

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ОБЩЕЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БИОЛОГИИ  
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
БУРЯТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ ДОРЖИ БАНЗАРОВА  
МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ

*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

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор биологических наук  
Разуваева Янина Геннадьевна

Улан-Удэ – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 Нейропротекция и нейропластичность: новые возможности.....	10
фармакологической поддержки.....	10
1.2 Лекарственные растения,.....	19
обладающие нейропротективными свойствами.....	19
1.3 Данные литературы о химическом составе и фармакологических свойствах <i>Rhaponticum uniflorum</i> .....	33
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1 Характеристика объекта исследования.....	39
2.2 Экспериментальные животные.....	40
2.3 Модели патологических состояний.....	40
2.4 Методы исследования фармакологической активности и фармакотерапевтической эффективности.....	41
ГЛАВА 3 ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАКТА СУХОГО <i>RHAPONTICUM UNIFLORUM</i> НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.....	47
3.1 Определение острой токсичности экстракта сухого <i>Rhaponticum uniflorum</i> .....	47
3.2 Влияние экстракта сухого <i>Rhaponticum uniflorum</i> на выработку условной реакции зрительной дифференцировки.....	47
3.3 Влияние экстракта сухого <i>Rhaponticum uniflorum</i> на выработку условной реакции активного избегания.....	49
3.4 Влияние экстракта сухого <i>Rhaponticum uniflorum</i> на выработку условного рефлекса с положительным подкреплением в Т-образном лабиринте....	51
3.5 Влияние экстракта сухого <i>Rhaponticum uniflorum</i> на поведение белых крыс в тесте «гипофагия».....	55
3.6 Влияние экстракта сухого <i>Rhaponticum uniflorum</i> на поведение белых крыс в тесте <i>Vogel</i> .....	57
3.7 Влияние экстракта сухого <i>Rhaponticum uniflorum</i> на степень агрессии белых крыс.....	59
3.8 Исследование антидепрессивного действия экстракта сухого <i>Rhaponticum uniflorum</i> в тесте «поведенческое отчаяние по <i>Porsolt</i> ».....	60
3.9 Исследование антидепрессивного действия экстракта сухого <i>Rhaponticum uniflorum</i> в тесте «поведенческого отчаяния по <i>Steru</i> ».....	61

3.10 Влияние экстракта сухого <i>Rhaponticum uniflorum</i> на продолжительность наркотического сна .....	62
3.11 Исследование миорелаксантного действия экстракта сухого <i>Rhaponticum uniflorum</i> .....	63
ГЛАВА 4 НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭКСТРАКТА СУХОГО <i>RHAPONTICUM UNIFLORUM</i> .....	64
4.1 Нейропротективное действие экстракта сухого <i>Rhaponticum uniflorum</i> при гипоксических состояниях.....	64
4.1.1 Исследование влияния экстракта сухого <i>Rhaponticum uniflorum</i> на процессы обучения и памяти у белых крыс при острой гиперкапнической гипоксии .....	64
4.1.2 Морфофункциональная оценка нейропротективного действия экстракта сухого <i>Rhaponticum uniflorum</i> при гипоксии/реоксигенации.....	66
4.2 Нейропротективное действие экстракта сухого <i>Rhaponticum uniflorum</i> при ишемии головного мозга.....	73
4.2.1 Исследование противоишемического действия экстракта сухого <i>Rhaponticum uniflorum</i> на модели билатеральной окклюзии сонных артерий .....	73
4.2.2 Оценка нейропротективного действия экстракта сухого <i>Rhaponticum uniflorum</i> при ишемии/реперфузии головного мозга.....	77
4.3 Нейропротективное действие экстракта сухого <i>Rhaponticum uniflorum</i> при холинергическом дефиците .....	80
4.3.1 Исследование влияния экстракта сухого <i>Rhaponticum uniflorum</i> на процессы обучения и памяти у белых крыс при однократном введении скополамина.....	80
4.3.2 Нейропротективное действие экстракта сухого <i>Rhaponticum uniflorum</i> при длительном введении скополамина .....	82
ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	104
ВЫВОДЫ .....	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	107
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	139

## ВВЕДЕНИЕ

**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, Кащенко, 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 – фитостероидов 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 фитостероидов (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 экидистероидосодержащих 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.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Нейропротекция и нейропластичность: новые возможности фармакологической поддержки

Нейропротекцией называется стратегия, которая препятствует или замедляет повреждение ткани мозга, а также способствует восстановлению нейронов (Прокопенко и др., 2014). Нейропротективное действие способствует прекращению или замедлению биохимических процессов в очаге повреждения, ведущих к поражению и гибели нервных клеток (Танашян и др., 2016). Местом воздействия нейропротекторов является зона пенумбры – участок, располагающаяся в очаге ишемии, с критически сниженным кровотоком, но возможностью его полного восстановления при условии возобновления кровотока в ближайшее время. Основная цель стратегии нейропротекции – вмешаться в ишемический каскад, прервать звенья патологического процесса, предотвращая гибель нервных клеток в зоне ишемической полутени и расширяя «терапевтическое окно» для реперфузионной терапии. Классическим методом нейропротекции считается максимально возможное подавление метаболизма в клетках головного мозга (Янишевский и др., 2017).

Нейропротекторы способны влиять на различные звенья ишемического каскада – эксайтотоксичность, возникающую в результате увеличения внутри нервных клеток ионов кальция; повышение количества свободных радикалов вследствие нарушения метаболизма арахидоновой кислоты, влекущим за собой перекисное окисление липидов (ПОЛ) мембран нейронов и, в дальнейшем, апоптоз, происходящий после связывания с рецепторами клеточной гибели (Сергеев и др., 2017; Ginsberg, 2016).

Согласно работам Е.И. Гусева и В.И. Скворцовой (1999-2002), выделяют два основных направления нейропротективной терапии (Гусев, Скворцова, 2011; Беленичев и др., 2014):

1) первичная нейропротекция – направлена на прерывание реакций глутамат-кальциевого каскада и должна быть начата с первых минут ишемии;

2) вторичная нейропротекция – направлена на снижение тяжести отдаленных последствий ишемии (гиперпродукции оксида азота (NO), экспрессии провоспалительных цитокинов, локального воспаления, нарушения функций митохондрий, повышения апоптоза), может проводиться через 3-6 часов после нарушения мозгового кровообращения.

По данным экспериментальных исследований, применение нейропротекторов на более ранних сроках способствует (Сергеев и др., 2017; Янишевский и др., 2017; Ginsberg, 2016):

1) увеличению доли транзиторных ишемических атак и «малых» инсультов среди острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу;

2) значительному уменьшению размеров очага поражения мозга;

3) увеличению периода терапевтического окна;

4) защите от реперфузионного повреждения.

По мнению ряда авторов (Sommer, 2017; Ma et al., 2020; Narayan et al., 2021), имеется существенная разница между моделями ишемии на экспериментальных животных и ишемией, развивающейся у человека, так как первая вызывается одномоментной окклюзией артерии, а второй предшествует ряд факторов, таких как атеросклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и многие другие хронические заболевания.

A.R. Young и соавторы (2007) в своих работах пишут, что проблема нейропротекции заключается в чрезмерной сосредоточенности исследователей на защите нейронов. Поскольку ишемия повреждает не только нейроны, но и другие клетки головного мозга, то нейропротекция должна быть направлена также и на астроциты, микроглию и др. (Reemst et al., 2016; Takahashi, Mashima, 2022).

В последнее время большое внимание в исследовании нейропротекции уделяется эпигенетическим механизмам – процессам изменения экспрессии генов или фенотипа нервных клеток. Известно, что микроРНК (малые некодирующие РНК) являются не только регуляторами развития ЦНС, но также модулируют процессы нейроно-, глио-, ангиогенеза, пластичности синапсов, что определяет выживание нейронов в условиях травматического и ишемического поражения мозга (Янишевский и др., 2017).

Основные перспективные направления в разработке нейропротекторов (Янишевский и др., 2017):

- 1) увеличение срока жизни нейронов в зоне ишемической полутени;
- 2) уменьшение повреждающего действия реперфузии, вызывающей оксидативный стресс, способный повредить гемато-энцефалический барьер и тем самым вызвать отек головного мозга или внутримозговое кровотечение;
- 3) разработка препаратов, способных одновременно оказывать нейропротективный и отсроченный восстанавливающий эффекты.

В терапии, при церебральной ишемии, выделяют два основных направления:

- 1) улучшение гемодинамики в целях компенсации нарушенного мозгового кровообращения и достаточного обеспечения тканей головного мозга кислородом и энергетическими субстратами;
- 2) защита нейронов от ишемии, сохранение их целостности и функциональной активности.

Нейропластичность – способность мозга постоянно изменяться на протяжении всей жизни человека; наблюдается на нескольких уровнях: память, обучение, адаптивное поведение, связь структурных изменений с функциональностью (Toricelli et al., 2021).

Одним из основных принципов нейропластичности является морфологическое изменение синаптических связей, которые постоянно обновляются или воссоздаются, при этом равновесие этих процессов зависит от активности нейронов. Изменение синапсов лежит в основе положений концепции

нейропластичности, а также теорий обучения и памяти (Jasey, Ward, 2019). Для сохранения когнитивных функций важна консолидация памяти – клеточный процесс, который позволяет нейронам изменять свою реакцию на стимул. Это явление связано с высокой синаптической активностью и электрофизиологическим изменением, называемым «долговременной потенцией» (LTP), способного консолидировать морфологические и функциональные изменения в синапсах на протяжении длительного периода времени, сопровождаемые изменениями в генах, процессах транскрипции и синтеза белка (Petsophonsakul et al., 2017).

Молекулярные процессы, связанные с нейропластичностью, подразделяются на (Kulik et al., 2019) структурные (нейрогенные и дендритные образования) и функциональные (изменение выработки химических медиаторов, чувствительности рецепторов, активации постсинаптических механизмов).

В конце XX века было установлено, что в головном мозге есть самовосстанавливающиеся стволовые клетки, обладающие способностью дифференцироваться, мигрировать и интегрироваться в мозг, из которых затем начинают формироваться предшественники нейронов, астроцитов и олигодендроцитов и, тем самым, было опровергнуто положение, выдвинутое испанским ученым С. Рамон-и-Кахалем в 1913 г., о том, что нервные клетки не восстанавливаются. Исследования, проведенные на мышах, доказали, что новые нейроны образуются в гиппокампе на протяжении всей жизни организма (Черний и др., 2017). Нейрогенез происходит в зубчатой извилине гиппокампа и в неокортексе, и представляет собой многоступенчатый процесс, регулируемый множеством сигнальных молекул от трансформации нейральных стволовых клеток до формирования «зрелого» нейрона и включения его в нейрональную сеть (Yao et al., 2016). Стимуляторами нейрогенеза являются: стресс, повышенная физическая активность, гипоксия, ишемия мозга, эндогенные психические расстройства и др. (Salmira et al., 2021).

Существует адаптивная первичная (естественная) нейропластичность, направленная на поддержку функционирования существующих связей, а

также на восстановление утраченных функций после ишемических и травматических повреждений. Мальадаптивная нейропластичность связана с развитием патологических состояний (Черний и др., 2017).

Выделяют два уровня нейропластичности (Баранов и др., 2012; Reybrouck et al., 2018):

1) макроуровень – изменения сетевой структуры головного мозга, ответственной за обеспечение связи между полушариями и различными областями в пределах одного полушария;

2) микроуровень – молекулярные изменения в нейронах и синапсах.

Реализация нейропластичности возможна лишь при нормальном функционировании субкортикальных связей.

Нейропластичность индуцируется в трёх случаях (Черний и др., 2017):

1) при повреждении одного участка мозга и распределении его функций между другими участками;

2) при повреждении органа или конечности соответствующие отделы мозга, связанные с ними, перестают функционировать, так как не получают сигналов от них;

3) при изменении функционирования мозга в связи с нервно-психическими расстройствами, вызванными различными факторами.

Основной механизм структурной нейропластичности – процесс нейрогенеза в гиппокампе (Maharjan et al., 2020), который состоит из четырех отдельных фаз: пролиферации, миграции, дифференцировки и созревания нейроцитов (Kempermann et al., 2018). Клеточные предшественники, обнаруженные в гиппокампе, в частности, в зубчатой извилине, представляют собой астроциты, которые экспрессируют важные маркеры клеточной пролиферации, такие как глиальный фибриллярный белок (GFAP), ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA) и нестин (Moss et al., 2016; Kempermann et al., 2018). После процесса клеточного деления большинство клеток подвергается апоптозу или фагоцитируется микроглией (Yanuck, 2019). Выжившие нейробласты перестают экспрессировать белки, связанные с клеточной проли-

ферацией и начинают экспрессировать структурные белки, открывая процесс клеточной дифференцировки. Новообразованные нейроны созревают в зернистой области зубчатой извилины и являются возбуждающими глутаматергическими нейронами (Vaden et al., 2020). Нейрогенез этих клеток регулируется уровнями нейротрофинов, таких как нейротрофический фактор головного мозга (BDNF). Стимулы, препятствующие выработке и активности BDNF, влияют на нейрогенез гиппокампа у взрослых (Zhang et al., 2018).

Участие BDNF в процессах нейропластичности особенно важно, поскольку BDNF положительно регулирует синтез белков, участвующих в синаптических изменениях, влияет на процесс нейрогенеза в зубчатой извилине, которая предпочтительно формирует глутаматергические нейроны (Sasi et al., 2017). Другие нейротрофины также принимают участие в синаптических изменениях. Например, инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) способен модулировать глутаматергическую активность рецепторов (Noriega-Prieto et al., 2020; Maglio et al., 2021).

На динамику нейропластичности оказывают влияние пресинаптические астроцитарные отростки, играющие важную роль в стабилизации и созревании дендритных шипиков (Chung et al., 2015; Perez-Catalan et al., 2021). Астроциты экспрессируют метаботропные и ионотропные рецепторы, которые активируются высвобождением нейротрансмиттеров (норадреналина, ацетилхолина и глутамата). Тем самым астроциты позволяют нейротрансмиттерам изменять силу синаптической активности (Verkhratsky, Nedergaard, 2018). Повышение уровня  $Ca^{2+}$  внутри астроцитов зависит от активности нейронов и приводит к высвобождению нескольких глиотрансмиттеров (аденозинтрифосфата (АТФ) и глутамата) в синапсе (Harada et al., 2016; Ahmadpour et al., 2021). Кроме того, астроциты содержат большое количество переносчиков глутамата, глицина, ГАМК (гамма-аминомасляная кислота), которые используются для удаления этих веществ из синаптической щели, тем самым способствуют нейропротекции (Mahan, 2019). При этом астроциты могут секретировать цитокины и хемокины (IL-1, IL-6, IL-8, ядерный фак-

тор каппа-В (NF-κB), интерферон-γ-индуцированный белок-10 (IP-10), фактор некроза опухоли-α (TNFα), воспалительный белок макрофагов-1α (MIP-1α), фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF), и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF)), которые способны вызывать инфильтрацию циркулирующих лейкоцитов в головном мозге и приводить к хроническому воспалительному процессу (Liebner et al., 2018; Soung, Klein, 2019).

Старение клеток является фундаментальным механизмом жизни клетки, определяемым необратимой остановкой клеточного цикла (Kumari, Jat, 2021). В этой ситуации клетки продуцируют SASP (факторы, секретируемые стареющими клетками), которые включают провоспалительные агенты, такие как цитокины и хемокины, факторы роста и протеазы (Herranz, Gil, 2018; Kumari, Jat, 2021). Высвобождение этих компонентов приводит к образованию неправильных ядер и плеоморфных митохондрий, уменьшению эндоплазматического ретикулума и изменению аппарата Гольджи, что влечет за собой дисфункцию многих типов клеток (Wang et al., 2019).

Напрямую со старением клеток связаны механизмы, способствующие развитию нейродегенерации. Например, фосфорилирование тау-белка (MAPT) связано с выпуском SASP и стимулированием токсичности в клетках ЦНС (Walton et al., 2020); появление β-амилоидных бляшек – маркера болезни Альцгеймера, также связано со старением клеток в головном мозге (Zhang et al., 2019). Также некоторые факторы окружающей среды, такие как пестициды, могут вызывать старение клеток и запускать фосфорилирование α-синуклеина, тем самым повышая вероятность развития болезни Паркинсона (Chinta et al., 2018; Ullah et al., 2021).

По данным литературы, перекись водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) является одним из стрессоров, индуцирующих высвобождение активных форм кислорода (АФК) и запускающих старение клеток за счет индукции окислительного стресса (Ransy et al., 2020). В зависимости от концентрации стрессора в клетке, может происходить изменение, ведущее к некрозу, или кумулятивное по-

вреждение, которое приводит к запуску механизмов апоптоза (De Magalhaes, Passos, 2018).

Даже наличие нескольких стареющих клеток может приводить к клеточной и органной дисфункции, нарушению обновления тканей. Однако, у некоторых видов животных (кроликов и игольчатых мышей) существуют механизмы защиты клеток, связанные с регенерацией, которых нет у других видов (других видов мышей и крыс). Известно, что у этих видов наблюдается повышение предела устойчивости митохондрий в ответ на стресс, вызываемый перекисью водорода, вследствие чего повышается регенеративная способность. Предполагается, что этот механизм имеет большое значение в «преодолении» клеточного старения и должен быть в дальнейшем исследован для усиления нейропротекции (Saxena et al., 2019).

При повреждении мозга может развиваться патологическая нейропластичность, вследствие чего образуются новые ошибочные межнейрональные связи, отсутствующие в норме (Dorszewska et al., 2020). Основным фактором развития патологической нейропластичности является формирование генераторов патологически усиленного возбуждения. Вследствие чего под влиянием патологической нейропластичности происходит повышение деятельности патологических функциональных систем и их устойчивости к различным воздействиям (Булгакова и др., 2021).

При стрессе и депрессии также наблюдаются явления нейропластичности, такие как нарушение структуры и функции дендритов (укорочение дендритов, уменьшение числа шипиков), а также гибель глиальных и нервных клеток (Булгакова и др., 2021). Одной из частых причин гибели клеток головного мозга при депрессии считается избыточное количество гормонов стресса, прежде всего кортизола (De Souza-Talarico et al., 2011). Восстановление потерянных функций происходит за счёт появления новых синапсов, разрастания и удлинения аксонов и дендритов, а также нейрогенеза (Chen et al., 2020).

При стрессе наиболее подвержены патологическим изменениям гиппокамп, мозжечковая миндалина и префронтальная часть коры головного мозга, поскольку именно эти области интерпретируют стрессовые воздействия и генерируют ответные реакции (Погосова и др., 2009). Наиболее чувствительной областью головного мозга является гиппокамп, так как содержит в себе большое количество рецепторов к глюкокортикоидам (Романчук и др., 2020). По данным E.J Kim (2015), у животных на фоне стресса отмечается уменьшение объема гиппокампа. У пациентов с депрессией отмечается снижение уровня BDNF в гиппокампе и сыворотке крови, который восстанавливается на фоне длительного приёма антидепрессантов (Phillips, 2017; Castren, Monteggia, 2021). Также по данным L. Micheli (2018), антидепрессивные препараты регулируют пластичность и выживаемость клеток, а также стимулируют нейрогенез в гиппокампе.

По данным зарубежных исследований, в эксперименте на мышах длительное лечение микродозами карбоната лития уменьшало потерю нейронов в гиппокампе и увеличивало плотность нейронов в префронтальной коре, а также повышало содержание BDNF в тех же областях (Toricelli et al., 2021). Кроме того, в ткани гиппокампа у старых мышей, склонных к ускоренному старению (SAMP-8), после микродоз  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  отмечали значительное снижение активности NF- $\kappa$ B и высвобождение провоспалительных цитокинов, а также увеличение содержания противовоспалительного цитокина IL-10 (Toricelli et al., 2021). По данным клинических исследований, микродозы  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  оказывают фармакотерапевтический эффект у пациентов с легкими когнитивными нарушениями и болезнью Альцгеймера (Nunes et al., 2013; Forlenza et al., 2019).

В последние годы активно проводятся фундаментальные исследования, направленные на вопросы клеточного старения и поиск передовых сенолитических методов лечения (Le Couteur, 2021), а также разрабатываются фармакологические и нефармакологические стратегии для повышения нейропластичности и обеспечения нейропротекции (Toricelli et al., 2021).

Появляется всё больше информации о продуктах, которые рассматриваются как потенциальные сенолитические агенты. К ним относятся такие вещества как кверцетин, куркумин, которые используются в качестве антиоксидантов и нейропротекторов, а также как природные сенолитики, которые могут увеличить продолжение жизни (Li et al., 2019; Collins et al., 2022). Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют, что полифенолы могут применяться для предотвращения воспаления и апоптоза, а также для улучшения вербальной памяти и памяти, связанной с распознаванием образов (Vauzour, 2012; Bellone, 2016).

Таким образом, предупреждение развития процессов нейродегенерации может помочь сохранить нейрозащитные механизмы, которые работают против процессов гибели клеток. Однако, в этой области всё еще необходимы дополнительные исследования *in vivo* и клеток человека, чтобы определить роль старения клеток в нейропротекции и для разработки необходимых препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний.

## 1.2 Лекарственные растения, обладающие нейропротективными свойствами

Использование лекарственных растений при заболеваниях ЦНС было и остается актуальным, поскольку фитопрепараты, не вызывают токсических реакций и могут применяться в течение длительного времени (Самбукова и др., 2017). Известно, что фармакотерапевтический эффект растительных лекарственных средств связан с образованием множественных точек приложения в организме, а также с вовлечением в механизм действия многих анатомо-функциональных систем (сосудистых, нейротрансмиттерных, метаболических), способных оказывать мембраностабилизирующее, антиоксидантное и др. действия (Соколов, 2000; Верлан и др., 2021).

Среди лекарственных растений, обладающих нейротропным влиянием, наиболее известными являются данные растения и подразделяются по преобладающему свойству (Gregory et al., 2021):

– антиоксидантное: валериана лекарственная, пион уклоняющийся, шлемник байкальский, гинкго двулопастный, женьшень обыкновенный, зверобой продырявленный, вздутоплодный сибирский, астрагал перепончатый, левзея сафлоровидная, ашвагандха, брахми, центелла;

– противовоспалительное: пассифлора инкарнатная, пустырник пятилопастный, мелисса лекарственная, астрагал шерстичетковый, серпуха венценосная, шафран, куркума.

Валериана лекарственная (*Valeriana officinalis* L.), семейство *Caprifoliaceae*, применяется в лечебных целях со времен Гиппократов. По данным экспериментальных исследований, *V. officinalis* обладает седативным, спазмолитическим, анксиолитическим, транквилизирующим, нейропротекторным и противосудорожным действиями (Nandhini et al., 2018), оказывает благотворное влияние на качество сна, что подтверждено рандомизированными исследованиями (Shinjo et al., 2020). Растение широко используется в терапии неврозов, гипертонической болезни и ишемической болезни сердца. Приём *V. officinalis* предотвращает повреждение нейронов, их неправильную дифференцировку в старческом возрасте и нарушение памяти (Кароматов, Рахматова, 2016; Nandhini et al., 2018). Препараты *V. officinalis*, снижая общую возбудимость нейронов мозга и предотвращая их эксайтотоксичность, усиливают функции нейротрансмиттеров и, тем самым, влияют на нейропротекцию. Благодаря ингибирующему действию на микроглию и снижению уровня ПОЛ, *V. officinalis* защищает нейроны гиппокампа от ишемического повреждения (Yoo et al., 2015). *V. officinalis* способствует повышенному высвобождению ГАМК из пресинаптических терминалов, ингибированию обратного захвата ГАМК и повышению конформационных свойств ГАМК-рецепторов и их сродство с ГАМК (Бурчинский, 2015).

