большинства контрольных животных происходит в первой половине суток (Рисунок 3), вследствие чего, медиана выживаемости в группе контроля составляет 12,5 часов. В опытных группах животных, получавших экстракт *R. uniflorum* в дозах 50 и 200 мг/кг, уровень смертности был в 1,4 раза ниже, чем в контроле, и на 20% – такового у животных, получавших экстракт *G. biloba*. У животных, получавших исследуемый экстракт в дозе 100 мг/кг, процент гибели животных ниже в 1,6 раза контрольного показателя (Рисунок 3). На фоне введения исследуемого экстракта в дозе 50 мг/кг средняя продолжительность жизни при билатеральной окклюзии сонных артерий повышается на 32% по сравнению с контролем и соответствует таковой у животных, получавших экстракт *G. biloba*.

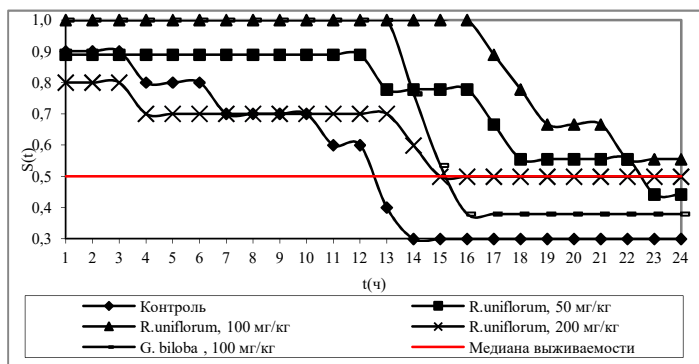


Рисунок 3. Влияние экстрактов *R. uniflorum* и *G. biloba* на динамику выживаемости после билатеральной окклюзии сонных артерий

Степень неврологического дефицита у животных, получавших экстракт сухой *R. uniflorum* в дозах 100 и 200 мг/кг в среднем была на 25% ниже таковой в контроле. На фоне билатеральной окклюзии сонных артерий развивается отек головного мозга, о чем свидетельствует более высокая степень гидратации у животных контрольной группы по сравнению с интактом. Наиболее выраженное статистически значимое уменьшение уровня гидратации головного мозга наблюдали у животных опытной группы, получавших *R. uniflorum* в дозе 100 мг/кг.

Установлено, что вследствие пятиминутной ишемии у животных наблюдается повреждение нейронов головного мозга, о чем свидетельствует двукратное увеличение содержания NSE в сыворотке крови контрольных животных по сравнению с данными у интактных крыс (Таблица 2).

Таблица 2. Влияние экстракта *R. uniflorum* на уровень нейронспецифической енолазы и ростовых факторов в гомогенате головного мозга белых крыс при ишемии/реперфузии головного мозга

Группы животных	NSE, нг/мл	BDNF, пг/г ткани	GDNF, пг/г ткани	VEGF-A, пг/г ткани
Интактная группа (H ₂ O), n=10	1,2±0,05	202±6,5	2140±88,9	2153±149,3
Контрольная группа (И/Р + H ₂ O), n=10	2,5±0,23	217±6,3	2276±55,0	3018±269,0#
Опытная группа I (И/Р + <i>R. uniflorum</i> , 100 мг/кг), n=12	1,7±0,12*	250±7,1##*	2685±91,9##*	3536±132,1#
Опытная группа II (И/Р + <i>G. biloba</i> , 100 мг/кг), n=9	1,3±0,04*	242±9,7#	2565±25,9##*	3752±164,3##*

Примечание: И/Р – ишемия/реперфузия; # – различия статистически значимы по сравнению с данными интактной группы при $p \leq 0,05$.

На фоне ишемии/реперфузии у животных контрольной и опытных групп отмечается повышение содержания трофических факторов в гомогенате головного мозга относительно таковых у интактных животных; при этом данные показатели наиболее статистически значимо повышались у животных, получавших экстракт *R. uniflorum*. Так, на фоне введения животным экстракта *R. uniflorum* в дозе 100 мг/кг уровень BDNF в гомогенате головного мозга повышается на 15 и 24% относительно показателей у животных контрольной и интактной групп. Экстракт *G. biloba* оказывает менее значимое влияние на синтез BDNF, повышая его лишь на 12 и 20% соответственно. Уровень GDNF наиболее существенно увеличивается у животных, получавших экстракт *R. uniflorum*: на 20 и 25% относительно показателей контрольных и интактных животных. Экстракт *G. biloba* повышает содержание GDNF в гомогенате головного мозга в среднем на 14 и 21% относительно контрольного и интактного показателей. При оценке содержания VEGF-A в гомогенате мозга установлено, что применение экстракта

R. uniflorum повышает данный показатель на 17% относительно контрольного значения и на 64% – интактного значения. Экстракт *G. biloba* оказывает более значимое влияние на уровень данного ростового фактора по сравнению с исследуемым экстрактом, увеличивая его на 29 и 74% относительно контрольного и интактного показателей (Таблица 2). Аналогичное влияние на ростовые факторы при церебральной ишемии установлено у экстракта *Salvia miltiorrhiza* и *Oleum lineum* (Bagheri et al., 2018; Sun et al., 2019).