Пассифлора инкарнатная (*Passiflora incarnata* L.), семейство *Passifloraceae*, используется в традиционной медицине для лечения различных состояний, таких как неврологические осложнения, тревога, желудочно-кишечные, сердечно-сосудистые и воспалительные заболевания (Jawna-

Zboinska et al., 2016). Данные литературы свидетельствуют, что *P. incarnata* обладает седативным, анксиолитическим, противосудорожным действиями, оказывает положительный эффект в лечении потери памяти (Al-kuraishy et al., 2020; Janda et al., 2020). Доказана фармакотерапевтическая эффективность *P. incarnata* при дегенеративных заболеваниях головного мозга, алкогольной и никотиновой зависимости (Jawna-Zboinska et al., 2016). Кроме того, *P. incarnata* благотворно влияет на качество сна, используется при лечении генерализованного тревожного расстройства, опиоидной зависимости, синдрома дефицита внимания и гиперактивности (Jawna-Zboinska et al., 2016). Длительное применение *P. incarnata* коррелирует со снижением уровня стресса, способствует повышению мотивации к действию и улучшению двигательной активности лабораторных животных (Smruthi et al., 2021). Показано, что введение экстракта *P. incarnata* влияет на тревожность, пространственное обучение и нейротрансмиссию у крыс (Jawna-Zboinska et al., 2016). По данным J. Gibbert и соавт. (2017), *P. incarnata* сходна по фармакологическому профилю с бензодиазепинами и, подобно им, действует через рецепторы ГАМК в пирамидных нейронах гиппокампа.

Выделенный из растения флавоноид хризин активно угнетает воспалительные ферменты, такие как iNOS (индуцируемая синтаза оксида азота), COX-2 (циклооксигеназа-2) и оксид азота из активированной микроглии, тем самым, предотвращая процесс нейродегенерации (Seetharaman et al, 2017; Smruthi et al., 2021). По данным (Gad et al., 2022), флавоноид модифицирует активность  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы в префронтальной коре и гиппокампе мышей.

Пион уклоняющийся (*Paeonia anomala* L.), семейство *Paeoniaceae*, является как декоративным, так и лечебным растением. В монгольской народной медицине настойку из травы и цветов *P. anomala* применяют при лечении эпилепсии (Муродова, Кароматов, 2018). В современной научной медицине настойка из травы *P. anomala* назначается как противосудорожное, антидепрессивное и седативное средство (Романова, и др., 2014; Муродова, Кароматов, 2018). Экстракт *P. anomala* обладает антиоксидантными и нейро-

протективными свойствами (Enkhtuya et al., 2017). Гликозид пеонифлорин, выделенный из корневищ с корнями *P. anomala*, снижает когнитивные нарушения, вызванные введением  $\beta$ -амилоида в структуры головного мозга, оказывает нейропротективное действие, предупреждая гибель нервных клеток при болезни Паркинсона (Manayi et al., 2017). Монотерпеновые гликозиды, полученные из корневищ и корней *P. anomala*, оказывают нейропротективное действие, предотвращая повреждение нервной ткани липополисахаридами и уменьшая процент поражения нервных клеток при ишемии/реперфузии (Муродова, Кароматов, 2018).

Пустырник пятилопастный (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.), семейство *Lamiaceae*, обладает седативным, противовоспалительным, противосудорожным действиями. Препараты *L. quinquelobatus* назначаются при нарушениях сна, повышенной нервной возбудимости, истерии, эпилепсии и неврастении гиперстенического типа (Звездина и др., 2020; Сапарклычева, 2020). Седативный, противосудорожный и анксиолитический эффекты *L. quinquelobatus* реализуются за счёт наличия в его составе иридоидов и аминокислот (Звездина и др., 2019). Так, аминокислота аланин проявляет анксиолитические свойства, предотвращая чрезмерное возбуждение нервной ткани, посредством взаимодействия с участками рецептора глутамата N-метил-D-аспартата (NMDA), а также путем ингибирования обратного нейронального захвата ГАМК и усиления ГАМК-ергической нейротрансмиссии (Koshovyi et al., 2021).

Шлемник байкальский (*Scutellaria baicalensis* Georgi), семейство *Lamiaceae*, начали применять в тибетской медицине при различных заболеваниях более 25 веков назад. Растение известно как общеукрепляющее средство, тонизирующее ЦНС, повышающее резистентность организма и замедляющее в нем процессы старения (Абрамчук, Карпухин, 2019). В научной медицине *S. baicalensis* применяется в качестве гипотензивного, седативного, противосудорожного средства, а также при лечении функциональных расстройств нервной системы (Sowndhararajan et al., 2018). Флавоноиды (байка-

лин, байкалеин, вогонин, ороксиллин А), содержащиеся в *S. baicalensis*, оказывают нейропротективное действие при различных повреждениях нервной системы. Скутелларин и байкалин обладают противосудорожным действием, кроме того, байкалин способен вызывать расширение сосудов, а скутелларин и вогонин – сужение (Абрамчук, Карпухин, 2018). Данные индивидуальные вещества кроме прямого взаимодействия со свободными радикалами, могут проявлять опосредованную антиоксидантную активность, связываясь с ионами металлов переменной валентности (Sowndhararajan et al., 2018). Седативный и анксиолитический эффекты байкалеина, байкалина и скутелляреина связаны с их способностью связываться с бензодиазепиновыми участками ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов (Sowndhararajan et al., 2018). По данным экспериментальных исследований, байкалеин и ороксиллин А оказывают положительный эффект при амнезии, вызванной β-амилоидным белком; а внутрибрюшинное введение ороксиллина А, предотвращает амнезию, индуцированную скополамином (Ji et al., 2020). Кроме того, флавоноиды *S. baicalensis* подавляют воспалительные реакции, развивающиеся в ишемизированных тканях мозга, путём ингибирования образования NO, IL-1β, TNF-α (Sowndhararajan et al., 2018).

Мелисса лекарственная (*Melissa officinalis* L.), семейство *Lamiaceae*, с давних времен используется в народной медицине как седативное и спазмолитическое средство (Кароматов, Музаффаров, 2021). *M. officinalis* проявляет антидепрессивную, анксиолитическую, нейропротективную, противовоспалительную и антиоксидантную активности (Swiader et al., 2019). *M. officinalis* ингибирует моноаминоксидазу и ацетилхолинэстеразу, а также имеет сродство к ГАМК-бензодиазепиновым рецепторам (Lopez et al., 2009). По данным М. Вауат и соавт. (2012), *M. officinalis* обладает нейропротективным действием при церебральной ишемии, улучшая процессы обучения и памяти у лабораторных животных, снижая содержание маркеров воспалительного процесса (TNF-α и IL-1β) и ПОЛ (малоновый диальдегид (МДА)), а также повышая активность компонентов антиоксидантной системы в гиппокампе. Экстракты

*M. officinalis* обладают способностью связываться с ацетилхолиновыми рецепторами (никотиновыми и мускариновыми), ингибировать ацетилхолинэстеразу, модифицировать моноамины (Ozarowski et al., 2016). Подтверждено, что экстракт *M. officinalis* тормозит образование амилоидных бляшек, а содержащаяся в нём розмариновая кислота оказывает сильное ингибирующее влияние на бутирилхолинэстеразу, а также снижает образование АФК и  $\beta$ -амилоидных фибрилл в гиппокампе крыс. Кроме того, розмариновая кислота оказывает защитное действие на кратковременную и долговременную память, ингибирует высвобождение NO в макрофагах, защищает клетки от индуцированной  $\beta$ -амилоидом токсичности (Ozarowski et al., 2016).

Гинкго двулопастный (*Ginkgo biloba* L.), семейство *Ginkgoaceae*, применяется в китайской традиционной медицине как седативное, антидепрессивное, способствующее восстановлению памяти и сознания, средство (Li et al., 2017). Фармакологические свойства *G. biloba* обусловлены его способностью угнетать процессы свободно-радикального окисления, развивающиеся при различных патологических состояниях. В листьях растения содержится антиоксидантный фермент – супероксиддисмутаза (СОД), инактивирующий действие кислородных радикалов на организм (Ажикова, 2020; Luo, 2001). Антиоксидантное действие растения может быть опосредовано наличием в его составе флавоноидов и повышенной активностью фермента – цитохром Р-450, снижающих образование АФК и ингибирующих выделение перекисных анионов (Nowak et al., 2021). Кроме того, доказано, что применение *G. biloba* на фоне пролиферации клеток в гиппокампе ингибирует в нем воспалительные процессы, апоптоз, а также снижает уровень белка-предшественника амилоида (APP) (Nowak et al., 2021). *G. biloba* способствует удалению свободных радикалов, улучшению функции митохондрий, снижению вязкости крови, модуляции уровня серотонина в различных областях головного мозга и повышению уровня дофамина в префронтальной коре (Kandiah et al., 2019). Клинические исследования доказали эффективность применения экстракта *G. biloba* при болезни Альцгеймера (Gregory et al.,

2021), что вероятно связано с его активирующим влиянием на процессы холинергической медиации (на стимуляцию обратного захвата холина и повышение плотности М-холинорецепторов в гиппокампе и коре больших полушарий) (Кузнецова, Шульженко, 2015), а также за счёт увеличения плотности  $\alpha$ -2-адренорецепторов и серотонинэргических рецепторов (Luo, 2001).

По данным литературы, экстракт *G. biloba* в сочетании с мезенхимальными стволовыми клетками проявляет иммуномодулирующее действие на модели аутоиммунного энцефаломиелита. Полученный синергетический эффект обусловлен подавлением секреции провоспалительных цитокинов и процесса демиелинизации (Hao et al., 2016). Показано, что комплекс *G. biloba* с фитосомами способствует нормализации биоэлектрической активности головного мозга и улучшению церебральной гемодинамики при болезни Паркинсона (Кузнецова, Шульженко, 2015).

Женьшень обыкновенный (*Panax ginseng* C.A. Mey), семейство *Araliaceae*, применяется в традиционной медицине Китая, Японии, Кореи и других стран в качестве тонизирующего средства более 2000 лет и до сих пор остается одним из основных фитопрепаратов в лечении и реабилитации больных с инсультом (Liu et al., 2019). Считается, что *P. ginseng* повышает жизненный тонус, оказывает антиоксидантное, антидепрессивное, противовоспалительное действия, а также нейропротективное влияние при ишемических и нейродегенеративных заболеваниях (Rastogi et al., 2015; Shamim, Khan, 2019).

Основными биологически активными веществами *P. ginseng* являются тритерпеновые гликозиды (гинзенозиды) и флавоноиды; первых в растении содержится до 180 видов. По данным современных фармакологических исследований, *P. ginseng* и выделенные из него гинзенозиды способны улучшать неврологическую функцию, уменьшать объём инсультного поражения головного мозга, положительно влиять на процессы ангиогенеза и регенерации нервов при церебральной ишемии/реперфузии (Yang et al., 2019). Гинзенозиды оказывают противовоспалительное, антиоксидантное и антиапопто-

тическое действие, тем самым способствуя выживанию клеток при нейродегенеративных заболеваниях – болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, черепно-мозговая травма и болезнь Хантингтона (Huang et al., 2019).

Фармакологические исследования показали, что гинзенозид Rg1 проявляет нейропротективное действие на трансгенных мышах, сверхэкспрессирующих белок-предшественник амилоида A $\beta$ , улучшая когнитивные функции и активируя передачу сигналов гиппокамп-зависимой протеинкиназы/гиппокампальноответного элемента-связывающего белка (PKA/CREB) (Hong-Cai, 2012). В условиях *in vitro* Rg1 оказывает протективное влияние в отношении клеток гиппокампа на фоне введения A $\beta$  – амилоида, способствуя росту нейритов, усиливая активность киназ и снижая апоптотические процессы (Hong-Cai, 2012). Результаты исследований *in vivo* и *in vitro* показали выраженное нейропротективное действие Rg1 при моделировании болезни Паркинсона, и данные эффекты реализуются через сигнальный путь Wnt/ $\beta$ -катенин (Zhou, 2016).

Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum* L.), семейство *Hypericaceae*, распространен по всему миру, входит в состав более чем двух сотен лекарственных препаратов (Сиромля, Загурская, 2019).

*H. perforatum* оказывает выраженные антидепрессивные свойства, доказанные многочисленными доклиническими и клиническими исследованиями, однако, механизм данного действия растения пока не достаточно изучен (Tian et al., 2014). Известно, что активными компонентами в данном процессе выступают производные флороглюцина (гиперфорин и адгиперфорин) и флавоноиды (Oliveira et al., 2016). Т. Herraiz и соавт. (2018) установили, что *H. perforatum* является ингибитором моноаминоксидазы А. По данным А.В. Rochwat с соавт. (2018) гиперфорин способен потенцировать антидепрессивное действие антагониста N-метил-D-аспаргатовых рецепторов – ланицемина, при этом комбинация *H. perforatum* с гиперфорином повышает экспрессию синапсина I, A $_1$ -субъединицы глутаматного рецептора и белка-нейротрофина BDNF в нейронах фронтальной коры. Адгиперфорин, в отличие от гиперфо-

рина, менее изучен. Известно, что данное соединение проявляет антидепрессивное действие, повышает ориентировочно-исследовательскую активность, уменьшает выраженность гиподинамии и ангедонии у лабораторных животных. Антидепрессивное действие адгиперфорина реализуется путём обратного захвата норадреналина, дофамина и серотонина (Sell et al., 2014).

Экстракт *H. perforatum* способен снижать активность ацетилхолинэстеразы и уровень глутамата, а также стимулировать дофаминергическую и норадреналинергическую передачу у крыс на модели болезни Альцгеймера (Cao et al., 2017), По данным А.В. Enogieu и соавт. (2018) приём экстракта *H. perforatum* при воспроизведении у лабораторных животных данной патологии замедляет накопления  $\beta$ -амилоида и снижает выраженность оксидативного стресса. Кроме того, *H. perforatum* обладает противосудорожной активностью, повышая порог судорожной готовности и замедляя процесс эпилептогенеза, за счет ингибирования нейровоспалительных реакций и повышения сродства ГАМК к ГАМК<sub>A</sub>-рецепторам (Буданцев и др., 2021).

Вздутоплодник сибирский (*Phlojodicarpus sibiricus* L. (Fisch.) Koso-Pol.) – многолетнее травянистое растение семейства *Apiaceae*, произрастающее в республике Бурятия, Прибайкалье, Забайкальском крае, Монголии и Якутии. По данным С.М. Гуляева и соавт. (2019), экстракт *P. sibiricus* при унилатеральной окклюзии сонных артерий у белых крыс способствует нормальной работе e-NOS (эндотелиальная синтаза оксида азота) с продукцией оксида азота и уменьшению повреждения эндотелиоцитов, снижению интенсивности ПОЛ и повышению антиоксидантного потенциала в головном мозге. Экстракт *P. sibiricus* оказывает выраженное фармакотерапевтическое влияние при ишемических состояниях головного мозга, предотвращая развитие неврологических нарушений, нормализуя морфофункциональное состояние структур головного мозга на ранних стадиях развития патологического процесса, кроме того оказывает противотревожное действие, улучшает когнитивные функции, снижает количество регрессивных нейронов в гиппокампе и коре больших полушарий (Урбанова, 2018).

Астрагал шерстичетковий (*Astragalus dasyanthus* (L.) Pall.) – многолетнее травянистое растение семейства *Fabaceae*, произрастающее на юге европейской части России, на Украине и в Молдавии. *A. dasyanthus* и другие виды *Astragalus* более двух тысячелетий применяются в народной медицине для профилактики и лечения различных заболеваний (Li et al., 2014). *A. dasyanthus*, благодаря наличию в составе большого количества флавоноидов и, в том числе, астрагалозида, оказывает антиоксидантное, противовоспалительное, антиатеросклеротическое, кардиопротекторное и нейропротекторное действия (Gong et al., 2018; Costa et al., 2019). Настой из *A. dasyanthus* применяют в качестве седативного, гипотензивного и мочегонного средства, а также для лечения гипертензии 1 и 2 степени, сердечно-сосудистой недостаточности (Lysiuk, Darmohray, 2016).

Астрагал перепончатый (*Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge) повышает неспецифическую сопротивляемость организма к экстремальным факторам различной этиологии: интенсивным физическим нагрузкам, психоэмоциональному и иммобилизационному стрессу и разным видам гипоксии. *A. membranaceus* повышает активность гуморального, клеточного и макрофагального звеньев иммунитета при экспериментальном иммуносупрессивном состоянии, а также обладает мембраностабилизирующей активностью, повышает уровень глутатионпероксидазы, пируваткиназы и каталазы (Батоцыренова и др., 2012; Торопова и др., 2013). Кроме того, *A. membranaceus* оказывает ноотропное и анксиолитическое действия, повышает ориентировочно-исследовательскую активность животных. Курсовое введение экстракта *A. membranaceus* при экспериментальном стрессе способствует уменьшению выраженности стресс-реакций, что связано со снижением уровня гормонов симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой систем, а также ингибирует процессы свободнорадикального окисления и повышает активность эндогенной антиоксидантной системы (Батоцыренова, 2013). Полисахариды *A. membranaceus* повышают антиоксидантный статус, препятствуя развитию оксидативного стресса при окислительном повреждении скелетной

мускулатуры у крыс при экспериментальном хроническом физическом перенапряжении (Deng, Hu, 2011).

Левзея сафлоровидная (*Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Pjin) – многолетнее травянистое растение семейства *Asteraceae*, произрастающее в Южной Сибири, на Саянах, Алтае, в Китае. Подземная часть *R. carthamoides* многие годы используется в традиционной медицине Сибири и в Восточной медицине, а с 1961 года начала применяться в научной медицине для лечения функциональных расстройств нервной системы, сниженной психической и физической работоспособности, хронического алкоголизма (Некратова, Некратова, 2014; Елизарова, Астрейко, 2017). Корневища с корнями *R. carthamoides* применяются в качестве тонизирующего, адаптогенного, психостимулирующего, антиоксидантного, сосудорасширяющего, сахароснижающего средства. Настой из цветочных корзинок *R. carthamoides* обладает выраженным антикоагулянтным свойством (Большая иллюстрированная..., 2017).

Серпуха васильковая (*Serratula centauroides* (L.) Cass.) – многолетнее растение семейства *Asteraceae*, произрастающее в Сибири, на Дальнем Востоке, на Кавказе, в Монголии и частично в Европе (Tsybiktarova et al., 2016). Данный вид в течение многих лет используется в народной медицине Сибири, Китая и Монголии как противосудорожное, повышающее устойчивость к психическим и физическим нагрузкам лекарственное средство (Свиридов и др., 2015). Также растение нашло широкое применение при повышенной нервной возбудимости, бессоннице, кровотечениях, иммунодефицитных состояниях и заболеваниях желудочно-кишечного тракта (Шантанова и др., 2008; Свиридов и др., 2015).

Растение содержит большой комплекс биологически активных веществ: экдистероиды, флавоноиды, полисахариды, дубильные вещества, тритерпеноиды, сапонины, кумарины, аминокислоты, витамины группы В, жирные кислоты, фитостерины, алканы, оксикислоты, эфирные масла и др. (Цыбиктарова и др., 2014; Оленников, 2018; Tsybiktarova et al., 2016, 2017). По дан-

ным ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография), наибольшее содержание экистероидов отмечается в листьях - 20,64 мг/кг, наименьшее в трубчатых цветах - 3,75 мг/г (Оленников, 2018). Препараты на основе *S. centauroides* обладают гемостатическим и анаболическими свойствами (Tsybiktarova et al., 2016). Кроме того, в ходе многочисленных экспериментов показано, что экстракт сухой из надземной части *S. centauroides* проявляет анксиолитическое, антигипоксическое (Свиридов и др., 2014), противосудорожное, ноотропное (Свиридов и др., 2015), иммунокорректирующее (Свиридов и др., 2015), адаптогенное (Свиридов, 2016) и антиоксидантное (Торопова и др., 2019) действия. Экстракт сухой из травы *S. centauroides* оказывает стресс-протективное действие на фоне эмоционального стресса у белых крыс, что обусловлено его способностью активировать антиоксидантную систему, ингибировать процессы свободнорадикального окисления биомакромолекул (хелатировать металлы переменной валентности, акцептировать свободные радикалы) (Shantanova et al., 2021). Кроме того, стресс-протективный эффект данного экстракта обусловлен его способностью ограничивать гиперактивацию симпатoadренальной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, снижая в сыворотке крови концентрации гормонов стресса – адреналина, норадреналина, кортикостерона, адренкортикотропного гормона (Shantanova et al., 2021).

Серпуха венценосная (*Serratula coronata* L. S.L.) – травянистое многолетнее растение семейства *Asteraceae*, произрастающее в Сибири, на Дальнем Востоке России, Кавказе, Средней Азии, Монголии и Японии (Комиссарова и др., 2014). *S. coronata* в народной медицине используется для лечения воспалительных, инфекционных, психических заболеваний, а также неврозов. *S. coronata* в научной медицине начала применяться после обнаружения в ее составе фитоэкистероидов, обладающих адаптогенным, анаболическим, противовоспалительным и гиполипидемическим свойствами. Исследования надземной части *S. coronata* подтвердили способность растения оказывать противоязвенный эффект (Ангаскиева и др., 2003; Мягчилов и др., 2020).

Шафран (*Crocus sativus* L.), семейство *Iridaceae*, культивируется в Иране, Индии и Греции, является не только пряностью, но и лекарственным средством, оказывающим противовоспалительное, анксиолитическое, антидепрессивное и ноотропное действия (Bian et al., 2020). Исследования *in vitro* и *in vivo* показывают, что выделенные из растения соединения – сафраналь и карбоксальдегид, обладают антиоксидантным действием, снижают экспрессию маркеров апоптоза, каспазы-3 и Bcl-2-ассоциированного X-белка в нейронах (Abdel-Rahman et al., 2020).

Куркума (*Curcuma longa* L.), цветущее растение семейства *Zingiberaceae*, произрастающее в Индии и Юго-Восточной Азии. Растение содержит большое количество полифенольных соединений, называемых куркуминоидами (куркумин, деметоксикуркумин, циклокуркумин и др.) (Randino et al., 2016). Куркумин обладает способностью блокировать ПОЛ, нейтрализовать АФК, уменьшать воспалительный процесс, предотвращать образование амилоидных олигомеров A $\beta$ 1-42 и дезагрегировать образовавшиеся фибриллы (Askarizadeh et al., 2020).

Ашвагандха (*Withania somnifera* (L.) Dunal), семейство *Solanaceae*, или индийский женьшень – одно из часто применяемых лекарственных средств в лечении болезни Альцгеймера. Растение содержит в своём составе стероидные лактоны, фитостеролы, ситоиндозиды,  $\beta$ -ситостерол, алкалоиды и др. (Wongtrakul et al., 2021). Приём экстракта *W. somnifera* вызывает регенерацию аксонов и дендритов, восстанавливает пре- и постсинаптические мембраны в корковых нейронах животных на модели болезни Паркинсона. Нейропротективное действие *W. somnifera* осуществляется за счет ингибирования свободнорадикального окисления и активации компонентов антиоксидантной системы. *In vivo* стероидный лактон (витанолид А) предотвращает дегенерацию аксонов, дендритов и синапсов в коре больших полушарий и гиппокампе, а также улучшает процессы памяти при болезни Альцгеймера (Singh et al., 2010; Singh et al., 2017).

Бакопа Монье (Брахми, *Basora monnieri* (L.) Wettst.), семейство *Plantaginaceae* – многолетнее ползучее растение, применяемое в аюрведической медицине при стрессе, нарушении памяти, бессоннице и эпилепсии. *B. monnieri* содержит сапонины, бакопазиды III, IV, V, бакозиды А и В, бакосапонины, алкалоиды, полифенолы, сульфгидрильные соединения и др. (Abdul Manap et al., 2019). По данным исследований *in vitro* и *in vivo*, данные фитохимические вещества обладают антиоксидантной активностью и нейтрализующим свободные радикалы действием, за счет блокирования процессов ПОЛ в тканях головного мозга. Бакозид А снижает выраженность окислительного стресса в головном мозге за счёт усиления активности СОД, каталазы, глутатионпероксидазы (GPx), глутатионредуктазы (GR) у животных на модели болезни Альцгеймера. *B. monnieri* восстанавливает двухвалентные металлы, удаляя АФК, а также ингибируя активность липоксигеназы (Shalini et al., 2021).

Центелла азиатская (*Centella asiatica* (L.) Urb., Gotu kola), семейство *Umbrelliferae*, применяется в китайской, индонезийской и аюрведической медицине в качестве средства, способствующего улучшению работы когнитивных функций и памяти (Lokanathan et al., 2016). Исследования *in vitro* показали, что индивидуальные вещества (азиатикозиды, мадекассозид, мадасиатиновая кислота), выделенные из растения, способны блокировать H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-индуцированную гибель клеток и повреждение ДНК, снижать концентрацию свободных радикалов и усиливать нейропротекцию при введении А-β-амилоида. Водный экстракт *C. asiatica* улучшает процессы обучения и памяти, способствует значительному уменьшению количества фибриллярных амилоидных бляшек, модулированию нескольких нейротрансмиттеров, включая дофамин, 5-гидрокситриптамиин и норадреналин в головном мозге, что свидетельствует о целесообразности использования данного растения в лечении и профилактике болезни Альцгеймера (Hambali et al., 2021).

Таким образом, лекарственные средства, созданные на основе растений, обладают противотревожными, антидепрессивными, ноотропными и антиок-

сидантными свойствами, эффективны в лечении и профилактике сосудистых и нейродегенеративных заболеваний ЦНС. Наряду с этим, фитопрепараты имеют низкий риск возникновения побочных эффектов, не обладают токсичностью, а также редко вызывают аллергические реакции. Принимая вышесказанное, растительные лекарственные средства являются многообещающими источниками потенциальных нейропротекторов.

### 1.3 Данные литературы о химическом составе и фармакологических свойствах *Rhaponticum uniflorum*

Левзея одноцветковая (*Rhaponticum uniflorum* (L.) DC.; син.: *Fornicium uniflorum* (L.) Zuev.; *Leuzea uniflora* (L.) Holub) – многолетнее травянистое растение семейства *Asteraceae*, произрастающее в России (Дальний Восток, Восточная Сибирь), Корею, Северо-Восточном Китае и Северной Монголии (Санданов и др., 2016).

Известно, что в народной монгольской медицине *R. uniflorum* применяется в виде водяного отвара для повышения жизненных сил организма, при кишечных заболеваниях (острых и хронических), опухолях желудка (Garmaeva et al., 2017). В традиционной медицине Китая подземная часть *R. uniflorum* используется в качестве жаропонижающего, противовоспалительного, противоопухолевого и детоксицирующего средства (Chen et al., 2017), а также в лечении кожных заболеваний (фурункулов, карбункулов), маститов и ревматического артрита (Hu et al., 2022). В корейской медицине корни *R. uniflorum* применяются в качестве противовоспалительного, дезинтоксикационного и обезболивающего средства при лечении хронических гастритов (Jeong et al., 2016, Оленников, 2018).

В химическом составе *R. uniflorum* содержится более 100 различных соединений, среди них – экдистероиды, сесквитерпены, дитерпены, тритерпены, флавоноиды, полисахариды, дубильные вещества, стеролы, кумарины, тиофены, жирные кислоты, аминокислоты, витамины и др. (Николаева и др.,

2014; Оленников и др., 2018). По данным И.Г. Николаевой и соавт. (2017), содержание экистероидов в различных образцах корневищ *R. uniflorum* составляет от 1,19 до 1,33%, в образцах травы – от 1,68 до 1,82%. В надземной и подземной частях растения идентифицированы экистерон, унифлорестон, даукостерин; в конях и корневищах –  $\beta$ -ситостерин, рапоностерон, рапонтистерон, стигмастерин, туркестерон, аюгастерон С; в траве –  $\alpha$ -экизон,  $\beta$ -экизон, рубростерон, витикостерон Е (Olennikov, 2018).

В цветах содержатся флавоны (апигенин, лютеолин, хризозэриол и др.) и флавонолы (кемпферол, кверцитрин, кверцетин, изорамнетин). В *R. uniflorum* присутствуют аминокислоты: в надземной части – аланин, глицин, аргинин, лизин, лейцин, треонин, фенилаланин; в подземной части – метионин, глицин, аргинин, лизин, валин, треонин, фенилаланин. Общее содержание связанных аминокислот в надземной части составляет в среднем 110,43 мг/кг, свободных аминокислот 13,83 мг/кг (Garmaeva et al., 2017; Olennikov et al., 2019). В составе *R. uniflorum* выявлено около 20 насыщенных и ненасыщенных жирных кислот: в надземной части – стеариновая, пальмитиновая, бегеновая, эйкозановая, мелиссовая; в подземной части – гексадекановая, метиллинолеат, тетракозановая кислоты (Olennikov, 2018). В *R. uniflorum* содержатся сесквитерпеноиды (в надземной части – цинаропикрин, гермакрен D,  $\alpha$ -метакрилат дезацилцинаропикрина, эпокси- $\alpha$ -метакрилат дезацилцинаропикрина; в подземной части – рапонтикол); дитерпеноиды (в надземной части – фитол, в подземной части – диосбульбин-В); тритерпеноиды (в подземной части – олеаноловая, арьюновая, урсоловая, помоловая, торментовая кислоты и др.) (Olennikov, 2019). В составе *R. uniflorum* присутствуют тиофены (в подземной части – арктиналь, арктовая кислота, арктинон-а, арктинон-в и др.); фенолкарбоновые кислоты (фурфурол, катехины; углеводы: пектиновые вещества, полисахариды, гемицеллюлоза А и Б) (Olennikov, 2018). Растение богато макро- и микроэлементами: в надземной части – 28 химических элементов, в подземной части – 26 элементов. В наибольшем количестве содержатся Si, Ca, Mg, Sr, P, Al, Zn, Fe, Na, Mn (Гармае-

ва и др., 2015). Также в составе надземной и подземной частей *R. uniflorum* содержатся витамины группы В (В1 (тиамин), В2 (рибофлавин), В3 (пантотеновая кислота), В5 (никотиновая кислота), В6 (пиридоксин); в подземной части также присутствует В7 (фолиевая кислота)) (Garmaeva et al., 2015).

Экстракт из надземной части *R. uniflorum* оказывает выраженное стресс-протективное действие на фоне острого стресса, ограничивая инволюцию иммунокомпетентных органов (селезенка, надпочечники и тимус) у лабораторных животных, а также снижая уровень МДА, повышая концентрацию восстановленного глутатиона (GSH) и активность каталазы в сыворотке крови (Шантанова и др., 2020; Shantanova et al., 2021). Экстракт из корней *R. uniflorum* проявляет выраженное противотревожное действие в условиях эмоционального стресса, предупреждая дегенерацию митохондрий, а также повышая активность СОД и сукцинатдегидрогеназы (SDH) и снижая уровень МДА (Татарина и др., 2015). Курсовое введение белым крысам экстракта *R. uniflorum* повышает их общую физическую выносливость и работоспособность, увеличивает энергообеспечение работающих тканей и содержание АТФ в скелетных мышцах (Татарина и др., 2015). *R. uniflorum* способствует улучшению обучения и памяти путем снижения концентрации липофусцина и липопероксидов в клетках головного мозга (Lee et al., 2013). Экстракт из подземной части *R. uniflorum* обладает иммунокорректирующими (Хобракова, Татарина, 2017), антирадикальными и антиоксидантными свойствами за счёт экидистероидов, терпеноидов и полифенольных соединений, способных образовывать феноксильные радикалы, хелатировать ионы металлов переменной валентности и стабилизировать мембраны (Татарина и др., 2014; Хобракова и др., 2022).

Экстракт *R. uniflorum* оказывает гепатопротекторное действие, снижая активность  $\text{Na}^+\text{K}^+$ -АТФазы и  $\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}$ -АТФазы в митохондриях гепатоцитов и ограничивая в них повреждение ДНК при экспериментальном гепатите. Кроме того, экстракт *R. uniflorum* оказывает противовоспалительное действие, ингибируя секрецию NO и воспалительных цитокинов в культуре макрофа-

гов без проявления цитотоксичности (Lee et al., 2013). Также известно, что прием экстракта *R. uniflorum* подавляет экспрессию индуцируемой NO-синтазы и COX-2. Гексановая и хлороформная фракции *R. uniflorum* ингибируют продукцию NO в культуре LPS-стимулированных макрофагов, подавляют транскрипцию индуцированной NO-синтазы матричной РНК; этилацетатная и бутанольная фракции снижают синтез простагландина E<sub>2</sub>, а этилацетатная и гексановая фракции – уровень IL-1β (Jeong et al., 2016).

*Rhapontici radix (RR)* – высушенный корень *R. uniflorum*, называемый в Корее - «Нуро». RR широко распространен в азиатских странах, но в основном известен в Корее и Китае. RR используется в традиционной медицине для лечения воспалительных заболеваний; противовоспалительный эффект, предположительно, обусловлен содержанием в корне рапонтистерона В и помоловой кислоты (Jeong et al., 2016). По данным зарубежных исследований, RR снижает секрецию NO, оказывает ингибирующее действие на продукцию iNOS и COX-2 на уровне белка и мРНК (матричная рибонуклеиновая кислота). Кроме того, лечение RR подавляет продукцию воспалительных цитокинов и уровень экспрессии их мРНК в макрофагах, ингибирует продукцию TNF-α (в больших дозах) и подавляет продукцию IL-6 и IL-1β. Эти эффекты могут быть связаны с ингибированием активации NF-κB фосфорилирования, деградацией белка IκBα (ингибитор ядерного фактора каппа В) и блокадой фосфорилирования MAPKs (митоген-активируемая протеинкиназа) (Jeong et al., 2016).

Входящие в состав растения тетрациклические тритерпеноиды, фенилпропаноиды, по структуре сходные с катехоламинами и глюкокортикоидами, взаимодействуют с рецепторами этих гормонов, таким образом, снижая их чувствительность к стрессовым факторам. Кроме того, 20-гидроксиэкдизон, преобладающий в составе экстракта, обладает сродством к ГАМК-А рецепторам (Wu et al., 2017). Антиоксидантные свойства *R. uniflorum* обусловлены наличием в его составе 20-гидроксиэкдизона и 5-О-кофеилхинной кислоты (Hu et al., 2012). Данные соединения угнетают реакции свободнорадикально-

го окисления, повышают антиоксидантную защиту организма и усиливают метаболические и энергетические процессы организма (Shantanova et al., 2021).

Уже во второй половине 20-го века стало известно, что экистероиды обладают широким спектром фармакологической активности: влияют на белковый, углеводный и жировой обмен, обладают анаболическим и противовоспалительным эффектами (Slama et al., 1995); в малых дозах проявляют стимулирующую активность, а в больших дозах – тормозящее действие на процессы пролиферации клеток (Тимофеев, 2021).

Существует несколько возможных молекулярных механизмов действия экистероидов (Щулькин и др., 2012).

1. Встраивание экистероидов в билипидный мембранный слой, затем изменение структуры окружающих белков и их функций. По данным исследований, экистероиды способствуют снижению  $^3\text{H}$ -холестерина в мембране эритроцитов (Tuganova, Kotsyuruba, 1996).

2. Взаимодействие экистероидов с определенными рецепторами на мембранах, активирующих механизмы трансдукции. У насекомых экистерон и допамин активируют, связанный с G-белком, мембранный допамин-экистероидный рецептор, что приводит к стимуляции аденилатциклазы, фосфолипазы C, фосфодиэстеразы цГМФ,  $\text{Na}^+$ -каналов и  $\text{K}^+$ -каналов, затем образуется инозитол-1,4,5-трифосфат и диацилглицерол. Далее вторичные посредники участвуют в процессе фосфорилирования белков, которые в дальнейшем приводят к клеточному ответу, в том числе, синтезу белка (Srivastava et al., 2005).

3. Взаимодействие экистероидов с регуляторным участком рецептора для другой молекулы. Экистерон оказывает нейромодулирующее действие на ГАМК-рецепторы корковых нейронов и нейронов медиального вестибулярного ядра у крыс, за счет этого проявляют антиэпилептическую активность (Tsujiyama et al., 1995).

4. Взаимодействие экдистероидов с гипоталамическими М-холинорецепторами и блокада центральных  $\alpha$ -адренорецепторов. Экдистерон тормозит развитие кататоксических программ адаптации и активирует развитие синтоксических программ, таким образом, уменьшает продолжительность фазы альтерации неспецифической реакции организма и увеличивает длительность фазы резистентности (Фитозекдистероиды..., 2006).

В экспериментах на мышах выявлено, что экдистероиды проявляют антиамнестический и нейропротективный эффект при церебральной гипоксии, оказывая положительное влияние на процессы памяти и обучения и ингибируя процессы ПОЛ в тканях мозга (Xu et al., 1999). Экдистероиды оказывают нейропротективное действие при очаговой церебральной ишемии, уменьшая повреждающее воздействие на нервные клетки свободных радикалов и развитие отёка нервной ткани (Luo et al., 2009). По данным литературы, при изучении защитного действия экдистерона на крысах в отношении острой церебральной ишемии было установлено, что экдистерон может снижать уровень МДА и повышать активность антиоксидантных ферментов (Wu et al., 2001; Luo et al., 2009).

Таким образом, учитывая, что *Rhaponticum uniflorum* содержит большой набор биологически активных веществ, включая экдистероиды, применяется в традиционной медицине для лечения различных заболеваний, в том числе заболеваний ЦНС; обладает противовоспалительными, стресс-протективными, антигипоксическими, антиоксидантными, антирадикальными и др. свойствами, способствует улучшению процессов обучения и памяти, данный вид можно рассматривать в качестве перспективного лекарственного средства с нейропротективными свойствами.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Характеристика объекта исследования

Объект исследования – экстракт сухой из листьев *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC., полученный в лаборатории химико-фармацевтических исследований ИОЭБ СО РАН заведующим лабораторией, доктором фармацевтических наук Д.Н. Оленниковым. 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 составлял 44–48% от массы сухого растительного сырья. Предложенный способ позволяет получить экстракты сухие в виде рассыпчатого негигроскопичного порошка коричневого цвета с горьким вкусом и специфическим запахом. С применением метода ВЭЖХ в экстракте сухом *R. uniflorum* установлено присутствие следующих фитоконпонентов: 5-О-кофеилхинная кислота ( $63,59 \pm 1,27$  мг/г), 4-О-кофеилхинная кислота ( $25,11 \pm 0,50$  мг/г), 20-гидроксиэкдизон ( $17,83 \pm 0,35$  мг/г), апигенин-7-О-глюкуронид ( $16,93 \pm 0,37$  мг/г), 3,4-ди-О-кофеилхинная кислота ( $14,15 \pm 0,28$  мг/г), лютеолин-7-О-глюкуронид ( $12,18 \pm 0,24$  мг/г), 1,3-ди-О-кофеилхинная кислота ( $2,97 \pm 0,06$  мг/г), 1,5-ди-О-кофеилхинная кислота ( $2,35 \pm 0,05$  мг/г) и др. (Shantanova et al., 2021). Стандартизацию экстракта *R. uniflorum* проводили по содержанию 20-гидроксиэкдизона и сумме кофеилхинных кислот.

Экстракт сухой *R. uniflorum* вводили (*per os*) в форме водного раствора (10 мл/кг) один раз в сутки в дозах 50, 100, 200 и 300 мг/кг. Продолжительность введения испытуемого экстракта зависела от цели и длительности эксперимента.

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

## 2.2 Экспериментальные животные

Исследования выполнены на 410 белых крысах линии *Wistar* обоего пола с исходной массой 200-240 г и 36 мышах-самцах линии *F1 (СВАхС57Bl/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).

## 2.3 Модели патологических состояний

*Гипоксию/реперфузию* моделировали путем «подъема» животных в барокамерной установке на «высоту» 9000 м (со средней скоростью 50 м/с), 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).

*Холинергический дефицит* возникает при старении организма и является одним из основных патогенетических механизмов развития болезни Альцгеймера (Дзяк, Цуркаленко, 2019). Для воспроизведения острого холинергического дефицита крысам однократно внутрибрюшинно вводили М-холиноблокатор – скополамин гидрохлорид, в дозе 2 мг/кг; хроническую модель создавали длительным (в течение 21 дня) введением данного алкалоида в дозе 1 мг/кг (Руководство..., 2012).

*Билатеральную окклюзию сонных артерий* проводили путем последовательной перевязки левой и правой общих сонных артерий наложением лигатур под общим наркозом (наркоз – натрия тиопентал, внутривенно, 40 мг/кг).

*Ишемию/реперфузию* головного мозга моделировали одномоментным наложением на левую и правую общие сонные артерии сосудистых зажимов на 5 минут (наркоз – натрия тиопентал, внутривенно, 40 мг/кг) с последующим восстановлением кровотока (Руководство..., 2012).

#### 2.4 Методы исследования фармакологической активности и фармакотерапевтической эффективности

Острую токсичность экстракта сухого из листьев *R. uniflorum* определяли на белых крысах согласно (Руководство..., 2012). Среднюю дозу испытуемого экстракта, вызывающую гибель 50% животных ( $DL_{50}$ ), рассчитывали общепринятым методом 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 использовали следующие тесты (Руководство..., 2012):

- «открытое поле» – установка размером 100x100x50 см, дно которой разделено на 25 квадратов; в центральных квадратах имеются круглые отверстия диаметром 2 см; животных помещали в периферический квадрат установки и в течение 3 минут регистрировали: горизонтальную активность (число пересеченных периферических и центральных квадратов), вертикальную активность (число подъемов на задние лапы), норковый рефлекс (число заглядываний в норки), короткий (менее 2 с) и длинный груминг (чистка), акты дефекаций и число болюсов. Об общей двигательной активности судили по сумме вертикальной, горизонтальной активности и норковому рефлексу;

- «*гипофагия*» – тест, основанный на сокращении потребления пищи животным в ответ на помещение его в новые незнакомые условия; на фоне 24-часовой пищевой депривации животных помещали в незнакомые условия и в течение 5 минут регистрировали: латентный период движения в установке; количество животных, принимавших пищу; время начала приема и массу съеденной пищи;
- «*конфликтная ситуация по Vogel*» – тест, в котором противопоставляются питьевая и оборонительная мотивации; у животных на фоне 48-часовой питьевой депривации подсчитывали число наказуемых взятий воды в течение 5 минут;
- *условная реакция пассивного избегания (УРПИ)* – является основной моделью для оценки влияния веществ на формирование и воспроизведение памятного следа в норме и в условиях его нарушения (амнезии); обучение животных проводили в установке, состоящей из двух отделений – светлого (безопасного) и темного с электрифицированным полом, на который подается болевое раздражение переменным током (20-30 мА, 1 с, 50 Гц); регистрировали через 1 час, 24 и 72 часа после обучения количество животных с выработанным УРПИ и латентное время первого захода в темный отсек;
- *условная реакция активного избегания (УРАИ)* – установка, состоящая из двух отделений с электрифицированным полом; условным раздражителем являлся звук, который предъявлялся за 6-10 с до безусловного раздражителя – электроболевого разряда (50-100 Гц; 20-30 В; 1 с); чтобы не получить болевое раздражение, животное должно обучиться перебежать в другой отсек камеры во время действия условного сигнала (звук); рефлекс вырабатывался по 20 сочетаний ежедневно в течение 5 дней; критерием выработки УРАИ считали успешное выполнение не менее пяти безошибочных пробежек подряд;
- *условная реакция зрительной дифференцировки (УРЗД)* – У-образная установка с электрифицированным полом; условным раздражителем являлся свет, который предъявлялся за 6-10 с до безусловного раздражителя - электроболевого разряда (50-100 Гц; 20-30 В; 1 с); рефлекс вырабатывался по 20

сочетаний ежедневно в течение 5 дней; критерием выработки УРЗД считали успешное выполнение не менее пяти безошибочных пробежек подряд;

- *условный рефлекс с положительным подкреплением* – на фоне 48-часовой пищевой депривации, животных помещали в стартовый отсек Т-образного лабиринта, в одном из рукавов которого находился корм (положительное подкрепление); в течение 4 дней животных помещали в лабиринт 5 раз подряд и регистрировали показатели: латентный период (время от момента посадки до выхода из стартовой камеры); время реакции (время между выходом из стартовой камеры и взятием пищи); число выполненных реакций (количество случаев, когда животное находило подкрепление); число ошибок (количество заходов в противоположный требуемому отсек), а также количество животных с выработанным рефлексом;
- *«поведенческое отчаяние по Porsolt»* – в данном тесте неподвижность животного интерпретируется как пассивный стресс, депрессия, поведение отчаяния; животное помещается в прозрачный сосуд цилиндрической формы диаметром 40 см и высотой 60 см, заполненный водой ( $t=25^{\circ}\text{C}$ ) на 6 мин; в течение данного периода времени регистрировали сумму эпизодов иммобилизации;
- *«поведенческое отчаяние по Steru»* – животное (мышь) прикрепляли к горизонтальной перекладине так, чтобы оно не касалось стенок и пола установки; в течение 6 минут регистрировали латентный период и суммарное время иммобилизации;
- *тест немотивированной агрессии* основан на исследовании порога агрессивной реакции крыс при усилении стимулирующего тока; животных парами помещали на электрический пол, на который подавали переменное напряжение с увеличивающейся амплитудой до возникновения агрессии в ответ на менее чем на три импульса одной силы; напряжение, при котором возникала агрессия, считали пороговым;
- *седативный эффект* оценивали по влиянию исследуемого средства на пролонгирование наркотического сна (натрия тиопентал, 40 мг/кг, внутривенно).

Влияние экстракта *R. uniflorum* на состояние ГАМК-ергической системы исследовали с помощью метода конфликтной ситуации по *Vogel*. С целью блокады ГАМК<sub>A</sub>-рецептора использовали бикикуллин в дозе 1,0 мг/кг внутривнутрибрюшинно, а для блокады хлорного канала - пикротоксин в дозе 1 мг/кг внутривнутрибрюшинно (Руководство..., 2012).

Миорелаксантное действие исследуемого экстракта оценивали в тестах «вращающийся горизонтальный стержень», «горизонтальная перекладина». В тесте «вращающийся горизонтальный стержень» животных помещали на горизонтальный стержень (диаметр 4 см), вращающийся со скоростью 3 об/мин и регистрировали латентный период падения с него; «горизонтальная перекладина» (диаметр 2 см) – число животных, не удержавшихся в течение 2 мин.

Для оценки противоишемического действия исследуемого средства определяли общую смертность, динамику выживаемости, время жизни, неврологический статус животных с помощью модифицированной шкалы McGraw и степень гидратации головного мозга. Для оценки выживаемости была построена кривая, которая определялась как вероятность выживания ( $S(t)$ ) в течение заданного промежутка времени с учетом небольших интервалов времени (Руководство..., 2012). Также в процессе сравнения полученных результатов использовалась медиана выживаемости – время, до которого доживает половина животных из группы (Руководство..., 2012). Для определения выраженности неврологического дефицита была использована балльная шкала оценки инсульта McGraw в модификации И.В. Ганнушкиной: вялость – 0,5 балла, тремор – 1 балл, односторонний полуптоз – 1 балл, двухсторонний полуптоз – 1,5 балла, неспособность отдергивать конечность при ее удерживании – 1,5 балла, односторонний птоз – 1,5 балла, двухсторонний птоз – 2 балла, манежные движения – 2 балла, парез 1-4 конечностей – 2-5 балла, паралич 1-4 конечностей – 3-6 баллов, кома – 7 баллов, летальный исход – 10 баллов. Крыс, выживших через 24 часа после билатеральной окклюзии сонных артерий, декапитировали под легким эфирным наркозом и определяли у

них степень гидратации головного мозга. Для оценки выраженности отека головного мозга его взвешивали в сыром виде, а затем, в высушенном до постоянной массы. Степень гидратации головного мозга (%) высчитывали по формуле: масса сырого мозга – масса сухого мозга/масса сырого мозга x 100%.