Повышение уровня трофических факторов в головном мозге животных опытных групп относительно интактных и контрольных значений способствует ограничению нарушений морфофункционального состояния нейронов. Вследствие этого у животных, получавших экстракт *R. uniflorum*, отмечается снижение уровня NSE на 32% по сравнению с таковым у контрольных животных (Таблица 2).

Далее нейропротективное действие экстракта сухого *R. uniflorum* исследовали при холинергическом дефиците, который создавали с помощью длительного введения скополамина. Установлено, что введение исследуемого средства на фоне скополаминовой интоксикации ограничивает у животных уровень тревожности. Так, количество актов дефекаций у животных опытной группы снижается на 47% по сравнению с таковым у контрольных животных. Двигательная активность у животных, получавших исследуемый экстракт и препарат сравнения, находится на одном уровне и превышает в среднем в 1,7 раза таковую в контроле. При этом исследуемый экстракт оказывает более значимое влияние на ориентировочно-исследовательскую активность, чем референтный препарат (экстракт *G. biloba*). Так, у животных, получавших экстракт *R. uniflorum*, количество посещенных центральных квадратов и вертикальных стоек без опоры было выше в среднем в 2,0 раза относительно таковых у контрольных животных. Введение животным исследуемого экстракта увеличивает норковый рефлекс на 80% относительно контрольного показателя.

Выявлено, что длительное введение скополамина оказывает негативное влияние на процесс ввода и первоначальной обработки информации в тесте УРПИ: в контрольной группе условный рефлекс сформировался у 75% животных и на 3 сутки он сохранился только у 58% животных. На фоне введения экстракта *R. uniflorum* УРПИ выработался у 100% животных, на фоне применения экстракта *G. biloba* – у 75% животных. При проверке сохранности УРПИ через 24 и 72 часа установлено, что рефлекс сохранился у 100% животных ($p \leq 0,05$), получавших исследуемый экстракт, и латентный период выше такового в контроле в 1,3 и 1,5 раза соответственно срокам тестирования.

Установлено, что на фоне введения животным экстрактов *R. uniflorum* и *G. biloba* содержание АТФ в гомогенате головного мозга повышается в среднем в 1,7 раза по сравнению с показателем у контрольных животных, что обусловлено активацией процессов окислительного фосфо-

рилирования. Так у животных, получавших *R. uniflorum*, активность комплекса I в митохондриях головного мозга повышается в 2,3 раза; активность комплекса II – в 1,8 раза по сравнению с данными у контрольных животных. На фоне введения исследуемого экстракта активность РК повышается на 17 %, и, как следствие, содержание пирувата – на 22% по сравнению с показателями у контрольных животных. При этом в данной опытной группе на фоне повышения пирувата уровень лактата снижается на 48%, что способствует нормализации соотношения лактат/пируват практически до интактного значения. При введении животным экстракта *R. uniflorum* в гомогнате головного мозга снижается уровень МДА на 26 %, повышаются активности каталазы (на 64 %), GPx (в 2,0 раза), GR (на 63%) и уровень GSH (в 2,5%) по сравнению с таковыми у контрольных животных.

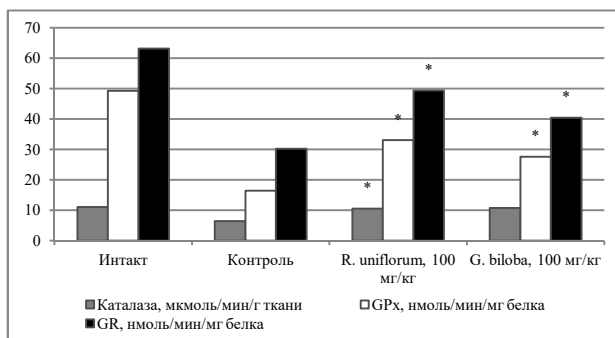


Рисунок 4. Влияние экстракта *R. uniflorum* на показатели активности антиоксидантной системы в головном мозге белых крыс при длительной скопаламиновой интоксикации