Для проведения биохимических и патоморфологических исследований головного мозга животных выводили из эксперимента методом декапитации (эфирный наркоз).

Влияние испытуемого экстракта на энергетические процессы в головном мозге оценивали по содержанию АТФ (Методы..., 1982), на функционирование электрон-транспортной сети – по активности NADH-дегидрогеназы (комплекс I) и сукцинатдегидрогеназы (комплекс II) (Spinazzi et al., 2012; Pollard et al., 2016). Интенсивность и направленность гликолиза определяли по активности пируваткиназы (PK) (Osterman et al., 1973), содержанию пирувата, лактата в гомогенате ткани головного мозга, а также по их соотношению (Методы..., 1982). Показатели снимали на спектрофотометре Cecil CE2011 (Великобритания).

Интенсивность процессов ПОЛ оценивали по содержанию ТБК-активных продуктов в пересчете на концентрацию МДА в гомогенате мозга и сыворотке крови (Камышников, 2009). Состояние антиоксидантной системы оценивали по активности каталазы (Королюк, 1988), GPx и GR (Pinto, Bartley, 1969), а также по содержанию GSH (Shaik, Mehvar, 2006). Количественное содержание белка определяли по методу M. Bradford. Показатели снимали на спектрофотометре Cecil CE2011 (Великобритания).

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 (организм – крыса; артикул SEA011Ra); ELISA Kit for Glial Cell Line Derived Neurotrophic Factor (организм – крыса; артикул SEA043Ra), ELISA Kit for Vascular Endothelial Growth Factor A (организм – крыса; артикул SEA143Ra).

С целью проведения патоморфологических исследований головной мозг помещали в 10% забуференный формалин с последующей стандартной гистологической проводкой через обезвоживающие растворы и заливкой в парафин. Гистологические срезы толщиной 5 мкм, приготовленные на санном микротоме MC-2, окрашивали крезильовым фиолетовым по Нисслию (Руководство..., 1996). Для определения уровня повреждения нейронов головного мозга 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 (в %) 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 вероятности, 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  $p \leq 0,05$ .

### ГЛАВА 3 ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАКТА СУХОГО *RHAPONTICUM UNIFLORUM* НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

#### 3.1 Определение острой токсичности экстракта сухого *Rhaponticum uniflorum*

Исследования проведены на крысах *Wistar* обоего пола. Животным внутрижелудочно и внутрибрюшинно однократно вводили водный раствор экстракта сухого из листьев *R. uniflorum* в диапазоне доз от 1000 мг/кг до 5000 мг/кг. Острую токсичность оценивали по методу Спирмера-Кербера (Руководство..., 2012).

Результаты исследований показали, что на фоне однократного внутрижелудочного введения экстракта сухого из листьев *R. uniflorum* в дозах, растворение которых возможно в воде, гибели животных не отмечалось. При внутрибрюшинном введении водного раствора экстракта сухого из листьев *R. uniflorum*  $DL_{50}$  составляет  $3100 \pm 119$  мг/кг.

Таким образом, экстракт сухой из листьев *R. uniflorum* относится к практически нетоксичным лекарственным веществам (V класс токсичности по классификации К.К. Сидорова (1973) и Н. Hodge, R. Sterner (1975)).

#### 3.2 Влияние экстракта сухого *Rhaponticum uniflorum* на выработку условной реакции зрительной дифференцировки

Исследования выполнены на 60 крысах линии *Wistar* обоего пола массой 200-240 г. Животных распределяли на 5 групп: контрольная и четыре опытных. В каждую группу входило по 12 животных. Животные I-III опытных групп получали экстракт *R. uniflorum* в дозах 50, 100 и 200 мг/кг соответственно, IV опытной группы – экстракт левзеи жидкий в дозе 10 мл/кг (препарат сравнения), контрольной группы – воду дистиллированную в объеме 10 мл/кг. Исследуемые вещества вводили животным в течение 10 дней до

тестирования и далее в течение 5 дней за 30 минут до тестирования. Выработку условной реакции зрительной дифференцировки (УРЗД) осуществляли в У-образном лабиринте с электрифицированным полом (Руководство, 2012). Регистрировали количество проб, затраченных на обучение до первого правильного ответа, до критерия обучения (пять правильных пробежек) и время выполнения реакции.

Результаты исследований, представленные на рисунке 1, свидетельствуют, что у животных, получавших экстракт *R. uniflorum* в дозах 50 и 200 мг/кг, количество проб, затраченных до первого правильного ответа, снижается на 20-24% по сравнению с контрольным показателем. В I и III опытных группах количество проб, используемых для формирования критерия обучения, меньше на 21%, чем в контроле (Рисунок 1).

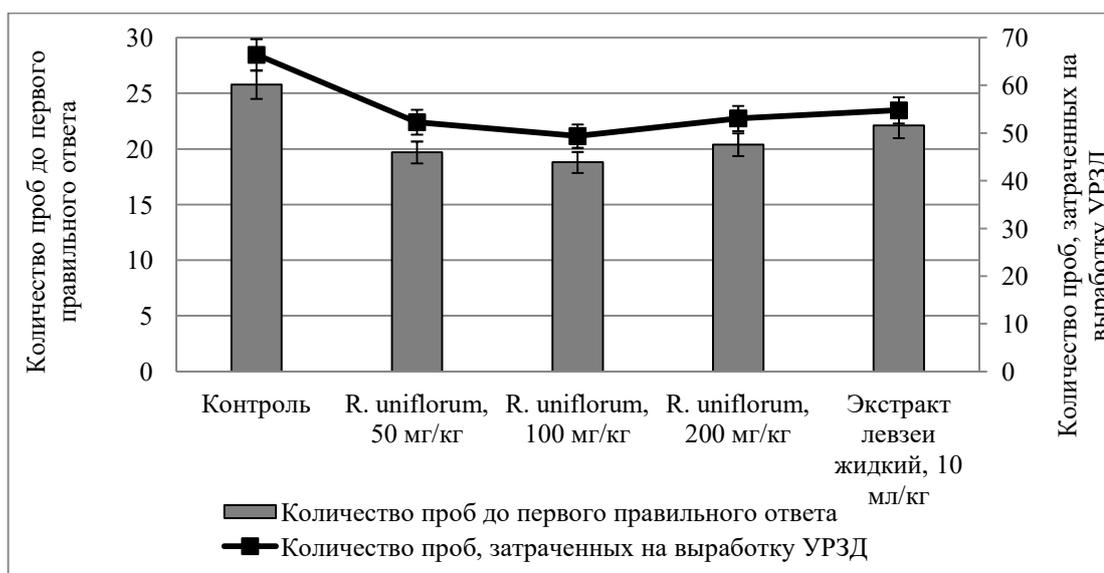


Рисунок 1. Влияние экстракта *Rhaponticum uniflorum* и левзеи экстракта жидкого на количество проб, затраченных на выработку условной реакции зрительной дифференцировки у белых крыс

На фоне введения экстракта левзеи жидкого количество проб, затраченных до первого правильного ответа, снижается лишь на 14%, до критерия обучения – на 17% по сравнению с таковыми в контроле. Более быстрое формирование условного рефлекса отмечается у животных, получавших экстракт *R. uniflorum* в дозе 100 мг/кг. Так, у животных II опытной группы коли-

чество проб, затраченных до первого правильного ответа и критерия обучения, понижается в среднем на 27% (Рисунок 1), а время выполнения реакции – на 43% (Рисунок 2) по сравнению с данными у контрольных животных.

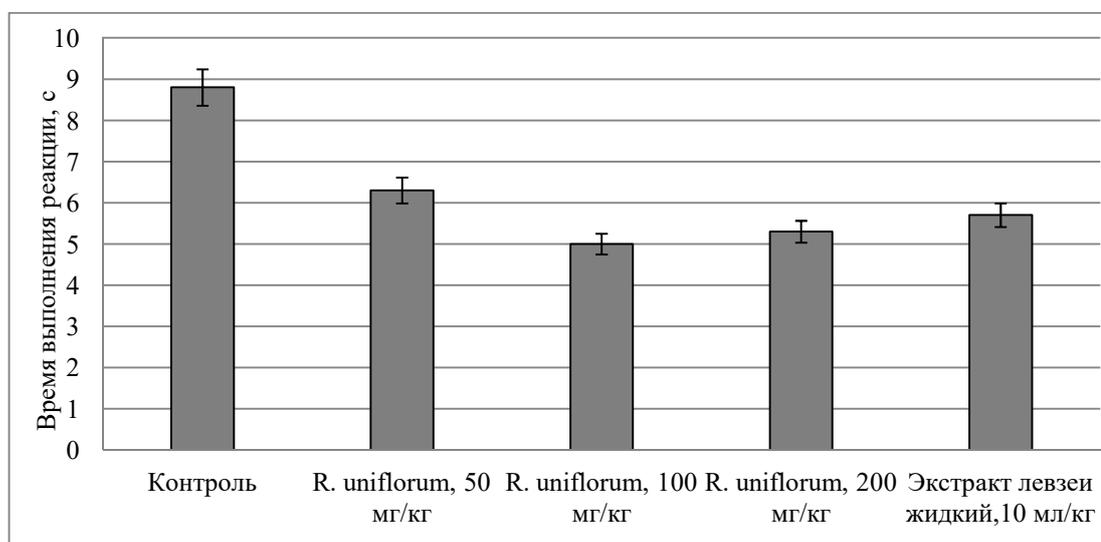


Рисунок 2. Влияние экстракта *Rhaponticum uniflorum* и левзеи экстракта жидкого на время выполнения реакции при выработке условной реакции зрительной дифференцировки у белых крыс

Таким образом, экстракт *R. uniflorum* в дозах 50-200 мг/кг способствует выработке условного рефлекса, в котором в качестве условного раздражителя служил свет, в качестве безусловного – электроболевое раздражение. Наиболее быстрое формирование УРЗД происходит у животных, получавших исследуемый экстракт в дозе 100 мг/кг.

### 3.3 Влияние экстракта сухого *Rhaponticum uniflorum* на выработку условной реакции активного избегания

Исследования выполнены на 60 крысах линии *Wistar* обоего пола массой 200-240 г. Животных распределяли на 5 групп: контрольная и четыре опытных. Животные I-III опытных групп получали экстракт *R. uniflorum* в дозах 50, 100 и 200 мг/кг соответственно, IV опытной группы – экстракт левзеи жидкий в дозе 10 мл/кг (препарат сравнения), контрольной группы – воду

дистиллированную в объеме 10 мл/кг. Исследуемые вещества вводили животным в течение 10 дней до тестирования и далее в течение 5 дней за 30 минут до тестирования. При выработке УРАИ в качестве условного раздражителя служил звук, в качестве безусловного – электроболевое раздражение (Руководство, 20012). Регистрировали количество проб, затраченных на обучение (пять правильных пробежек подряд), и время выполнения реакции.

Результаты исследований, представленные на рисунке 3, свидетельствуют, что применение экстракта левзеи жидкого снижает количество проб, затраченных на обучение, на 13%, а время выполнения реакции – на 31% по сравнению с таковыми у контрольных животных. Экстракт *R. uniflorum* в дозе 50 мг/кг уменьшает данные показатели относительно контрольных на 18 и 20% соответственно. Повышение дозы исследуемого экстракта способствует более быстрому формированию УРАИ. Так, наименьшее число проб, затраченных на обучение, отмечается у животных, получавших экстракт *R. uniflorum* в дозах 100 и 200 мг/кг: данный показатель ниже контрольного в среднем на 26%. Минимальное время, необходимое для перехода в безопасный отсек, отмечается у животных, получавших экстракт *R. uniflorum* в дозе 200 мг/кг.

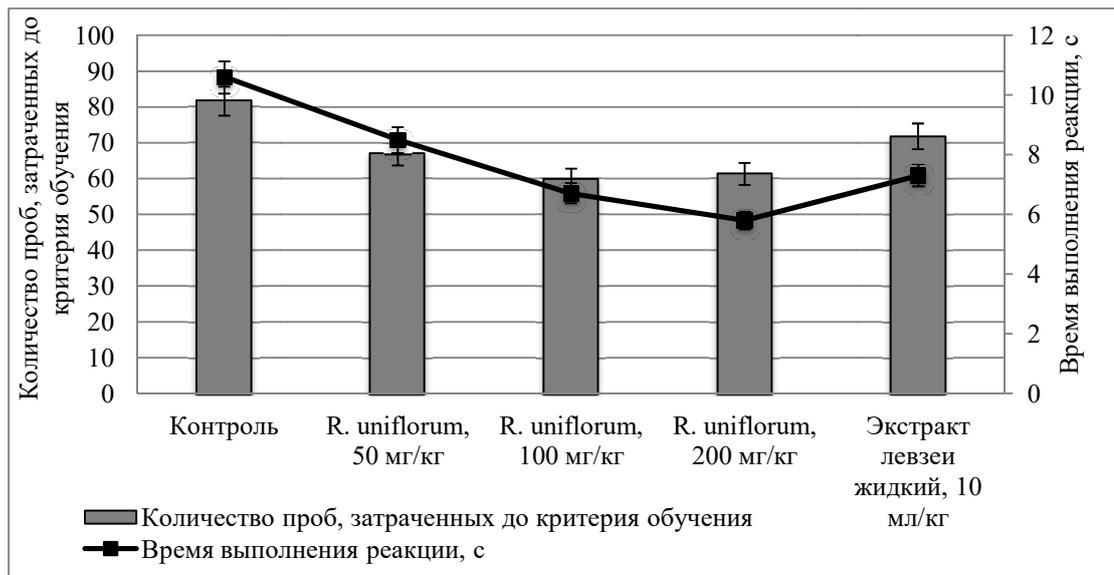


Рисунок 3. Влияние экстракта *Rhaponticum uniflorum* и левзеи экстракта жидкого на выработку условной реакции активного избегания у белых крыс

Таким образом, применение экстракта *R. uniflorum* в дозах 50-200 мг/кг способствует ускорению выработки у лабораторных животных условной реакции на условный раздражитель – звук. Наиболее быстрое формирование УРАИ отмечается у животных, получавших исследуемый экстракт в дозах 100 и 200 мг/кг, и данный фармакологический эффект превосходит таковой у препарата сравнения – экстракта левзеи жидкого.

### 3.4 Влияние экстракта сухого *Rhaponticum uniflorum* на выработку условного рефлекса с положительным подкреплением в Т-образном лабиринте

Исследования выполнены на 80 белых крысах линии *Wistar* обоего пола с исходной массой 200-240 г. Перед началом исследования животных, отвечающих критериям включения в эксперимент, распределяли на 5 групп с учетом принципа рандомизации: контрольная и четыре опытных (I-III группы получали экстракт *R. uniflorum* в дозах 50, 100, 200 мг/кг; IV группа – препарат сравнения, экстракт *G. biloba*, в дозе 100 мг/кг). В данном эксперименте исследуемые вещества вводили внутривентрикулярно животным один раз в сутки в течение 10 дней до обучения и в дни тестирования за 30 мин до помещения их в Т-образный лабиринт. Ежедневно фиксировали следующие показатели: латентный период (время от момента посадки до выхода из стартовой камеры); время реакции (время между выходом из стартовой камеры и взятием пищи); число выполненных реакций (количество случаев, когда животное находило подкрепление); число ошибок (количество заходов в противоположный требуемому отсек), а также на 4 сутки – количество животных с выработанным рефлексом (критерием выработки рефлекса служило пять безошибочных пробежек подряд).

Результаты тестирования в Т-образном лабиринте показали, что у животных, получавших исследуемый фитоэкстракт, время выхода из стартового отсека лабиринта снижается, начиная с первого дня тестирования. Вследствие этого латентный период на 4 день исследования во II и III опытных групп

пах уменьшается в среднем в 2,5 раза, а в I опытной группе – в 5,0 раз по сравнению с таковым в контроле (Рисунок 4). Данный показатель у животных в IV опытной группе, получавших экстракт *G. biloba*, приближается к контрольному показателю (Рисунок 4). На 4 день тестирования у животных, получавших экстракт *R. uniflorum* в дозах 50-200 мг/кг, время реакции снижается соответственно на 75, 46 и 63% по сравнению с таковым у контрольных животных (Рисунок 5).

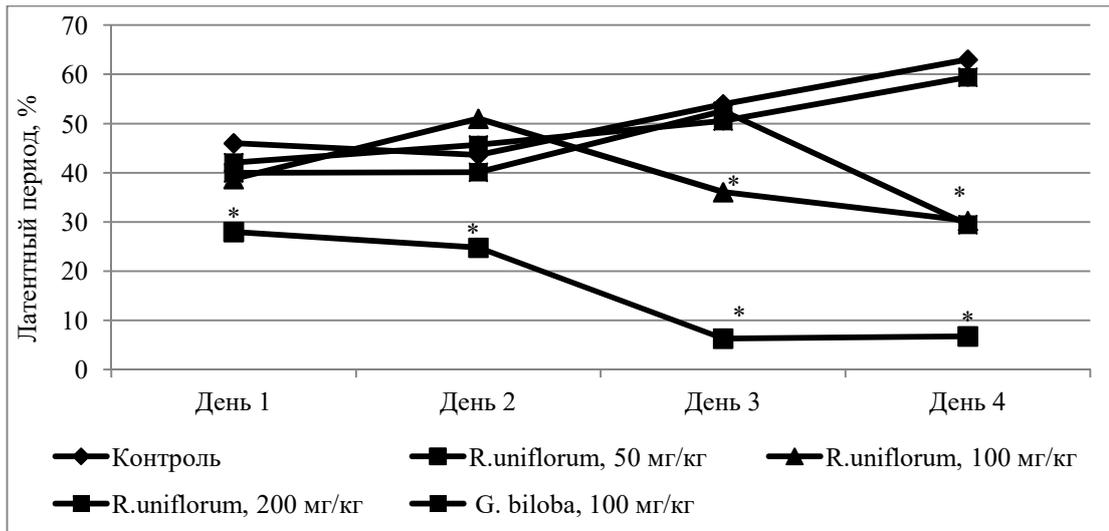


Рисунок 4. Влияние экстрактов *Rhaponticum uniflorum* и *Ginkgo biloba* на показатель латентного периода в Т-образном лабиринте у белых крыс

Примечание. Здесь и далее: \* – разница с контрольной группой статистически достоверна при  $p \leq 0,05$ .

Снижение латентного периода и времени реакции при введении экстракта *R. uniflorum* свидетельствует о более высокой адаптации животных к незнакомым условиям, что приводит к подавлению у них проявлений оборонительной мотивации и повышению исследовательской активности пищедобывательного поведения, способствует ускорению выработки условного рефлекса, а именно увеличению числа выполненных реакций и снижению количества ошибок (Рисунок 6, 7). Так, в опытных группах во все сроки обучения число выполненных реакций у животных значимо выше, чем в контроле (Рисунок 6). У белых крыс, получавших экстракт *R. uniflorum* в дозах 100 и 200 мг/кг, на 4 день тестирования данный показатель составляет в среднем

$5 \pm 0,2$  против  $2 \pm 0,2$  – в контрольной группе и  $3,1 \pm 0,4$  в группе, получавшей экстракт *G. biloba*.

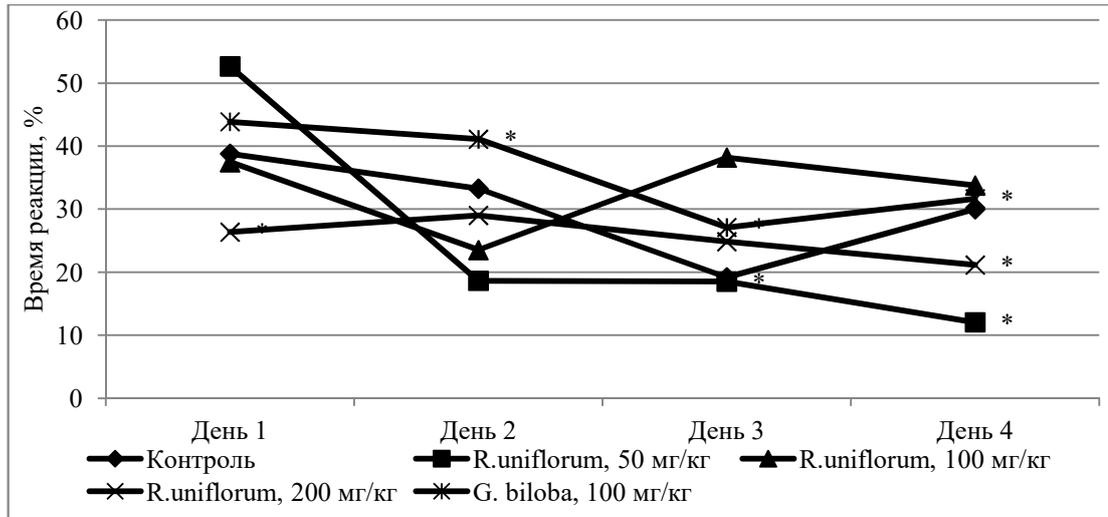


Рисунок 5. Влияние экстрактов *Rhaponticum uniflorum* и *Ginkgo biloba* на время реакции в Т-образном лабиринте у белых крыс

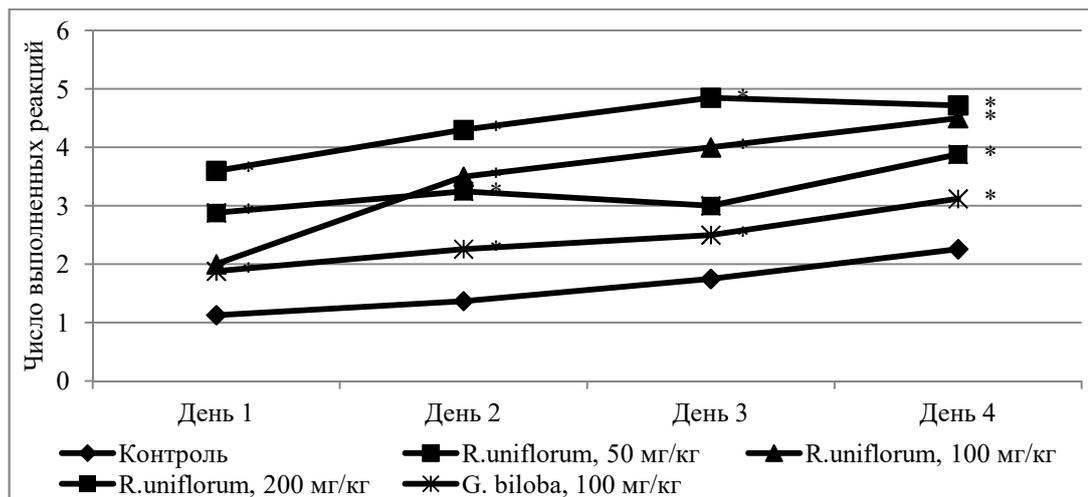


Рисунок 6. Влияние экстрактов *Rhaponticum uniflorum* и *Ginkgo biloba* на число выполненных реакций в Т-образном лабиринте у белых крыс

На 4 день обучения во II и III опытных группах критерия обучения достигли 29 и 38% животных соответственно, при этом в I опытной группе данный показатель составляет 71%, а в контрольной группе ни у одного животного не выработался условный рефлекс (Рисунок 8).