При введении исследуемого экстракта в коре больших полушарий животных наблюдаются менее выраженные структурные изменения в сравнении с данными контрольных животных. На микропрепаратах коры головного мозга животных опытной группы резко гиперхромные пикнотические нейроны встречаются заметно реже, преимущественно в III и V слоях; «клетки-тени» располагаются диффузно. Единично наблюдаются нейроны с вакуолизацией нейропиля, с гиперхроматическими ядрами, а также со «штопорообразно» измененными апикальными дендритами. На месте деструктивных нейронов значительно реже, чем в контроле отмечаются явления сателлитоза и нейронофагии. По данным морфометрических исследований у животных опытной группы количество гиперхромных и гипохромных нейронов снижается на 78 и 23% соответственно по сравнению с показателями у контрольных животных (Таблица 3). На фоне снижения числа регрессивных форм нейронов увеличивается количество нормохромных нейронов (на 13%) относительно контрольного показателя. Введение животным экстракта *R. uniflorum* снижает количество пикнотических нейронов в гиппокампе на 43% по сравнению с показателем у контрольных животных.

Таблица 3. Влияние экстрактов *R. uniflorum* и *G. biloba* на морфометрические показатели коры больших полушарий белых крыс при длительной скополаминовой интоксикации

Группа животных	Формы нейронов			
	Нормохромные	Гипохромные	Гиперхромные	«Клетки-тени»
Интактная (H ₂ O), n=6	87,3±1,12	4,8±0,84	2,0±0,37	3,8±0,50
Контрольная (скополамин + H ₂ O), n=6	77,2±2,10	4,8±0,40	10,6±1,35	7,2±1,15
Опытная I (скополамин + <i>R. uniflorum</i> , 100 мг/кг), n=6	87,2±0,68*	3,7±0,37	2,3±0,23*	6,7±0,74
Опытная II (скополамин + <i>G. biloba</i> , 100 мг/кг), n=6	82,0±0,70	4,1±0,65	5,3±0,41*	6,2±0,75

Нейропротективное влияние исследуемого экстракта обусловлено содержанием в нем большого количества биологически активных веществ – экистероидов, флавоноидов, полисахаридов, терпеноидов и др. Перечисленные биологически активные вещества обладают выраженным антиоксидантным эффектом и способны оказывать действие на развитие ишемических и нейродегенеративных процессов в нервной ткани. По данным литературы, 20-гидроксиэкизон восстанавливает клеточный антиоксидантный потенциал, обладает антирадикальными свойствами, ингибирует продукцию АФК (Cai et al., 2002), блокирует вызванное окислительным стрессом увеличение ионов Ca²⁺ внутри клеток (Kholodova et al., 1997), снижает продукцию NO, экспрессию белка iNOS и активность NF-κB (Hu et al., 2012; Franko et al., 2021). Содержащиеся в исследуемом экстракте флавоноиды способны снижать уровень АФК и предотвращать развитие воспалительного процесса в нервной ткани (Pang et al., 2018). Для них характерна способность подавлять нейровоспалительные процессы, блокируя NF-κB и iNOS, и одновременно стимулировать регенерацию нейронов, усиливать экспрессию АМР-активированной протеинкиназы, восстанавливать потенциал митохондриальной мембраны, а также тормозить развитие амилоидоза, в том числе астроглиоза и микроглиоза в структурах головного мозга (Wang et al., 2014; Sabogal-Guaqueta et al., 2015; Costa et al., 2016). Среди индивидуальных соединений экстракта *R. uniflorum* можно выделить 5-О-кофеилхинную кислоту, способную проникать через гематоэнцефалический барьер, и прямо и/или косвенно оказывать влияние на ЦНС (Heitman, Ingram, 2017). Данные экспериментальных исследований показывают, что 5-О-кофеилхинная кислота, обладая выраженными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, предотвращает развитие сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, таких как ишемический инсульт, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона (Kumar et al., 2019; Lu et al., 2020). Ингибировать развитие окислительного стресса в ткани головного мозга путём снижения уровня внутриклеточной лактатдегидрогеназы (ЛДГ), содержания АФК и