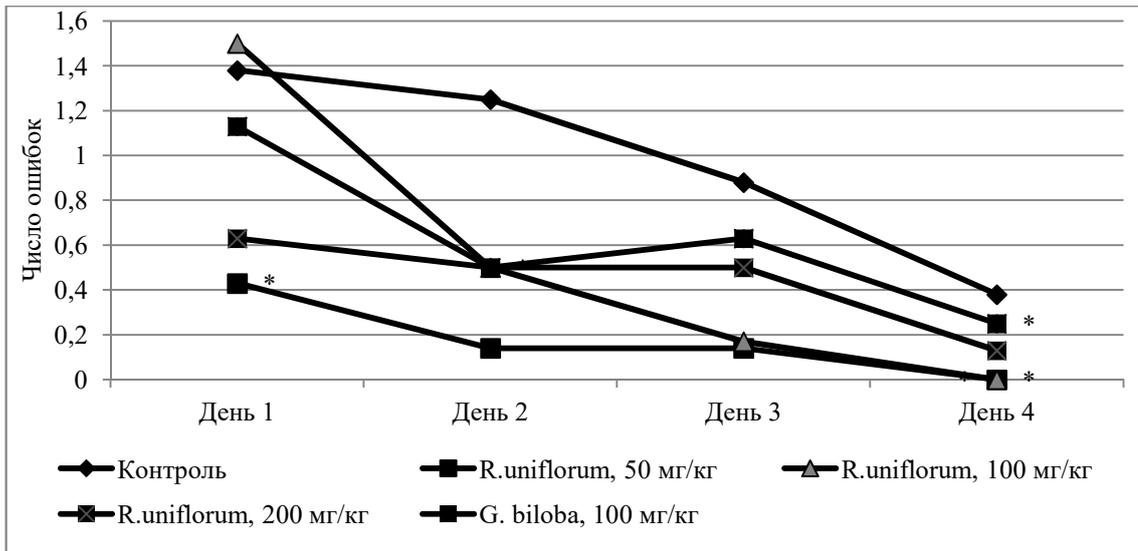


Рисунок 7. Влияние экстрактов *Rhaponticum uniflorum* и *Ginkgo biloba* на число ошибок в Т-образном лабиринте у белых крыс

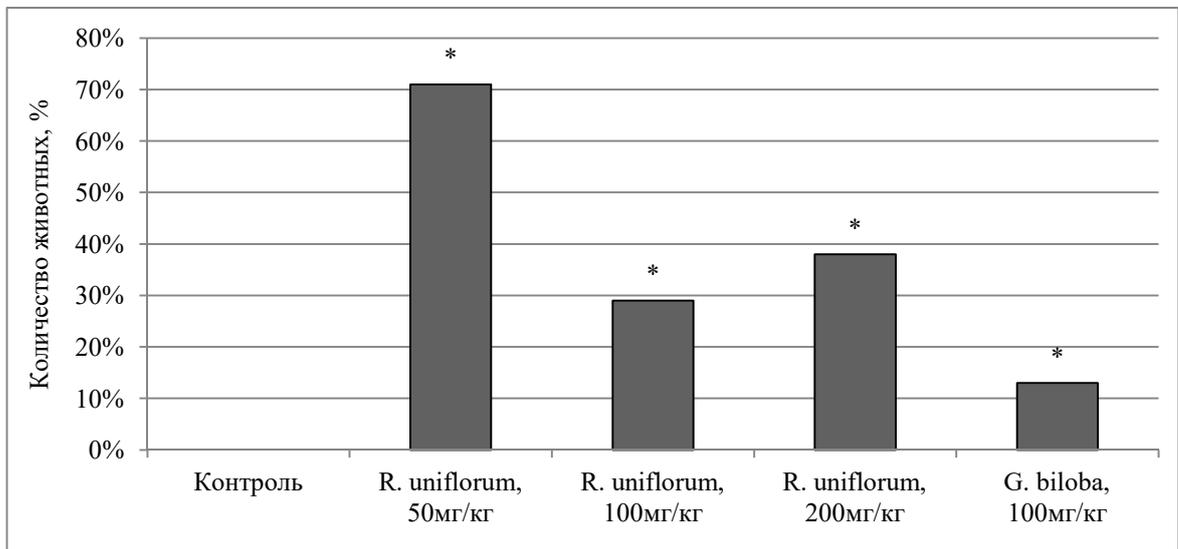


Рисунок 8. Влияние экстрактов *Rhaponticum uniflorum* и *Ginkgo biloba* на количество животных с выработанным условным рефлексом в Т-образном лабиринте (4 день обучения)

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что применение экстракта сухого *R. uniflorum* снижает у животных уровень эмоциональности и тревоги, способствует их более быстрой адаптации к новым условиям и ускорению выработки условного рефлекса с положительным подкреплением.

### 3.5 Влияние экстракта сухого *Rhaponticum uniflorum* на поведение белых крыс в тесте «гипофагия»

Исследования выполнены на 80 белых крысах линии *Wistar* обоего пола с исходной массой 200-240 г. Перед началом исследования животных, отвечающих критериям включения в эксперимент, распределяли на 5 групп с учетом принципа рандомизации: контрольная и четыре опытных. Животные I-III опытных групп получали экстракт *R. uniflorum* в дозах 50, 100 и 200 мг/кг соответственно, IV опытной группы – экстракт *G. biloba* в дозе 100 мг/кг (препарат сравнения), контрольной группы – воду дистиллированную в объеме 10 мл/кг. Исследуемые вещества вводили (*per os*) животным опытных групп один раз в сутки в течение 10 дней; последнее введение осуществляли за 30 мин до тестирования. Противотревожное действие экстракта *R. uniflorum* оценивали в тесте «гипофагия» (Воронина и др., 2017). В течение 5 минут фиксировали следующие показатели: латентный период движения в установке; время начала приёма пищи, количество животных, принимавших пищу, и масса съеденной пищи.

Установлено, что у животных, получавших экстракт *R. uniflorum* в диапазоне доз 50-200 мг/кг, адаптация к незнакомым окружающим условиям в тесте «гипофагия» происходит быстрее, чем у животных контрольной группы (Рисунок 9). Так, в опытных группах 63-88% животных принимали пищу в незнакомых условиях, тогда как в контрольной группе только 38%. Количество пищи, принятое одним животным I – III опытных групп, было в 1,7-2,3 раза выше такового в контроле. При этом показатели латентного периода и начала приема пищи не имели достоверных различий у животных контрольной и опытных групп (Рисунок 10).

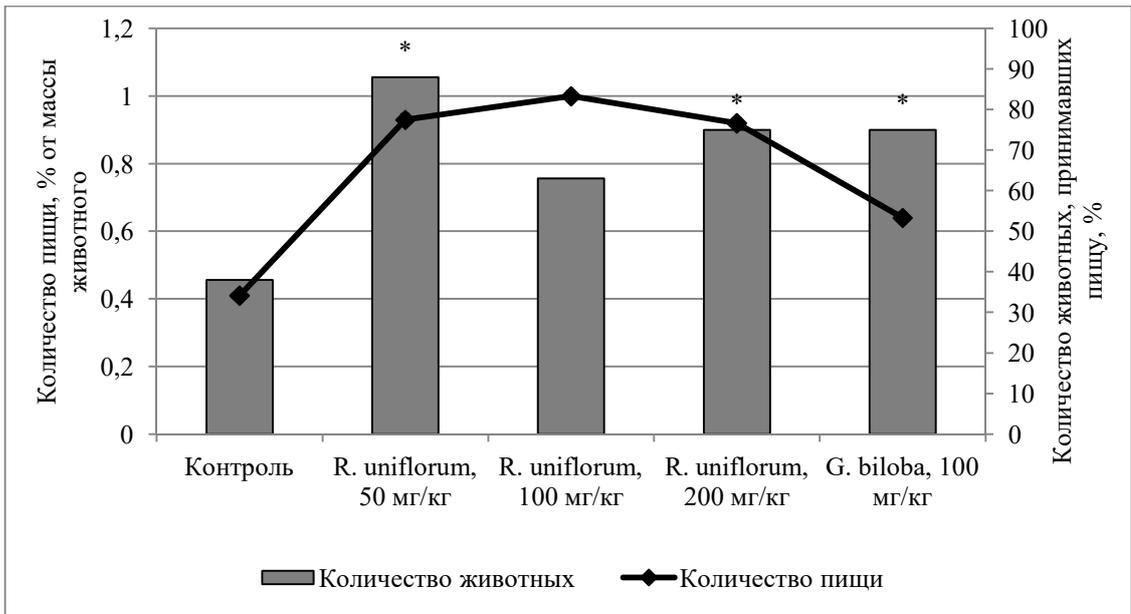


Рисунок 9. Влияние экстрактов *Rhaponticum uniflorum* и *Ginkgo biloba* на количество животных, принимавших пищу, и объем принятой пищи в тесте «гипофагия»

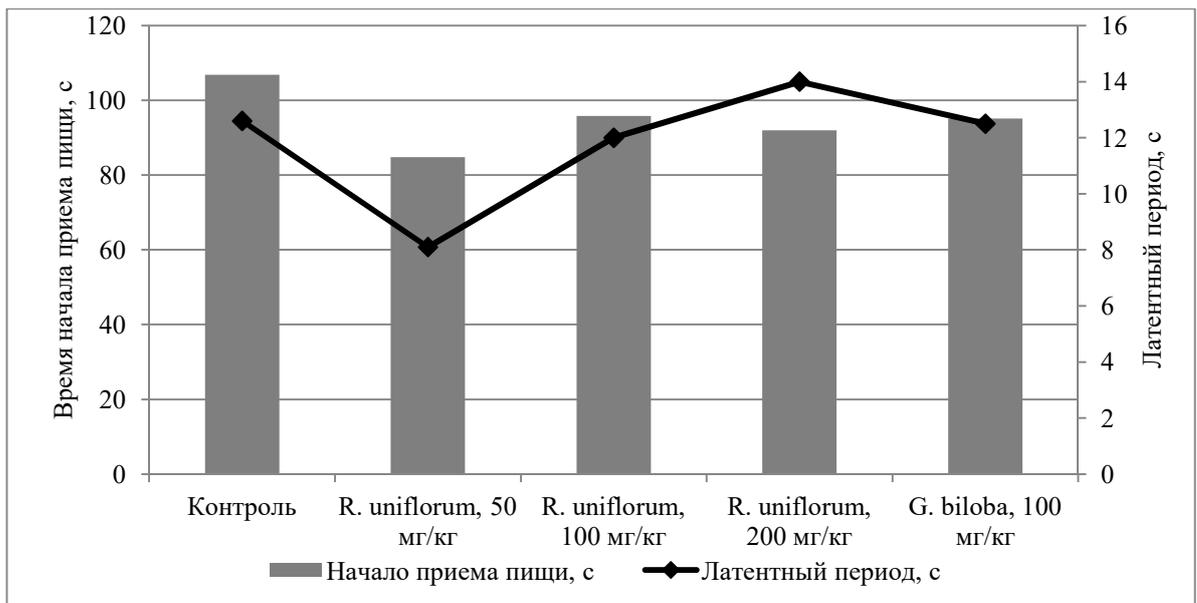


Рисунок 10. Влияние экстрактов *Rhaponticum uniflorum* и *Ginkgo biloba* на латентный период и время начала приема пищи животными в тесте «гипофагия»

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что экстракт *R. uniflorum* в диапазоне доз 50-200 мг/кг обладает противотревожным действием, улучшая адаптацию животных к незнакомым условиям и увеличивая объем съеденной пищи в тесте «гипофагия».

### 3.6 Влияние экстракта сухого *Rhaponticum uniflorum* на поведение белых крыс в тесте *Vogel*

Исследования выполнены на 90 белых крысах линии *Wistar* обоего пола массой 200-240 гр. В первой серии экспериментов животные были разделены на 5 групп с учетом принципа рандомизации: контрольная и четыре опытных. Животные I-III опытных групп получали экстракт *R. uniflorum* в дозах 50, 100 и 200 мг/кг соответственно, IV опытной группы – экстракт *G. biloba* в дозе 100 мг/кг (препарат сравнения), контрольной группы – воду дистиллированную в объеме 10 мл/кг. Исследуемые вещества вводили (*per os*) животным опытных групп один раз в сутки в течение 10 дней; последнее введение осуществляли за 30 мин до тестирования в тесте «конфликтная ситуация по *Vogel*». Во второй серии экспериментов исследуемый экстракт в дозе 100 мг/кг вводили (*per os* в течение 10 дней до проведения эксперимента, последнее введение осуществляли за 30 минут до использования анксиогенных веществ – пикротоксина (*Sigma Aldrich, USA*) или бикикуллина (*Sigma Aldrich, USA*) в дозе 1 мг/кг. В данных экспериментах в течение 5 минут фиксировали число наказуемых взятий воды.

Результаты исследований, представленные на рисунке 11, свидетельствуют, что 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 в среднем в 1,9 раза ( $p \leq 0,05$ ) относительно контроля. Применение экстракта *R. uniflorum* в дозе 50 мг/кг и экстракта *G. biloba* повышает данный показатель относительно контроля в 1,5 раза.

Результаты исследований, представленные на рисунке 12, свидетельствуют, что введение животным пикротоксина и бикикуллина вызывает снижение числа наказуемых взятий воды в 2,4 и 3,4 раза соответственно по сравнению с показателем у животных интактной группы. Введение животным экстракта *R. uniflorum* способствует ограничению анксиогенного эффекта пик-

ротоксина и бикукуллина. Так, у животных I и II опытных групп количества взятий воды в условиях наказуемого поведения выше в 2,1 и 2,8 раза соответственно показателей контрольных животных.

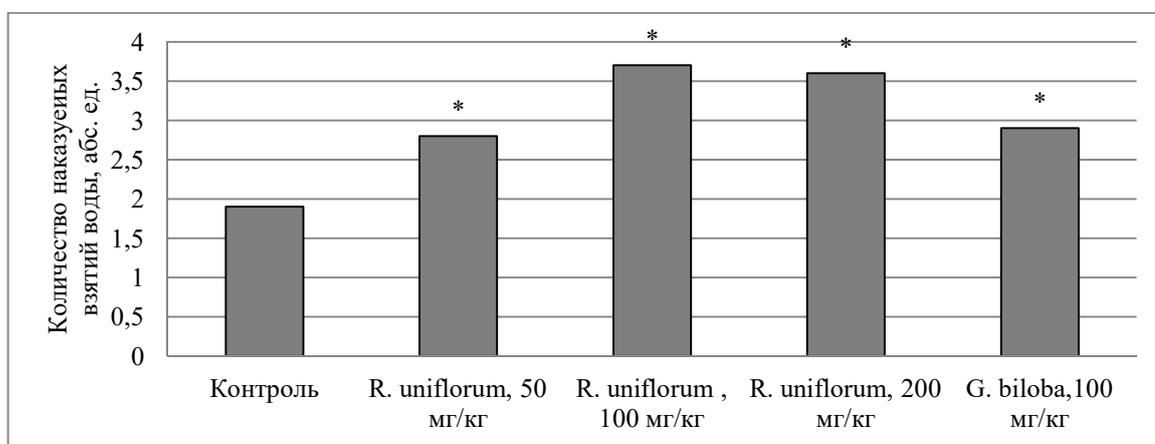


Рисунок 11. Влияние экстрактов *Rhaponticum uniflorum* и *Ginkgo biloba* на поведение белых крыс в тесте *Vogel*

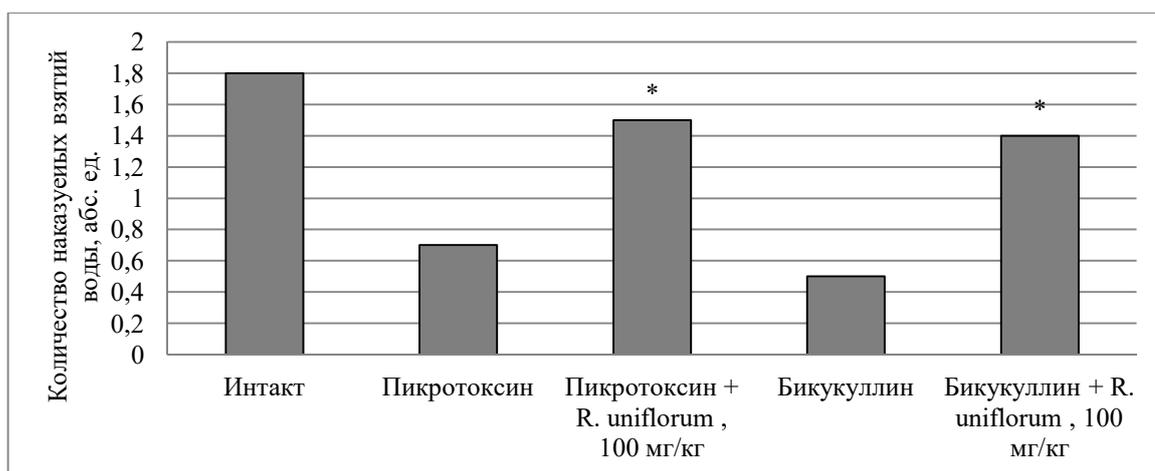


Рисунок 12. Влияние экстракта *Rhaponticum uniflorum* на поведение животных в тесте «конфликтная ситуация по *Vogel*» на фоне анксиогенного действия пикротоксина и бикукуллина

Таким образом, экстракт сухой *R. uniflorum* в дозах 50 - 200 мг/кг, обладает противотревожным действием, способствуя увеличению количества взятий воды животными в условиях наказуемого поведения в тесте *Vogel*. Анксиолитическое действие исследуемого экстракта обусловлено его стимулирующим влиянием на ГАМК-ергическую систему, за счет ингибирования действия блокатора хлорного канала – пикротоксина и блокатора ГАМК-рецептора – бикукуллина.

### 3.7 Влияние экстракта сухого *Rhaponticum uniflorum* на степень агрессии белых крыс

Исследования выполнены на белых крысах линии *Wistar* обоего пола массой 200-240 г. Перед началом исследования животных, отвечающих критериям включения в эксперимент, распределяли на 4 группы: контрольная и три опытных. Животные I-III опытных групп получали экстракт *R. uniflorum* в дозах 50, 100 и 200 мг/кг соответственно. Исследуемое средство вводили (*per os*) животным опытных групп один раз в сутки в течение 10 дней; последнее введение осуществляли за 30 мин до тестирования. Животные контрольной группы получали воду дистиллированную в объеме 10 мл/кг по аналогичной схеме. Агрессивное поведение у животных вызывали электролевым раздражением (Руководство..., 2012). Регистрировали порог возникновения агрессивной реакции.

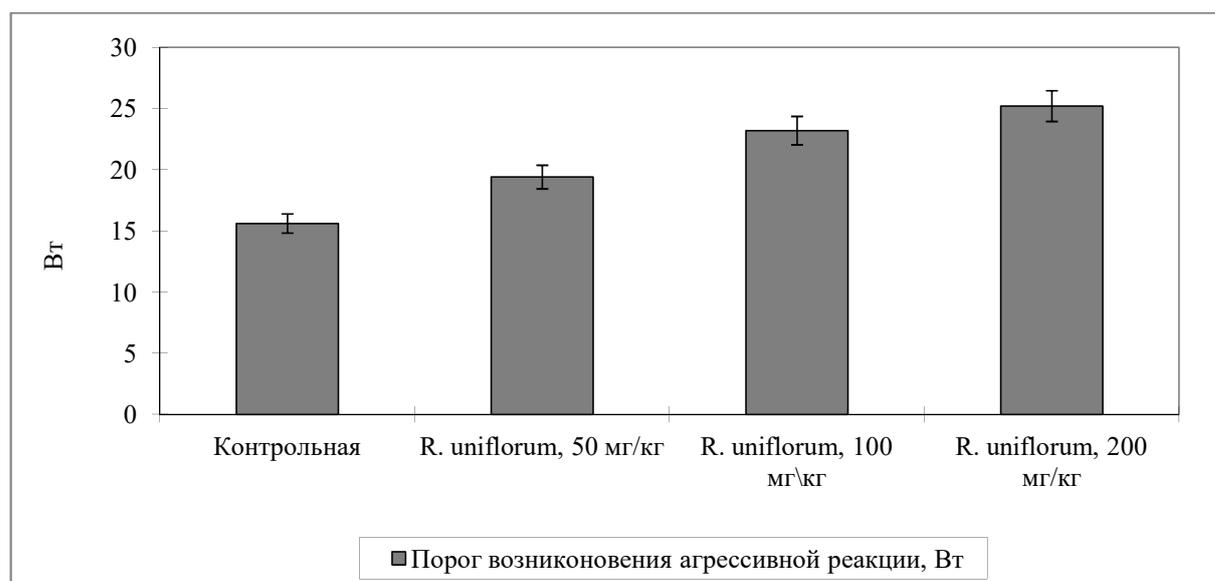


Рисунок 13. Влияние экстракта *Rhaponticum uniflorum* на агрессивное поведение белых крыс

При исследовании антиагрессивного действия экстракта *R. uniflorum* установлено, что на фоне введения фитоэкстракта в дозе 50 мг/кг порог возникновения агрессии повышается на 30% относительно контрольного показателя. Применение экстракта *R. uniflorum* в дозе 100 мг/кг увеличивает дан-

ный показатель на 49%, использование данного экстракта в дозе 200 мг/кг на 60% по сравнению с данными у контрольных животных (Рисунок 13).

Таким образом, экстракт сухой *R. uniflorum* в дозах 100-200 мг/кг оказывает более выраженное антиагрессивное влияние.

### 3.8 Исследование антидепрессивного действия экстракта сухого *Rhaponticum uniflorum* в тесте «поведенческое отчаяние по Porsolt»

Эксперименты проводили на белых крысах-самцах линии *Wistar* массой 200-240 г. Животных распределяли на 4 группы: контрольная и три опытных. Животные I-III опытных групп получали экстракт *R. uniflorum* в дозах 50, 100 и 200 мг/кг соответственно. Исследуемый экстракт вводили животным в течение 10 дней до тестирования и далее в течение 5 дней за 30 минут до тестирования (Руководство..., 2012). В течение 6 минут регистрировали латентный период (время до первой иммобилизации животных) и суммарное время иммобилизации животных.

Установлено, что введение крысам экстракта *R. uniflorum* в дозах 100 и 200 мг/кг увеличивает латентный период на 34 и 31% соответственно и снижает время иммобилизации животных в среднем на 27% по сравнению с показателями животных контрольной группы (Таблица 1). Применение исследуемого экстракта в дозе 50 мг/кг не оказывает значимого влияния на поведение животных в данном тесте.

Таблица 1. Влияние экстракта *Rhaponticum uniflorum* на поведение белых крыс в тесте «поведенческого отчаяния по Porsolt»; Me (Q1; Q3)

Группа животных	Латентный период, с	Время иммобильности, с
Контрольная (H <sub>2</sub> O), n=10	49 (37,5; 59)	102,5 (78; 116)
Опытная I (экстракт <i>R. uniflorum</i> , 50 мг/кг), n=10	58,0 (23,5; 97)	91,5 (76,5; 101)
Опытная II (экстракт <i>R. uniflorum</i> , 100 мг/кг), n=10	65,5* (58,5; 113)	76* (54; 100,5)
Опытная III (экстракт <i>R. uniflorum</i> , 200 мг/кг), n=10	61 (35,5; 81)	73* (50; 97)

Таким образом, экстракт сухой *R. uniflorum* в дозах 100 и 200 мг/кг уменьшает время иммобилизации в тесте «поведенческое отчаяние по *Porsolt*», что свидетельствует об антидепрессивном действии.

### 3.9 Исследование антидепрессивного действия экстракта сухого *Rhaponticum uniflorum* в тесте «поведенческого отчаяния по *Steru*»

Эксперименты проводили на 36 мышах-самцах линии *F1 (СВАхС57Bl/6)* массой 18-20 г. На фоне введения цитостатика циклофосфамида оценивали антидепрессивное действие экстракта сухого *R. uniflorum* в дозе 100 мг/кг. Экстракт вводили животным 1 раз в сутки внутривентрикулярно в течение 14 дней на фоне введения циклофосфамида. На 14 сутки через 1 час после последнего введения исследуемого средства проводили оценку их антидепрессивного действия в тесте «поведенческого отчаяния по *Steru*» (Руководство..., 2012). В течение 6 мин регистрировали латентный период и суммарное время иммобилизации.

Результаты, представленные в таблице 2, показывают, что на фоне введения циклофосфамида у животных развивается депрессивное состояние. Так, в тесте «поведенческого отчаяния по *Steru*» у животных контрольной группы латентный период снижается на 46%, а суммарное время иммобильности мышей увеличивается на 41% по сравнению с аналогичными показателями у животных интактной группы.

Таблица 2. Влияние экстракта *Rhaponticum uniflorum* на поведенческие реакции мышей в тесте «поведенческого отчаяния по *Steru*»; Me (Q1; Q3)

Группа животных	Латентный период, с	Время иммобильности, с
Интактная (H <sub>2</sub> O), n=12	31,5 (21; 37,5)	94,5 (79,5;103)
Контрольная (циклофосфамид + H <sub>2</sub> O), n=12	17 (12,5; 30)	133 (122,5; 175)
Опытная (циклофосфамид + экстракт <i>R. uniflorum</i> ), n=12	29,5*(23; 40)	64*(43; 76)

Применение экстракта *R. uniflorum* в дозе 100 мг/кг повышает у животных латентный период на 74%, а также снижает суммарное время иммобильности на 52 % в тесте «поведенческого отчаяния» по сравнению с данными у мышей контрольной группы.

Таким образом, экстракт *R. uniflorum* в дозе 100 мг/кг оказывает анти-депрессивное действие в тесте «поведенческого отчаяния по *Steru*», снижая суммарное время иммобильности животных.

### 3.10 Влияние экстракта сухого *Rhaponticum uniflorum* на продолжительность наркотического сна

Эксперименты проводили на белых крысах-самцах линии *Wistar* массой 200-240 г. Животных распределяли на 4 группы: контрольная и три опытных. Животные I-III опытных групп получали экстракт *R. uniflorum* в дозах 100, 200 и 300 мг/кг соответственно в течение 10 дней, последний раз за 30 минут до введения тиопентала натрия в дозе 40 мг/кг. Регистрировали время засыпания и продолжительность сна (Рисунок 14).

Как следует из данных, представленных на рисунке 14, введение животным исследуемого экстракта только в дозе 300 мг/кг сокращает латентный период на 22 % и увеличивает длительность наркотического сна на 28% по сравнению с таковыми показателями у животных контрольной группы.

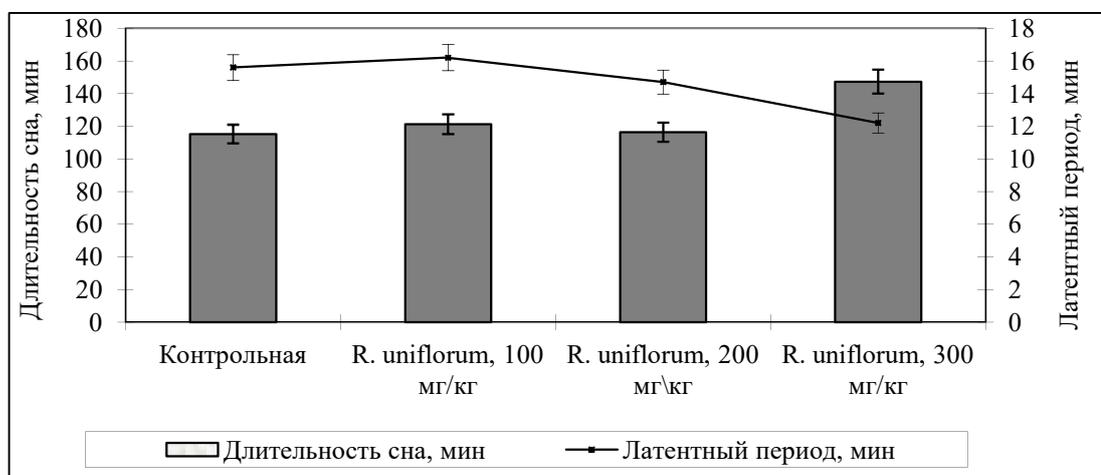


Рисунок 14. Влияние экстракта *Rhaponticum uniflorum* на продолжительность наркотического сна, индуцированного введением тиопентала натрия

Таким образом, экстракт *Rhaponticum uniflorum* в дозе 300 мг/кг вызывает пролонгирование снотворного эффекта тиопентала натрия.

### 3.11 Исследование миорелаксантного действия экстракта сухого *Rhaponticum uniflorum*

Исследования проведены на белых крысах линии *Wistar*. Экстракт сухой *R. uniflorum* в дозах 100, 200 и 300 мг/кг вводили *per os* животным опытных групп в течение 10 дней до проведения экспериментов. Животные контрольной группы получали воду дистиллированную по аналогичной схеме. Миорелаксантное действие оценивали в тестах «горизонтальная перекладина» и «вращающийся горизонтальный стержень» (Руководство..., 2012).

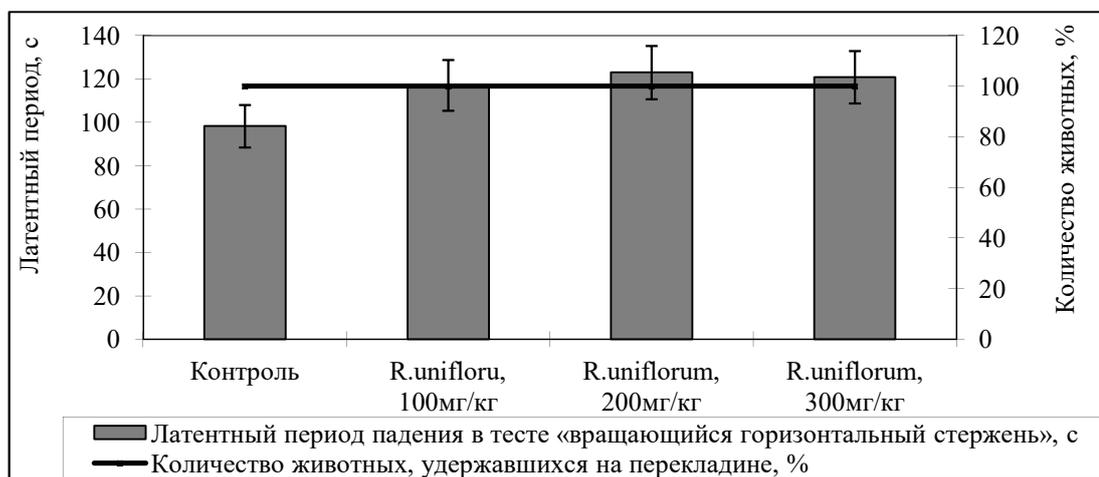


Рисунок 15. Влияние экстракта *Rhaponticum uniflorum* на поведение белых крыс в тестах «горизонтальная перекладина» и «вращающийся горизонтальный стержень»

Результаты исследований показали, что экстракт *R. uniflorum* во всех исследуемых дозах не оказывает миорелаксантного действия (Рисунок 15): 100% животных контрольной и опытных групп удержались на перекладине, а латентный период падения в тесте «вращающийся горизонтальный стержень» в среднем выше на 19-25% такового у контрольных животных.

Таким образом, экстракт *R. uniflorum* не оказывает миорелаксантного действия.

## ГЛАВА 4 НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭКСТРАКТА СУХОГО *RHAPONTICUM UNIFLORUM*

### 4.1 Нейропротективное действие экстракта сухого *Rhaponticum uniflorum* при гипоксических состояниях

#### 4.1.1 Исследование влияния экстракта сухого *Rhaponticum uniflorum* на процессы обучения и памяти у белых крыс при острой гиперкапнической гипоксии

Исследования выполнены на 72 белых крысах *Wistar* массой 200-240 г. Животные были разделены на 6 групп: интактная, контрольная и четыре опытных. Животным I-III опытных групп внутрижелудочно вводили водный раствор экстракта *R. uniflorum* в дозах 50, 100 и 200 мг/кг, IV опытной группы – деалкоголизированный экстракт левзеи жидкий в дозе 10 мл/кг. Животные интактной и контрольной групп получали воду дистиллированную в эквивалентном объеме. Введение животным исследуемого объекта осуществляли в течение 14 дней, последнее введение – за час до обучения животных в тесте УРПИ (Руководство..., 2012). После обучения у животных контрольной и опытных групп вызывали гиперкапническую гипоксию. Сохранность выработанного условного рефлекса проверяли через 1 час, 24 и 72 часа после гипоксического воздействия.

Результаты, представленные в таблице 3, свидетельствуют, что у животных контрольной группы на фоне гипоксии УРПИ формируется у 58% животных и сохраняется через 24 и 72 часа у 42 и 25% животных, тогда как в интактной группе – у 83, 67 и 58% животных соответственно срокам наблюдения. Латентный период у контрольных животных через 1, 24 и 72 часа снижается на 28, 30 и 51% соответственно по сравнению с таковым у интактных животных (Таблица 4). Полученные данные свидетельствуют о том, что гипоксическое состояние приводит к нарушению процессов ввода, переработки и хранения информации.

Таблица 3. Влияние экстракта *Rhaponticum uniflorum* и левзеи экстракта жидкого на количество животных с выработанным условным рефлексом пассивного избегания на фоне острой гипоксии

Группы животных	Количество животных, с сохранившимся условным рефлексом / общее количество в группе		
	1 час	24 часа	72 часа
Интактная (H <sub>2</sub> O)	10/12	8/12	7/12
Контрольная (гипоксия + H <sub>2</sub> O)	7/12	5/12	3/12*
Опытная I (гипоксия + экстракт <i>R. uniflorum</i> , 50 мг/кг)	9/12	6/12	6/12
Опытная II (гипоксия + экстракт <i>R. uniflorum</i> , 100 мг/кг)	12/12*	10/12*	8/12*
Опытная III (гипоксия + экстракт <i>R. uniflorum</i> , 200 мг/кг)	11/12*	10/12*	7/12*
Опытная VII (гипоксия + левзеи экстракт жидкий, 10 мл/кг)	9/12	7/12	6/12

Примечание. Здесь и далее: \* – различия статистически значимы при  $p \leq 0,05$  между данными контрольной и опытной групп.

Курсовое введение животным экстракта сухого *R. uniflorum* способствует нормализации когнитивных функций на фоне гипоксического состояния. У животных, получавших экстракт *R. uniflorum* в дозе 50 мг/кг и препарат сравнения, УРПИ сформировался у 75% и сохранился на 3 сутки – у 50% животных. Латентный период у животных I опытной группы увеличивается по сравнению с таковым у контрольных животных на 34, 31 и 56%, у животных IV опытной группы – на 18, 26 и 58% соответственно срокам наблюдения. В опытной группе, получавшей экстракт *R. uniflorum* в дозе 200 мг/кг, через 1 час УРПИ формируется у 92%, на 3 сутки – у 58% животных. Латентный период в данной опытной группе через 24 часа выше на 43%; на 3 сутки – в 1,8 раза такового 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 во II опытной группе и сохраняется у 83 и 67% животных соответственно через 24 и 72 часа. Латентный период у животных данной опытной группы через 1 час и 24 часа

возрастает в среднем на 52%, через 72 часа – в 2,2 раза относительно контрольного показателя.

Таблица 4. Влияние экстракта *Rhaponticum uniflorum* и левзеи экстракта жидкого на длительность латентного периода в тесте «условный рефлекс пассивного избегания» на фоне острой гипоксии

Группы животных	Латентный период, с		
	1 час	24 часа	72 часа
Интактная (Н <sub>2</sub> О), n=12	163,3±10,5	141,7±19,32	124,2±14,62
Контрольная (гипоксия+ Н <sub>2</sub> О), n=12	117,9±23,37	99,2±26,75	61,4±22,41
Опытная I (гипоксия + экстракт <i>R. uniflorum</i> , 50 мг/кг), n=12	157,5±17,86	130,0±18,19	95,8±28,03
Опытная II (гипоксия + экстракт <i>R. uniflorum</i> , 100 мг/кг), n=12	180,0±0,00*	149,6±18,22	133,6±21,90*
Опытная III (гипоксия + экстракт <i>R. uniflorum</i> , 200 мг/кг), n=12	167,7±9,24	153,3±16,8	125,8±23,88*
Опытная VII (гипоксия + экстракт левзеи жидкий, 10 мл/кг), n=12	139,6±22,91	124,6±24,44	97,2±31,03

Примечание. Здесь и далее: n – количество животных в группе.

Таким образом, 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 латентный период захождения животных в темный отсек установки.

#### 4.1.2 Морфофункциональная оценка нейропротективного действия экстракта сухого *Rhaponticum uniflorum* при гипоксии/реоксигенации

Исследования выполнены на 58 белых крысах линии *Wistar* массой 200-240 г. Перед началом исследования животных, соответствующих критериям для проведения эксперимента, разделяли на 4 группы с учетом принципа рандомизации: контрольная, интактная и две опытных. Животным I опытной группы внутривенно вводили экстракт *R. uniflorum* в дозе 100 мг/кг,

II опытной группы – препарат сравнения экстракт *G. biloba* в аналогичной дозе 1 раз в сутки в течение 14 дней. Крысы интактной и контрольной групп получали воду дистиллированную в эквивалентном объёме по аналогичной схеме. На 14 сутки животных контрольной и опытных групп подвергали 30-минутной гипобарической гипоксии (Березовский и др., 1985). После трехчасовой реоксигенации животных декапитировали для проведения биохимических и морфологических исследований головного мозга. Для оценки энергетической активности клеток головного мозга измеряли содержание АТФ (Методы..., 1982), активность I и II комплексов дыхательной цепи митохондрий (Spinazzi et al., 2012; Pollard et al., 2016). Влияние исследуемого средства на процессы гликолиза в головном мозге оценивали по концентрации лактата и пирувата (Методы..., 1982), процессы ПОЛ – по содержанию МДА (Камышников, 2009). О состоянии эндогенной антиоксидантной системы судили по активности ферментов – каталазы (Королюк, 1988), GR и GPx (Pinto, Bartley, 1969) в гомогенате головного мозга. Количественное содержание белка определяли по методу Брэдфорда. На гистологических препаратах, окрашенных крезилвиолетом по Нисслию, определяли процентное содержание нейронов во II–V слоях коры больших полушарий, которые дифференцировали на четыре категории – нормохромные, резко гипохромные, резко гиперхромные (пикнотические) и «клетки-тени».

В ходе биохимических исследований головного мозга выявлено, что гипоксия/реоксигенация способствует нарушению функции дыхательной цепи, что выражается в снижении специфической активности комплексов I и II в митохондриях головного мозга белых крыс (Рисунок 17). Так, активность комплексов I и II в митохондриях контрольных животных ниже в 1,9 и 1,7 раза соответственно таковых у интактных животных.

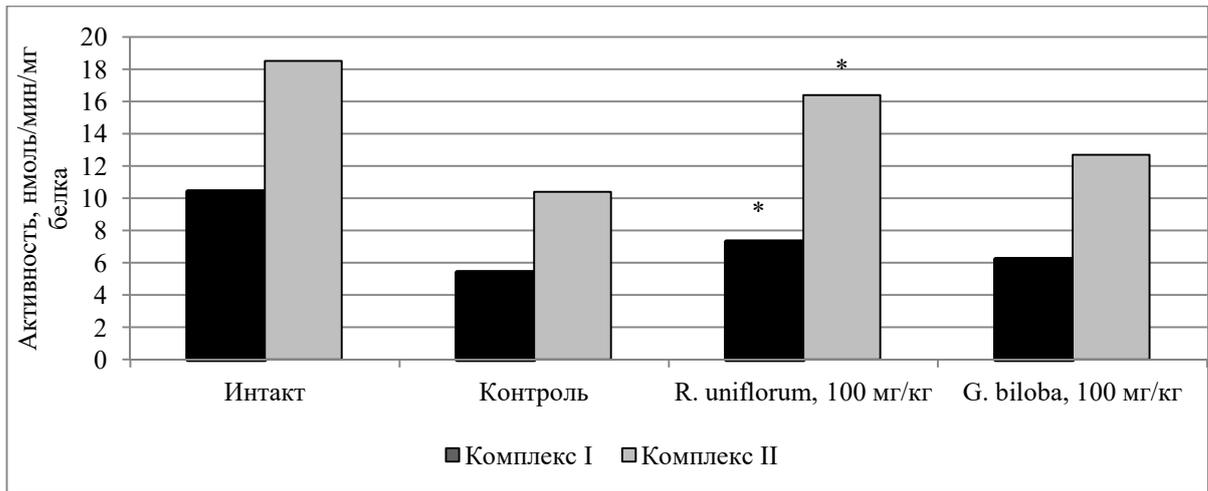


Рисунок 17. Влияние экстрактов *Rhaponticum uniflorum* и *Ginkgo biloba* на активность комплексов I и II в митохондриях головного мозга белых крыс при гипоксии /реоксигенации

Данные, представленные на рисунке 18, свидетельствуют о том, что в гомогенате головного мозга контрольных животных значительно накапливается лактат (в 4,5 раза выше интактного показателя), вследствие чего, соотношение лактат/пируват составляет 1:28, против 1:8 в интактной группе животных. Перечисленные биохимические изменения сопровождаются трехкратным снижением содержания АТФ в гомогенате головного мозга по сравнению с аналогичным показателем у животных интактной группы, что указывает на развивающийся энергодефицит в исследуемом органе (Рисунок 19).

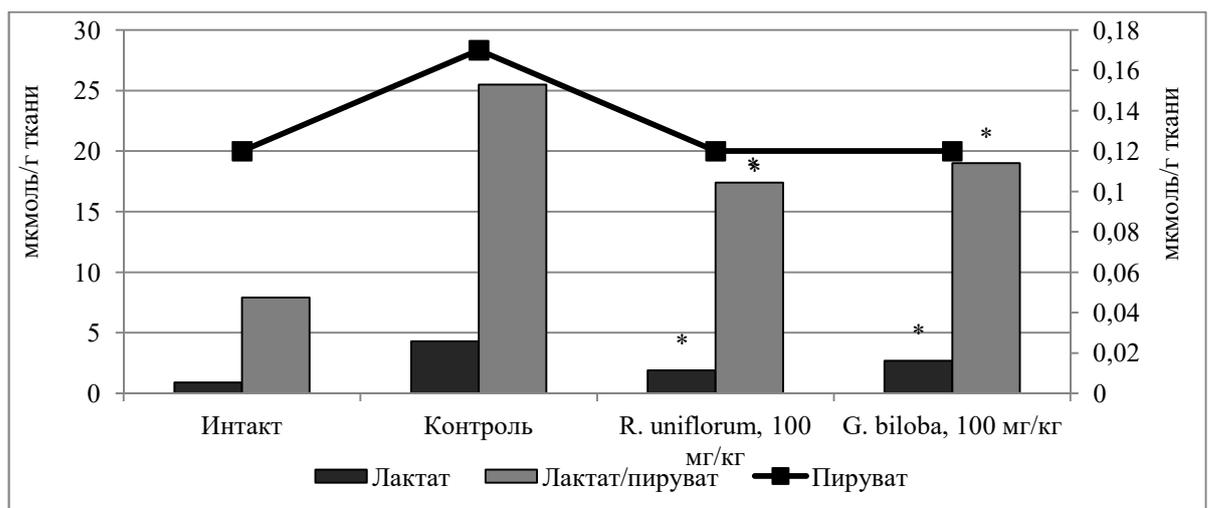


Рисунок 18. Влияние экстрактов *Rhaponticum uniflorum* и *Ginkgo biloba* на процессы гликолиза в головном мозге белых крыс при гипоксии /реоксигенации

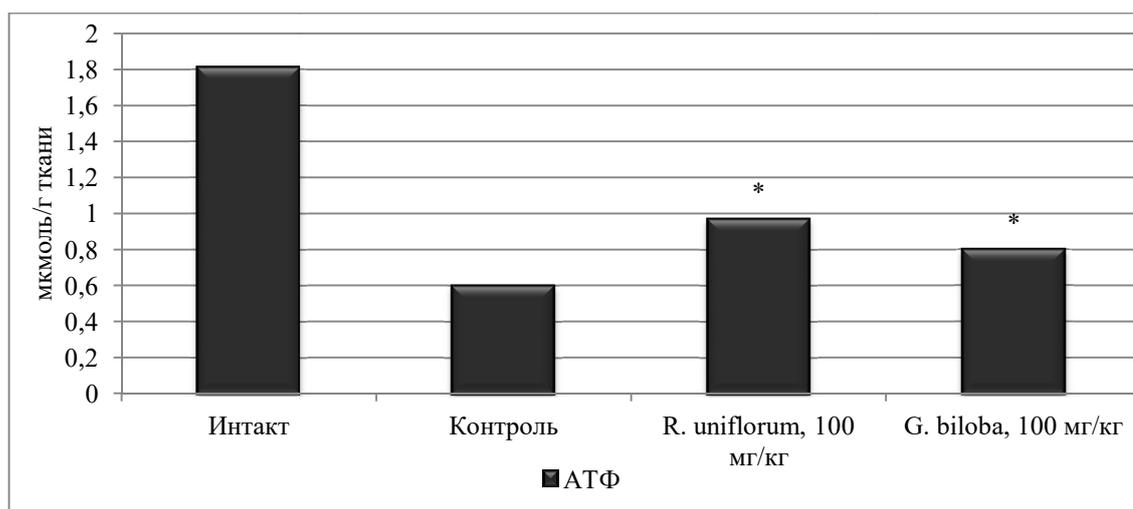


Рисунок 19. Влияние экстрактов *Rhaponticum uniflorum* и *Ginkgo biloba* на содержание АТФ в головном мозге белых крыс при гипоксии /реоксигенации

Таким образом, нарушения в функционировании цепи переноса электронов дыхательной цепи митохондрий головного мозга на фоне гипоксии/реоксигенации коррелируют с преобладанием анаэробного гликолиза и угнетением реакций цикла Кребса, что обусловлено активацией прооксидантных процессов, увеличением синтеза активных форм кислорода, инициирующих окисление биомакромолекул и угнетающих активность эндогенной антиоксидантной системы. Так, в контрольной группе животных наблюдается повышение содержания МДА в 2,7 раза, снижение активности каталазы на 27% по сравнению с таковыми у интактных животных (Рисунок 20). Наряду с этим отмечается нарушение в функционировании глутатионового звена: активность GR и GPx снижается на 42% и 56% соответственно по отношению к интактным показателям. Полученные данные согласуются с результатами S. Igarrazaval и соавт. (2017), показавших, что острая гипобарическая гипоксия активирует процессы ПОЛ и угнетает активность антиоксидантной системы организма.