МДА способны полисахариды (Yuan et al., 2021). Кроме того, в условиях повреждения ткани головного мозга полисахариды оказывают антиоксидантное действие, повышая активность GPx и содержание GSH. Некоторые полисахариды и полифенолы способны не только снижать количество АФК, но и продукцию цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IFN- γ (интерферон- γ)), тем самым подавлять выработку пероксинитрита, снижающего активность ферментов, участвующих в репарации ДНК (Bhardwaj et al., 2019; Zhou et al., 2021; Yuan et al., 2021). Показано, что экидистероиды, флавоноиды и полисахариды усиливают антиоксидантную активность организма за счёт повышения СОД и глутатиона, а также снижая содержание МДА в клетках головного мозга при холинергической интоксикации и церебральной ишемии (Li et al., 2006; Yuan et al., 2021). Определенный вклад в нейропротективный эффект исследуемого экстракта вносит ранее установленное его стресс-протективное действие (Shantanova et al., 2021). Следовательно, благодаря комплексу биологически активных веществ экстракт *R. uniflorum* проявляет нейропротективное влияние, восстанавливая функций мозга и обеспечивая его нейропластичность при экспериментальных расстройствах ЦНС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, экстракт сухой из листьев *R. uniflorum* в дозах 100 и 200 мг/кг ускоряет выработку условных рефлексов с положительным и отрицательным подкреплением; в условиях патологических процессов (гипоксия, холинергический дефицит) оказывает антиамнестическое действие, нормализуя процессы обучения и памяти; проявляет анксиолитический эффект, снижая у животных уровень тревоги и повышая их адаптацию к новым условиям (Т-образный лабиринт и «гипофагия»), увеличивая количество наказуемых взятий воды в тесте *Vogel* и понижая уровень агрессии животных. На фоне длительного холинергического дефицита экстракт *R. uniflorum* снижает уровень тревоги и повышает ориентировочно-исследовательскую активность в тесте «открытое поле». Анксиолитическое действие исследуемого экстракта обусловлено его стимулирующим влиянием на ГАМК-ергическую систему в межнейронных синапсах. Благодаря этому и другим механизмам, экстракт *R. uniflorum* оказывает антидепрессивное действие, уменьшая время иммобилизации животных в тестах «поведенческого отчаяния» по *Porsolt* и по *Steru*. В дозе 300 мг/кг исследуемый экстракт оказывает умеренное седативное влияние, пролонгируя снотворный эффект натрия тиопентала.

Экстракт сухой *R. uniflorum* проявляет нейропротективное влияние при гипоксии/реоксигенации, билатеральной окклюзии сонных артерий и холинергическом дефиците. На фоне гипоксии/реоксигенации и холинергического дефицита исследуемый экстракт ограничивает число регрессивных форм нейронов и увеличивает количество функционально активных клеток в коре больших полушарий и гиппокампе, повышает активность NADH-

дегидрогеназного и SDH комплексов, тем самым способствует интенсивному синтезу АТФ. Введение животным исследуемого экстракта снижает в головном мозге содержание продуктов перекисного окисления липидов, повышает активность каталазы, СОД и глутатионового звена антиоксидантной системы. При билатеральной окклюзии сонных артерий экстракт *R. uniflorum* уменьшает гибель животных, увеличивает продолжительность их жизни, снижает степень неврологического дефицита и выраженность отека головного мозга. При ишемии/реперфузии головного мозга исследуемый экстракт усиливает синтез клетками головного мозга ростовых факторов (BDNF, GDNF и VEGF-A), что способствует ограничению повреждений нейронов. Экстракт *R. uniflorum* при повреждениях головного мозга способствует мобилизации энергетических процессов, подавлению реакций свободнорадикального окисления биомакромолекул и активации эндогенной антиоксидантной системы.

ВЫВОДЫ

1. Экстракт сухой из листьев *R. uniflorum* в дозах 100-200 мг/кг оказывает ноотропное, анксиолитическое, антидепрессивное действие, а в дозе 300 мг/кг характеризуется умеренным седативным эффектом, за счёт мобилизации ГАМК-индуцированной проводимости в синапсах.

2. Исследуемый экстракт в условиях гипоксического воздействия и холинергического дефицита проявляет нейропротективное влияние, способствуя выработке условных рефлексов и их сохранению в более отдаленные сроки, ограничению повреждений нейронов в коре больших полушарий и гиппокампе, интенсификации процессов окислительного фосфорилирования.

3. Экстракт сухой *R. uniflorum* на модели билатеральной окклюзии сонных артерий оказывает противоишемическое действие, повышая процент выживаемости и продолжительность жизни животных, ограничивая развитие неврологического дефицита и отека головного мозга.

4. При ишемии/реперфузии головного мозга экстракт снижает уровень маркера повреждения ЦНС (NSE), способствует активации синтеза клетками головного мозга ростовых факторов (BDNF, GDNF и VEGF-A).