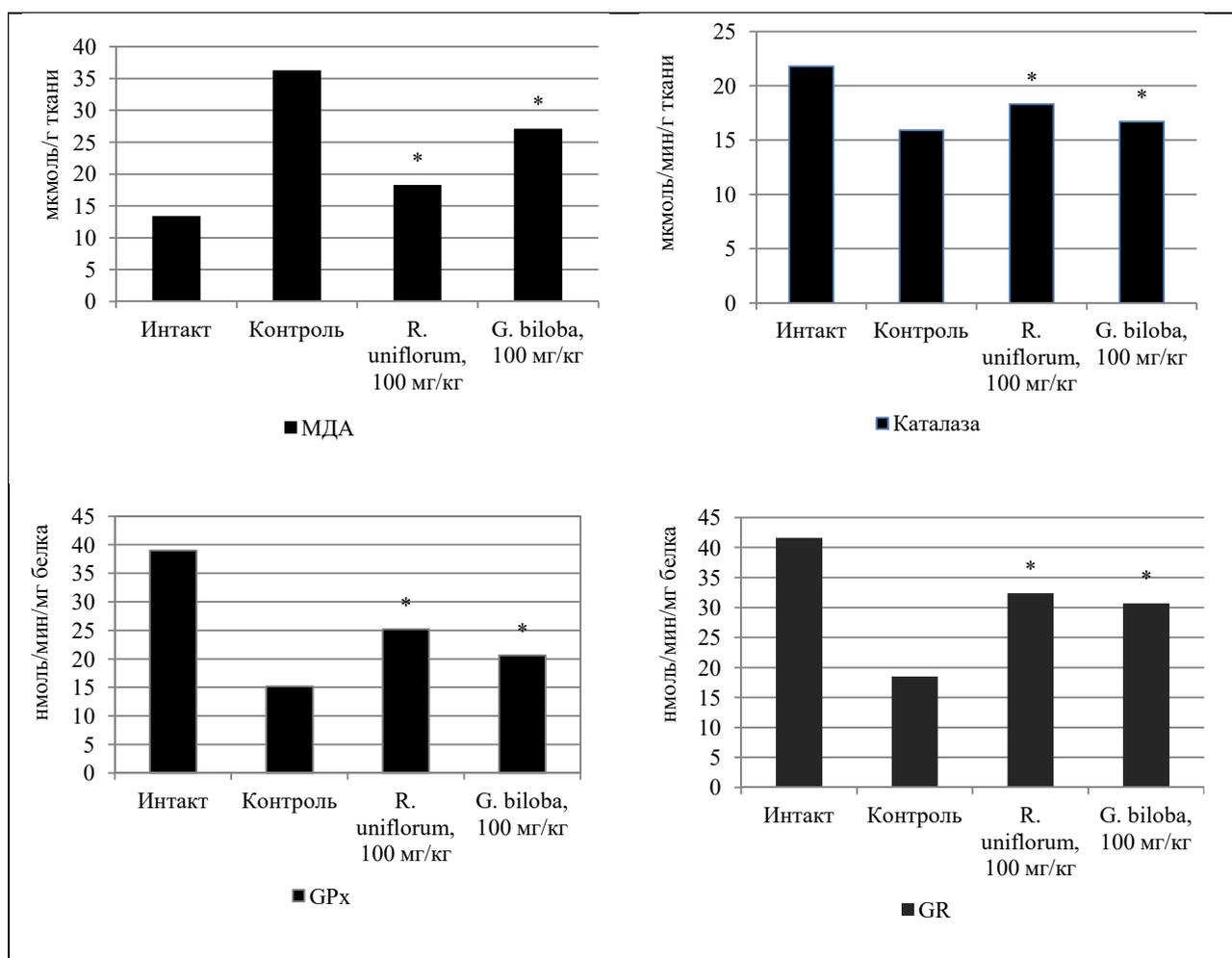


Рисунок 20. Влияние экстрактов *Rhaponticum uniflorum* и *Ginkgo biloba* на состояние про- и антиоксидантных систем головного мозга белых крыс при гипоксии /реоксигенации

У животных, получавших исследуемый экстракт, наблюдаются менее выраженные нарушения окислительно-восстановительных реакций в головном мозге, чем в контрольной группе (Рисунок 17): активность NADH-дегидрогеназного комплекса выше на 35%, активность сукцинатдегидрогеназного комплекса – на 50% соответственно. У животных, получавших препарат сравнения, данные показатели увеличиваются относительно контрольных на 15 и 17% соответственно. Введение исследуемого экстракта способствует нормализации гликолитических процессов при гипоксии/реоксигенации, что выражается в уменьшении интенсивности анаэробного ресинтеза АТФ (Рисунок 18). Так, в гомогенате головного мозга животных I опытной группы содержание пирувата повышается на 29%, концентрация

лактата уменьшается на 55%, и, как следствие, соотношения лактат/пируват меньше на 32% по сравнению с таковыми показателями у контрольных животных. На фоне восстановления окислительно-восстановительных реакций содержание АТФ в гомогенате головного мозга у животных I и II опытных групп увеличивается относительно контрольного показателя на 62 и 33% соответственно (Рисунок 19).

Применение исследуемого экстракта ингибирует процессы ПОЛ, повышая активность ферментов эндогенной антиоксидантной системы в головном мозге белых крыс (Рисунок 20). В частности, на это указывает выраженное снижение концентрации МДА (в 2,0 раза), увеличение активности каталазы (на 19%), GPx (на 67 %) и GR (в 1,8 раза) в гомогенате головного мозга животных I опытной группы по сравнению с данными у контрольных животных.

Результаты патоморфологических исследований показали, что на фоне гипоксии/реоксигенации в коре больших полушарий развиваются структурные изменения, характеризующиеся увеличением количества резко гиперхромных пикнотических нейронов (в 5,5 раза), а также нейронов с тотальным лизисом тигроидного вещества (в 3,5 раза) по сравнению с данными у животных интактной группы (Таблица 5). В отличие от последних, в «клетках-тених», число которых у животных контрольной группы повышается относительно интактного показателя в 9,0 раз, на фоне бледно окрашенной гомогенной цитоплазмы ядерные компоненты (мембрана, ядрышко, хроматин) не контурируются. Тела пикнотических нейронов уменьшены в размерах, а апикальный истонченный дендрит прослеживается на длительном расстоянии (Рисунок 16а). В большинстве случаев они встречаются в III и V слоях коры, тогда как «клетки-тени» – диффузно во всех слоях. Явления нейронофагии и сателлитоза наблюдаются единично, что сопоставимо с интактом. Во всех слоях определяется периваскулярный и перицеллюлярный отёк. В ядрах нормохромных нейронов прослеживается снижение количества ядрышек и увеличение объёма гетерохроматина.

Таблица 5. Влияние экстракта *Rhaponticum uniflorum* на морфометрические показатели коры больших полушарий у белых крыс при гипоксии/реоксигенации

Тип клеток, %	Группы животных		
	Интактная (H <sub>2</sub> O), n=6	Контрольная (Г/Р+H <sub>2</sub> O), n=6	Опытная (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. Здесь и далее: Г/Р – гипоксия/реоксигенация.

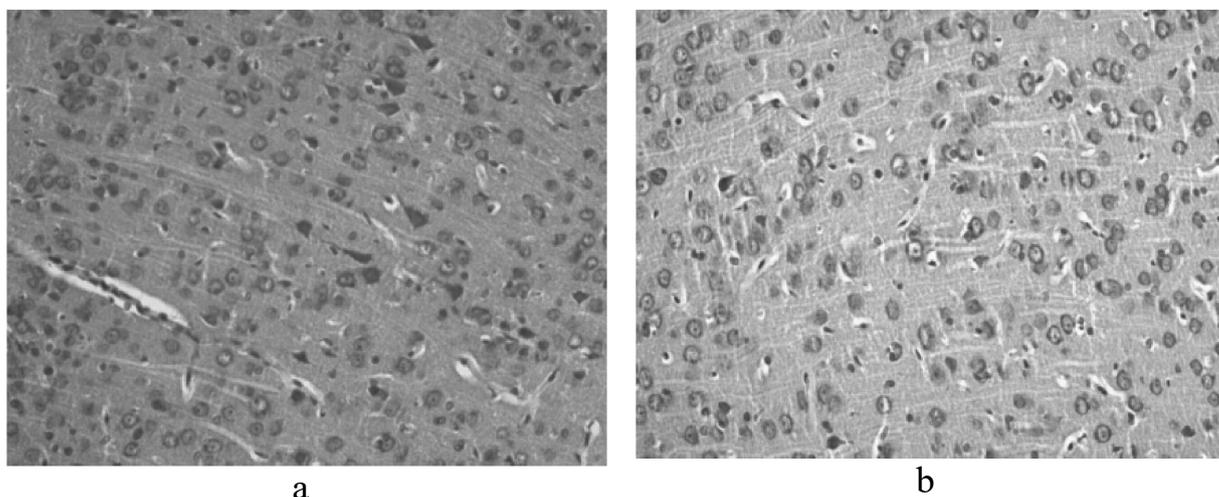


Рисунок 16. Кора больших полушарий белых крыс при гипоксии/реоксигенации. Окраска крезилвиолетом по Нисслю. Увеличение x 200

Примечание. а – животное контрольной группы; б – животное, получавшее экстракт сухой *R. uniflorum*.

На фоне введения животным экстракта *R. uniflorum* в коре больших полушарий наблюдаются менее выраженные структурные изменения по сравнению с контролем (Рисунок 16 б): количество пикнотических нейронов ниже на 36 %, резко гипохромных нейронов – в 10,5 раз и «клеток-теней» – в 2,4 раза (Таблица 5). Среди нормохромных отмечаются нейроны с умеренным периферическим гипо- и гиперхроматозом, что свидетельствует об их функциональной активности. На микропрепаратах животных опытной груп-

пы «клетки-тени» встречаются в поле зрения единично, и, как следствие, «зоны опустошений» при малом увеличении не наблюдаются. Периваскулярный и перицеллюлярный отёки менее выражены по сравнению с контролем. Ограничение образования у животных опытной группы регрессивных форм нейронов свидетельствует о повышении устойчивости тканей головного мозга к гипоксии на фоне применения исследуемого экстракта *R. uniflorum*.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что экстракт *R. uniflorum* в дозе 100 мг/кг способствует устойчивости тканей головного мозга к гипоксии/реоксигенации, повышает активность комплексов I и II в митохондриях, корригирует процессы гликолиза, ингибирует реакции ПОЛ и повышает активность ферментов эндогенной антиоксидантной системы.

#### 4.2 Нейропротективное действие экстракта сухого *Rhaponticum uniflorum* при ишемии головного мозга

##### 4.2.1 Исследование противоишемического действия экстракта сухого *Rhaponticum uniflorum* на модели билатеральной окклюзии сонных артерий

Исследования выполнены на 64 белых крысах-самцах линии Wistar массой 200-240 г. Животные были распределены на 6 групп: интактная, контрольная и четыре опытных. Животным I-III опытных групп внутривентрикулярно в течение 14 дней вводили водный раствор экстракта *R. uniflorum* в дозах 50, 100 и 200 мг/кг, животным IV опытной группы – экстракт *G. biloba* в дозе 100 мг/кг; последнее введение осуществлялось за час до проведения билатеральной окклюзии сонных артерий. Животным интактной и контрольной групп вводили эквивалентное количество воды очищенной. На 14 сутки эксперимента крысам проводили последовательную билатеральную окклюзию сонных артерий (натрия тиопентал, внутривентрикулярно, 40 мг/кг) (Руководство..., 2012). За животными наблюдали в течение 24 часов. Для оценки противоишемического действия исследуемого средства определяли общую

летальность, динамику выживаемости, время жизни, неврологический статус животных с помощью модифицированной шкалы McGraw и степень гидратации головного мозга (Руководство... 2012).

В ходе проведенного исследования выявлено, что наиболее высокий процент гибели животных после билатеральной окклюзии общих сонных артерий отмечается в контрольной группе (Рисунок 21).

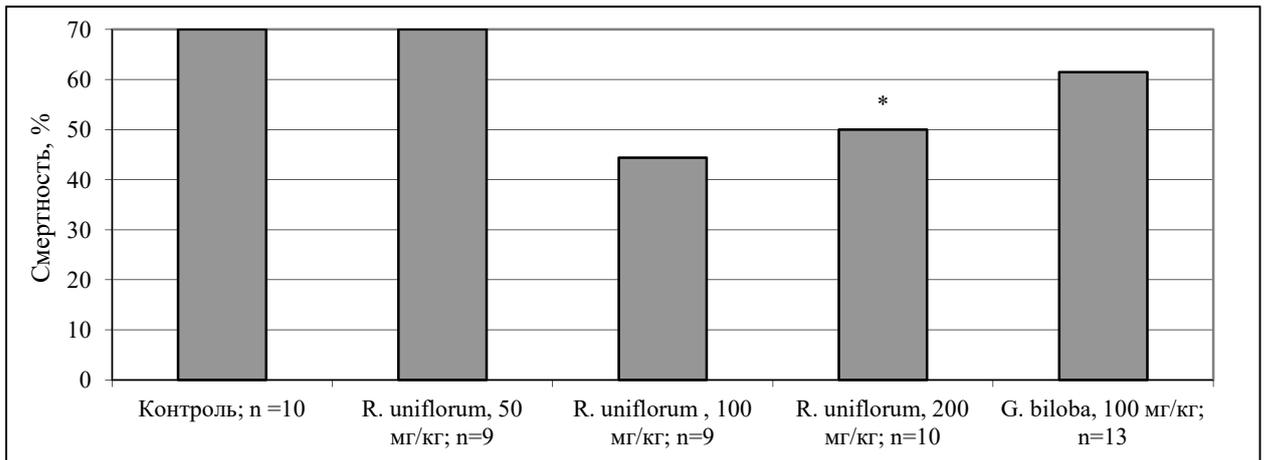


Рисунок 21. Влияние экстрактов *Rhaponticum uniflorum* и *Ginkgo biloba* на уровень летальности после билатеральной окклюзии общих сонных артерий

При этом гибель большинства контрольных животных происходит в первой половине суток (Рисунок 22), вследствие чего, медиана выживаемости в группе контроля составляет 12,5 часов. В I и III опытных группах животных, получавших экстракт сухой *R. uniflorum* в дозах 50 и 200 мг/кг соответственно, уровень летальности в 1,4 раза ниже, чем в контроле и в 1,2 раза – такового у животных, получавших препарат сравнения экстракт *G. biloba*. Медиана выживаемости в III опытной группе составляет 15 ч и соответствует таковой у животных, получавших препарат сравнения, против 22,5 часов – в I опытной группе. Во II опытной группе, получавших исследуемый экстракт в дозе 100 мг/кг, процент гибели животных ниже в 1,6 раза контрольного показателя, и в данной опытной группе медиана выживаемости не определяется.

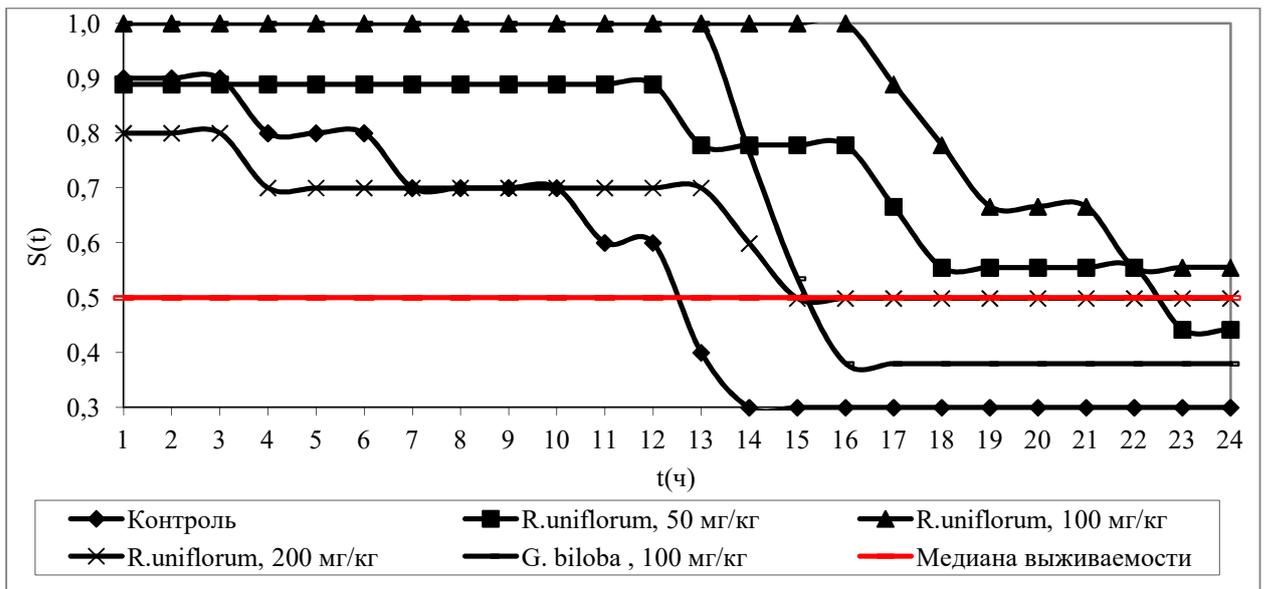


Рисунок 22. Влияние экстрактов *Rhaponticum uniflorum* и *Ginkgo biloba* на динамику выживаемости после билатеральной окклюзии сонных артерий

Установлено, что применение экстракта *R. uniflorum* в исследуемых дозах способствует удлинению продолжительности жизни животных на фоне билатеральной окклюзии сонных артерий (Рисунок 23). Наиболее выраженное статистически значимое увеличение продолжительности жизни отмечается у животных, получавших экстракт *R. uniflorum* в дозе 100 мг/кг (на 64%), относительно показателя контрольных животных.

Данные, представленные в таблице 6, свидетельствуют, что наиболее выраженный неврологический дефицит отмечается у животных контрольной группы. Среди критериев неврологического статуса у контрольных животных присутствуют признаки пареза конечностей, двухстороннего птоза и коматозного состояния, тогда как в опытных группах неврологический дефицит характеризуется в большинстве случаев слабостью конечностей и односторонним полуптозом. У животных, получавших экстракт *R. uniflorum* в дозах 100 и 200 мг/кг, степень неврологического дефицита в среднем на 25% меньше таковой в контроле (Таблица 6).

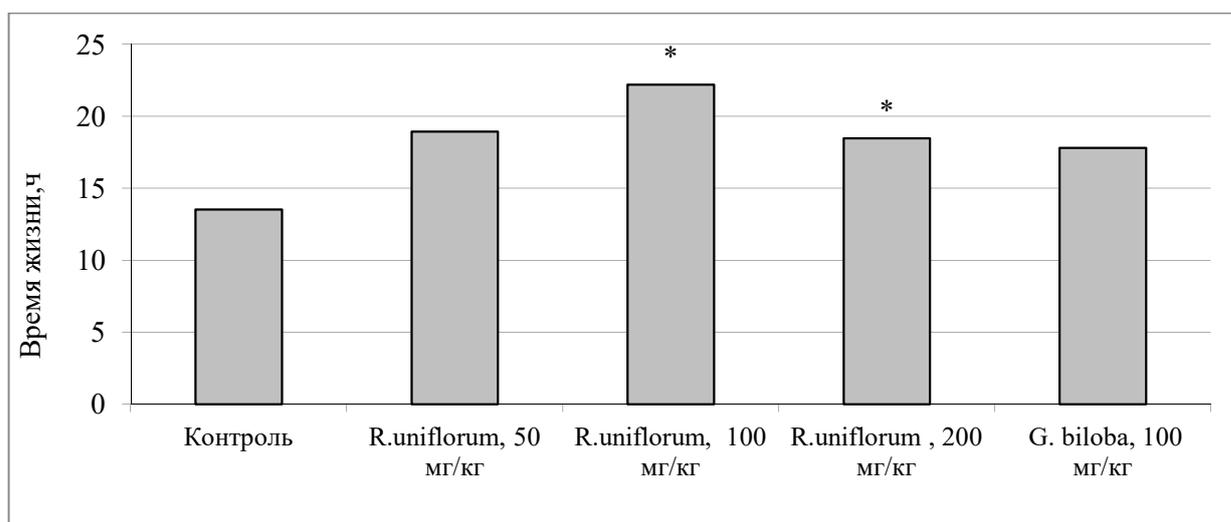


Рисунок 23. Влияние экстрактов *Rhaponticum uniflorum* и *Ginkgo biloba* на продолжительность жизни после билатеральной окклюзии общих сонных артерий

Таблица 6. Влияние экстрактов *Rhaponticum uniflorum* и *Ginkgo biloba* на развитие неврологического дефицита после последовательной двусторонней окклюзии сонных артерий

Группа животных	Неврологический дефицит, баллы
Контрольная группа (ишемия + H <sub>2</sub> O)	10 (4; 10)
Опытная группа I (ишемия + экстракт <i>R. uniflorum</i> , 50 мг/кг)	10 (1,5; 10)
Опытная группа II (ишемия + экстракт <i>R. uniflorum</i> , 100 мг/кг)	7,0 (1,5; 10)
Опытная группа III (ишемия + экстракт <i>R. uniflorum</i> , 200 мг/кг)	6,7 (1; 10)*
Опытная группа IV (ишемия + экстракт <i>G. biloba</i> , 100 мг/кг)	7,5 (5,0; 10)

Установлено, что билатеральная окклюзия сонных артерий приводит к развитию отека головного мозга (Таблица 7), о чем свидетельствует более высокая степень гидратации у животных контрольной группы по сравнению с интактом. Введение животным фитоэкстракта во всех исследуемых дозах способствует снижению уровня гидратации по сравнению с контролем. Наиболее выраженное статистически значимое уменьшение уровня гидратации

головного мозга наблюдается у животных опытных групп, получавших *R. uniflorum* в дозе 100 мг/кг.

Таблица 7. Влияние экстрактов *Rhaponticum uniflorum* и *Ginkgo biloba* на формирование отека головного мозга после окклюзии общих сонных артерий

Группа животных	Степень гидратации мозга, %
Интактная группа (H <sub>2</sub> O), n=12	60,2±0,86
Контрольная группа (ишемия + H <sub>2</sub> O), n=6	66,3±0,67
Опытная группа I (ишемия + экстракт <i>R. uniflorum</i> , 50 мг/кг), n=6	62,7±2,23
Опытная группа II (ишемия + экстракт <i>R. uniflorum</i> , 100 мг/кг), n=10	61,5±1,24*
Опытная группа III (ишемия + экстракт <i>R. uniflorum</i> , 200 мг/кг), n=10	62,3±1,18*
Опытная группа IV (ишемия + экстракт <i>G. biloba</i> , 100 мг/кг), n=8	61,7±0,90*

Таким образом, исследуемый экстракт *R. uniflorum* оказывает нейропротективное влияние при билатеральной окклюзии сонных артерий, снижая процент гибели животных, увеличивая продолжительность их жизни, а также уменьшая степень неврологического дефицита и выраженность отека головного мозга. Наиболее выраженное нейропротективное действие при билатеральной окклюзии сонных артерий экстракт *R. uniflorum* проявляет в дозе 100 мг/кг.

#### 4.2.2 Оценка нейропротективного действия экстракта сухого *Rhaponticum uniflorum* при ишемии/реперфузии головного мозга

Исследования выполнены на белых крысах-самцах линии *Wistar* массой 200-240 г. Животные были распределены на 4 группы: интактная, контрольная и две опытных. Животным I и II опытных групп внутрижелудочно в течение 14 дней вводили водный раствор экстрактов *R. uniflorum* и *G. biloba* в дозе 100 мг/кг. На 14 сутки через 30 минут после введения исследуемого средства крысам проводили билатеральную окклюзию сонных артерий на 5 минут (Руководство..., 2012). Животных выводили из эксперимента через 24

часа. Оценку содержания биомаркера нервной ткани NSE в сыворотке крови и факторов роста (BDNF, GDNF и VEGF-A) в цитоллизате головного мозга осуществляли иммуноферментным методом при помощи коммерческих наборов в соответствии с инструкциями фирм-производителей.

Установлено, что вследствие 5 минутной ишемии у животных наблюдается повреждение нейронов головного мозга, о чем свидетельствует двукратное увеличение уровня NSE в сыворотке крови контрольных животных по сравнению с данными у интактных животных (Таблица 8). Повышение уровня трофических факторов в гомогенате головного мозга животных контрольной и опытных групп относительно интактных показателей указывает на активацию процессов нейропластичности (Таблица 9).