5. Исследуемый экстракт при повреждениях ЦНС способствует мобилизации энергетических процессов на фоне ингибирования реакций свободно-радикального окисления биомакромолекул и повышения активности эндогенной антиоксидантной системы, стабилизации мембранных образований в клетках головного мозга.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Маркова, К.В. Влияние экистероидсодержащих растительных средств на ГАМК-ергическую систему / К.В. Маркова, А.А. Торопова, Я.Г. Разуваева // Материалы международной научной конференции «От растения до лекарственного препарата». – М., 2020. – С. 385-388.
2. Маркова, К.В. Влияние экстракта *Fornicium uniflorum* (L.) Zuev на поведение белых крыс в тесте *Vogel* / К.В. Маркова, А.А. Торопова, Я.Г. Разуваева // Материалы II международной научно-практической конференции «Научный и инновационный потенциал развития производства, переработки и применения эфиромасличных и лекарственных растений». – Симферополь, 2020. – С. 67-69.
3. Маркова, К.В. Влияние экстракта сухого *Rhaponticum uniflorum* на поведение белых крыс в тестах с положительным подкреплением» / К.В. Маркова, А.А. Торопова, Я.Г. Разуваева, Д.Н. Оленников // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии**. – 2020. – Т. 23, № 11. – С. 46-52.
4. Маркова, К.В. Противотревожное действие экистероидсодержащих лекарственных средств / К.В. Маркова // Материалы XIX межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. – Чита, 2020. – С. 239-240.
5. 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.
6. 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.
7. Разуваева, Я.Г. Использование растительных средств в профилактике когнитивных нарушений / Я.Г. Разуваева, А.А. Торопова, К.В. Маркова // Научные труды Первого национального конгресса по фитотерапии и траволечению. – М., 2021. – С. 98.
8. 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 Первого Национального конгресса по фитотерапии и траволечению. – М., 2021. – С. 177.
9. Разуваева, Я.Г. Нейропротективное действие растительных адаптогенных средств» / Я.Г. Разуваева, К.В. Маркова, А.А. Торопова, Д.Н. Оленников // Материалы Всероссийской научно-практической конференции

«Растительные адаптогены в восстановительной медицине». – Улан-Удэ, 2021. – С. 58-61.

10. Маркова, К.В. Исследование ноотропного действия экистероидосодержащих средств при скополаминовой амнезии / К.В. Маркова, Я.Г. Разуваева, Д.Н. Оленников // Международная научная конференция «От биохимии растений к биохимии человека». – М., 2022. – С. 381-385.

11. Маркова, К.В. Исследование противоишемического действия экстрактов сухих *Rhaponticum uniflorum* и *Serratula centauroides* на модели билатеральной окклюзии сонных артерий / К.В. Маркова, А.А. Торопова, Я.Г. Разуваева, Д.Н. Оленников // **Acta Biomedica Scientifica**. – 2022. – Vol. 7, № 1. – С. 28-36.

12. Маркова, К.В. Морфологическая оценка нейропротективного действия экстрактов сухих *Rhaponticum uniflorum* и *Serratula centauroides* при гипоксии/реоксигенации / К.В. Маркова, А.А. Торопова, Я.Г. Разуваева, Д.Н. Оленников // **Биомедицина**. – 2022. – Т.18, № 1. – С. 56-62.

13. 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 // II Региональная научная конференция «Трансляционные исследования биомедицинских технологий». – Иркутск, 2022. – С. 82-83.

14. Toropova, A.A. Protective effects of *Leuzea uniflora* (*Rhaponticum uniflorum*) on the brain mitochondrial function in white rats at hypoxia/reoxygenation / A.A. Toropova, Y. G. Razuvaeva, D.N. Olennikov, K.V. Markova, S.V. Lemza // **Natural Product Research**. – 2022. – Vol. 36. DOI:10.1080/14786419.2022.2155646.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ – аденозинтрифосфат; АФК – активные формы кислорода; ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; МДА – малоновый диальдегид; ПОЛ – перекисное окисление липидов; УРАИ – условный рефлекс активного избегания; УРЗД – условный рефлекс зрительной дифференцировки; УРПИ – условный рефлекс пассивного избегания; ЦНС – центральная нервная система; BDNF – нейротрофический фактор мозга; GDNF глиальный нейротрофический фактор; GPx – глутатионпероксидаза; GR – глутатионредуктаза; GSH – восстановленный глутатион; VEGF-A – фактор роста эндотелия сосудов А