На фоне введения животным экстракта *R. uniflorum* уровень BDNF в гомогенате головного мозга повышается в среднем на 15 и 24% относительно показателей контрольных и интактных животных соответственно (Таблица 9). Экстракт *G. biloba* оказывает менее значимое влияние на экспрессию BDNF, повышая его лишь на 12 и 20 % соответственно.

Таблица 8. Влияние экстрактов *Rhaponticum uniflorum* и *Ginkgo biloba* на уровень нейронспецифической енолазы в сыворотке крови белых крыс при ишемии/реперфузии головного мозга

Группы животных	NSE, нг/мл
Интактная группа (H <sub>2</sub> O), n=10	1,2±0,05
Контрольная группа (И/Р + H <sub>2</sub> O), n=10	2,5±0,23
Опытная группа I (И/Р +экстракт <i>R. uniflorum</i> , 100 мг/кг), n=12	1,7±0,12*
Опытная группа II (И/Р + экстракт <i>G. biloba</i> , 100 мг/кг), n=9	1,3±0,04*

Примечание. Здесь и далее: И/Р – ишемия/реперфузия

Уровень GDNF наиболее существенно повышается у животных, получавших экстракт *R. uniflorum*: на 20 и 25% относительно показателей контрольных и интактных животных. Экстракт *G. biloba* увеличивает содержание GDNF в гомогенате головного мозга на 14 и 21% относительно показателей контрольных и интактных животных соответственно. При оценке содер-

жания VEGF-A в гомогенате мозга установлено, что применение экстракта *R. uniflorum* стимулирует выработку данного ростового фактора 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 соответственно (Таблица 9).

Таблица 9. Влияние экстрактов *Rhaponticum uniflorum* и *Ginkgo biloba* на уровень ростовых факторов в гомогенате головного мозга белых крыс при ишемии/реперфузии головного мозга

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

Примечание: # – различия статистически значимы по сравнению с данными интактной группы при  $p \leq 0,05$ ; \* – различия статистически значимы по сравнению с данными контрольной группы при  $p \leq 0,05$ .

Повышение уровня трофических факторов в головном мозге животных опытных групп относительно интактных и контрольных значений, свидетельствует об усилении процессов нейропластичности, способствующих ограничению повреждений морфофункционального состояния нейронов. Вследствие этого у животных, получавших экстракт *R. uniflorum*, отмечается снижение уровня NSE на 32% относительно такового у контрольных животных (Таблица 8).

Таким образом, исследуемый экстракт обладает нейропротективным действием при ишемии/реперфузии, повышая уровни трофических факторов (BDNF, GDNF и VEGF-A) и тем самым ограничивая повреждение нейронов.

### 4.3 Нейропротективное действие экстракта сухого *Rhaponticum uniflorum* при холинергическом дефиците

#### 4.3.1 Исследование влияния экстракта сухого *Rhaponticum uniflorum* на процессы обучения и памяти у белых крыс при однократном введении скополамина

Исследования выполнены на 75 белых крысах линии *Wistar* массой 200-240 г. Животные были разделены на 5 групп: контрольная и четыре опытных. Животным I-III опытных групп внутрижелудочно вводили водный раствор экстракта сухого *R. uniflorum* в дозах 50, 100 и 200 мг/кг, животным IV опытной группе – препарат сравнения (экстракт *G. biloba*) в дозе 100 мг/кг. Животные интактной и контрольной групп получали воду дистиллированную в эквивалентном объеме. Введение животным исследуемого объекта осуществляли в течение 14 дней, последнее введение – за час до обучения животных в тесте УРПИ (Руководство..., 2012). После обучения животным однократно вводили раствор скополамина (1,5 мг/кг, внутривентриально). Сохранность выработанного условного рефлекса проверяли через 1 час, 24 и 72 часа после введения скополамина.

Данные, представленные на рисунке 24, свидетельствуют, что через час после однократного введения скополамина УРПИ сохраняется у 86% животных II опытной группы, получавших *R. uniflorum* в дозе 100 мг/кг, что в среднем в 1,4 раза выше, чем в контрольной группе. Латентный период у животных данной опытной группы повышается в 2,8 раза по сравнению с показателем в контрольной группе (Рисунок 25).

Через 24 часа во всех опытных группах количество животных с выработанным УРПИ не имеет значимых различий с контрольной группой, при этом латентный период в среднем выше в 2,5 раза контрольного показателя (Рисунок 24). На 3 сутки тестирования количество животных с сохранившимся УРПИ в опытных группах, получавших экстракт *R. uniflorum* в дозах 100 и 200 мг/кг, а также экстракт *G. biloba* в дозе 100 мг/кг, увеличивается в

среднем в 1,4 раза по сравнению с таковым в контрольной группе. Латентный период у животных всех опытных групп в данный срок наблюдения выше в среднем в 3,5 раза такового у контрольных животных.

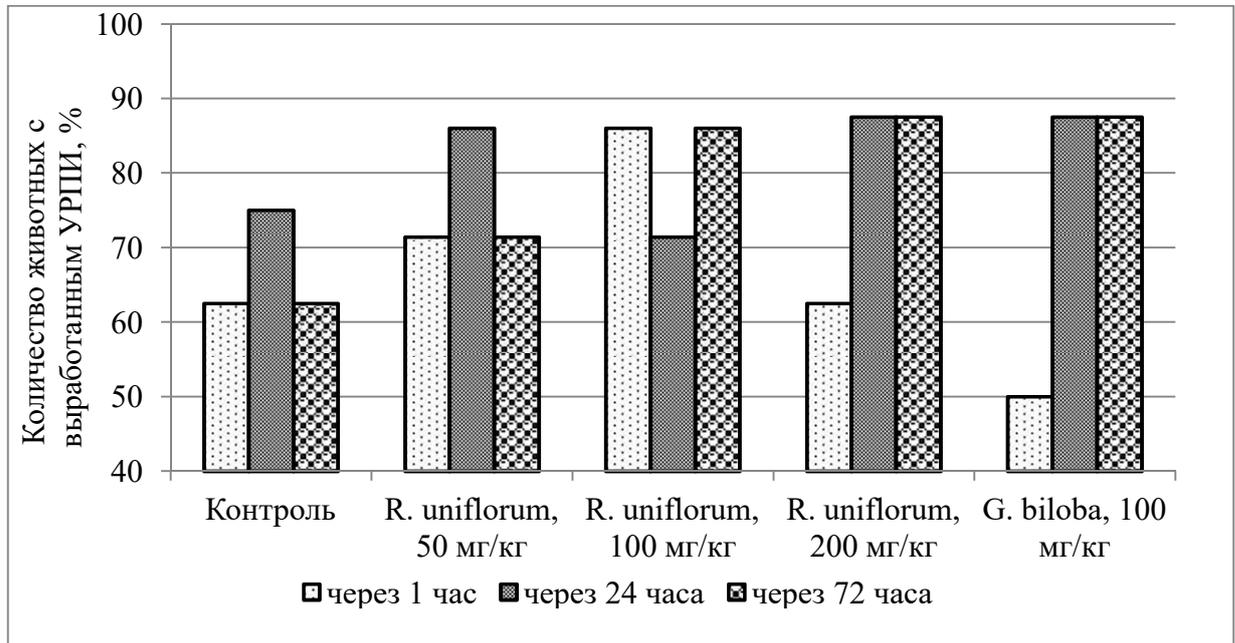


Рисунок 24. Влияние экстрактов *Rhaponticum uniflorum* и *Ginkgo biloba* на количество животных (%) с сохранившимся условным рефлексом при ретроградной амнезии, вызванной однократным введением скополамина

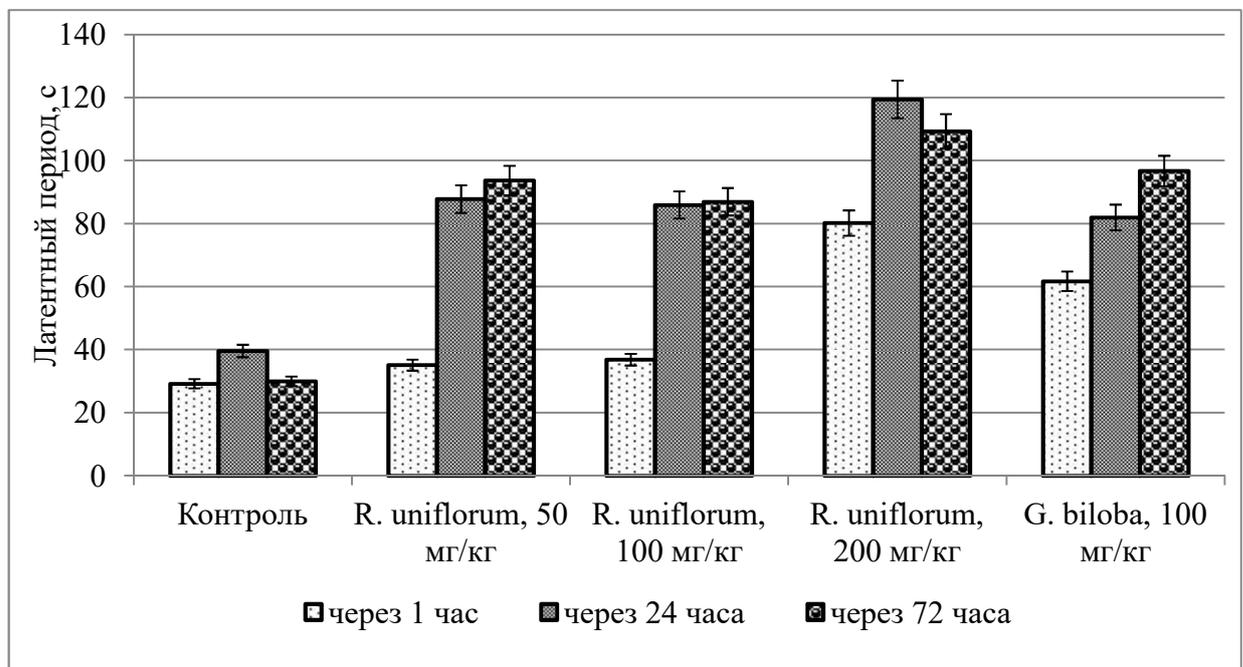


Рисунок 25. Влияние экстрактов *Rhaponticum uniflorum* и *Ginkgo biloba* на латентный период захода в темный отсек установки у белых крыс при ретроградной амнезии, вызванной однократным введением скополамина

Таким образом, экстракт *R. uniflorum* в дозах 100 и 200 мг/кг оказывает ноотропное действие при ретроградной амнезии, вызванной однократным введением скополамина, повышая процент животных с сохранившимся УР-ПИ и увеличивая латентный период захождения в темный отсек камеры. Для оценки нейропротективного действия при длительной скополаминовой интоксикации экстракт *R. uniflorum* был взят в дозе 100 мг/кг.

#### 4.3.2 Нейропротективное действие экстракта сухого *Rhaponticum uniflorum* при длительном введении скополамина

Исследования выполнены на 48 белых крысах *Wistar* обоего пола массой 200-240 г. Животных, соответствующих критериям для проведения эксперимента, разделяли на 4 группы с учетом принципа рандомизации: контрольная, интактная и 2 опытных. Скополамин в дозе 1 мг/кг вводили внутривенно животным контрольной и опытных групп в течение 21 дня. Далее в течение 14 дней животные I и II опытных групп получали исследуемые объекты в дозе 100 мг/кг – экстракт сухой *R. uniflorum* и экстракт *G. biloba* соответственно. На 10 сутки у животных вырабатывали УРПИ, который проверяли через 1 час, 24 и 72 часа; на 13 сутки животных тестировали в «открытом поле». Для проведения биохимических и морфологических исследований на 15 сутки животных декапитировали под эфирным наркозом. Интенсивность и направленность гликолиза определяли по содержанию пирувата, лактата в гомогенате ткани мозга, а также по их соотношению (Методы..., 1982). Активность ферментов НАДН-дегидрогеназного и SDH комплексов оценивали методами, описанными (Pollard et al., 2016; Spinazzi et al., 2012); содержание АТФ – по методу Лампрехта и Тротшоляда (Методы..., 1982). Состояние про- и антиоксидантной систем характеризовали по концентрации МДА (Камышников, 2009), активности каталазы (Королюк, 1988), РК (Osterman et al., 1973), GPx и GR (Pinto, Bartley, 1969), а также по содержанию GSH (Shaik, Mehvar, 2006). Количественное содержание белка определяли по методу Брэдфорда. На гистологических срезах коры больших полуша-

рий и гиппокампа, окрашенных по Ниссию, определяли количество регрессивных и функционально активных форм нейронов.

Результаты тестирования животных в «открытом поле» свидетельствуют, что длительное введение скополамина снижает у животных двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность и повышает уровень эмоциональности и тревоги (Рисунок 26). Так, у животных контрольной группы количество заходов в центральные квадраты и число вертикальных стоек без опоры уменьшается в среднем в 2,2 раза, норковый рефлекс – в 1,5 раза относительно таковых у животных интактной группы. На фоне снижения ориентировочно-исследовательской активности у контрольных животных отмечается двукратное увеличение количества актов груминга и дефекаций по сравнению с интактом.

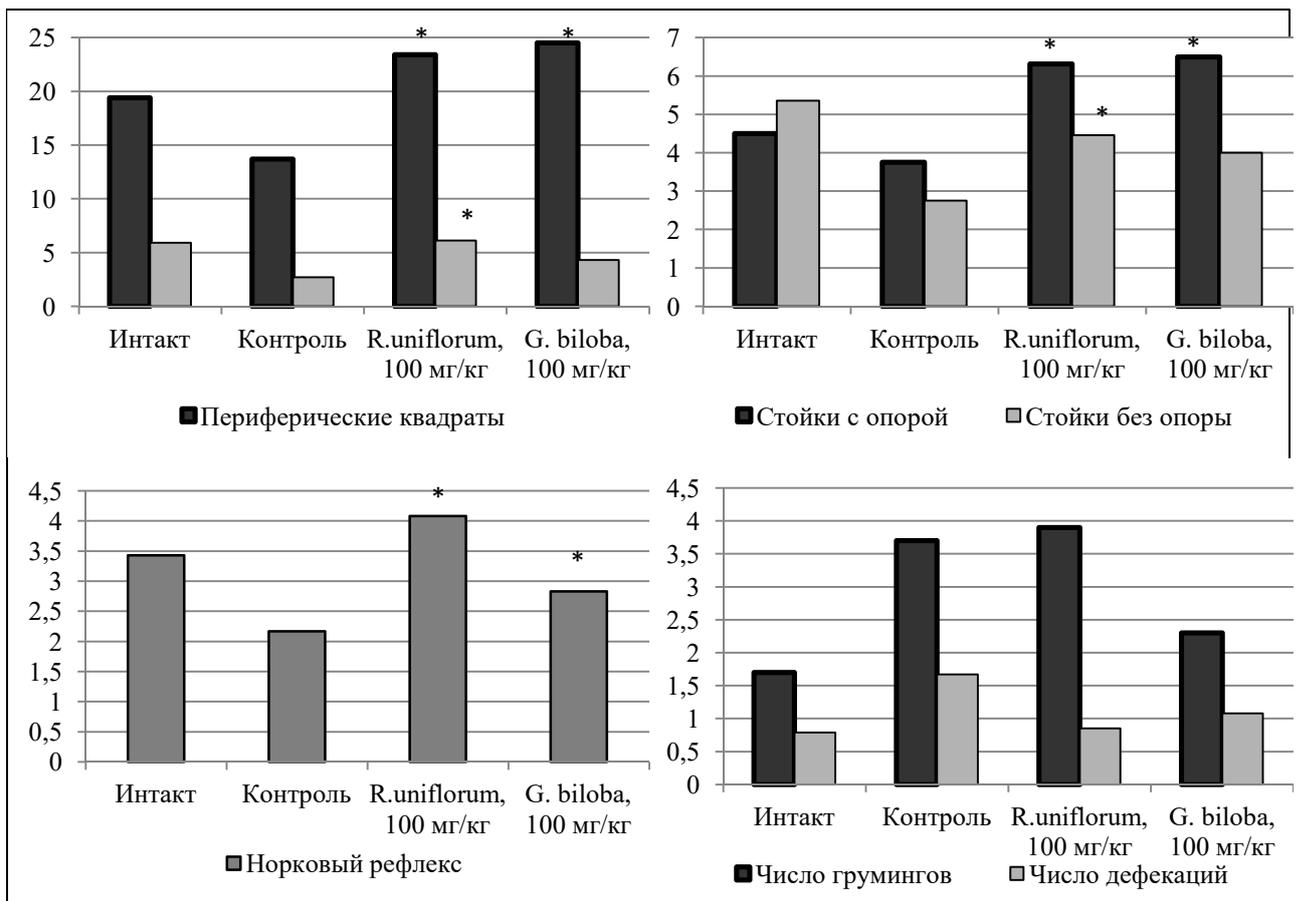


Рисунок 26. Влияние экстрактов *Rhaponticum uniflorum* и *Ginkgo biloba* на поведение белых крыс в тесте «открытое поле» при длительной скополаминовой интоксикации

Введение исследуемого средства на фоне скополаминовой интоксикации ограничивает у животных уровень тревожности и эмоциональности. Так, количество актов дефекаций у животных опытных групп снижается на 47% по отношению к таковому у контрольных животных. Показатели груминга не имеют значимых различий у животных контрольной и опытных групп. Двигательная активность у животных, получавших исследуемый экстракт и препарат сравнения, за счет таких показателей как периферические квадраты и вертикальные стойки, находится на одном уровне и превышает в среднем в 1,7 раза таковую в контроле. При этом исследуемый экстракт оказывает более значимое влияние на увеличение ориентировочно-исследовательской активности, чем референтный препарат. Так, у животных I опытной группы количество посещенных центральных квадратов и вертикальных стоек без опоры выше в среднем в 2,0 раза таковых у контрольных животных, тогда как во II опытной группе данные показатели повышаются лишь в 1,7 раза. Ведение животным исследуемого экстракта увеличивает норковый рефлекс на 80%, экстракт *G. biloba* – на 20% относительно контрольного показателя.

Результаты тестирования животных в УРПИ показали, что длительное введение скополамина оказывает негативное влияние на процесс ввода и первоначальной обработки информации. Как видно из данных, представленных на рисунках 27 и 28, в контрольной группе условный рефлекс вырабатывается у 75% животных, и на 3 сутки он сохраняется только у 58% животных, и, как следствие, латентный период во все сроки наблюдения значимо ниже показателя у интактных животных. При этом в I опытной группе УРПИ формируется у 100% животных, а во II группе – только у 75% животных. При проверке сохранности УРПИ через 24 и 72 часа установлено, что рефлекс сохраняется у 100% животных ( $p \leq 0,05$ ), получавших исследуемый экстракт, а латентный период выше такового показателя в контроле в 1,3 и 1,5 раза соответственно срокам тестирования.

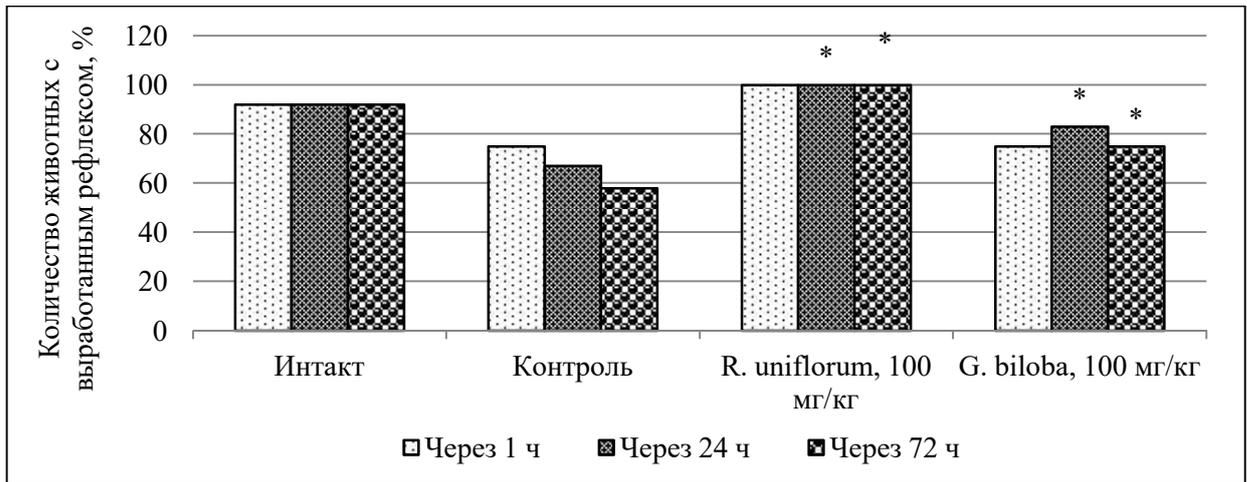


Рисунок 27. Влияние экстрактов *Rharponticum uniflorum* и *Ginkgo biloba* на количество животных с выработанным условным рефлексом пассивного избегания при длительной скополаминовой интоксикации

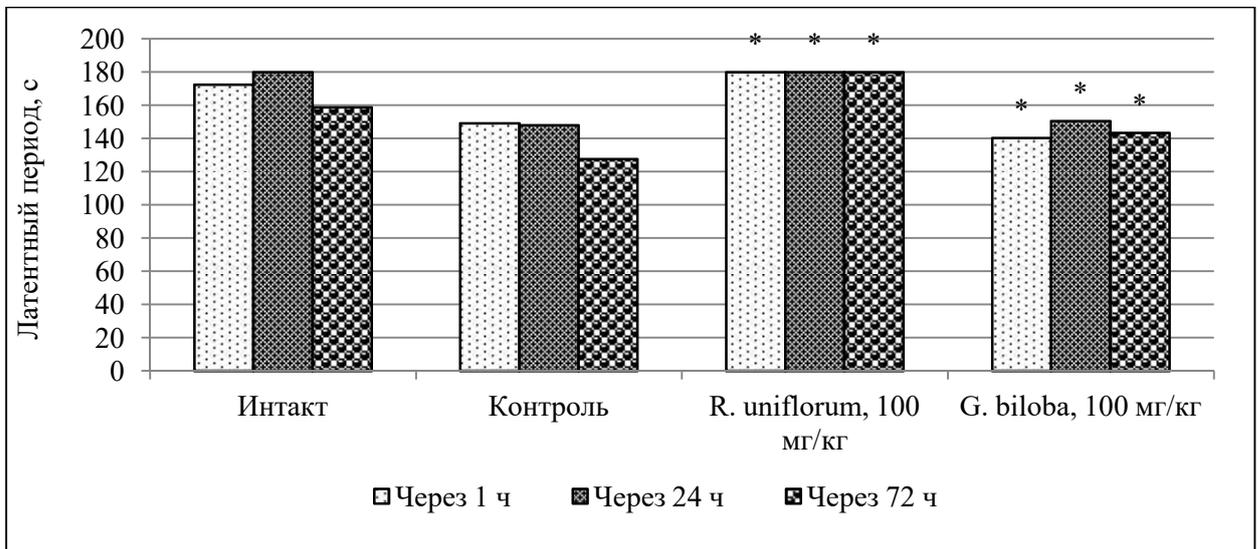


Рисунок 28. Влияние экстрактов *Rharponticum uniflorum* и *Ginkgo biloba* на длительность латентного периода в тесте «условный рефлекс пассивного избегания» при длительной скополаминовой интоксикации

В ходе биохимических исследований выявлено, что на фоне скополаминовой интоксикации содержание АТФ в гомогенате головного мозга животных контрольной группы уменьшается на 59% по сравнению с показателем у интактных животных (Рисунок 31). Снижение АТФ в клетках головного мозга связано с нарушениями процессов окислительного фосфорилирования и гликолиза, возникающих вследствие холинергического дефицита. Так,

активность комплексов I и II в митохондриях головного мозга животных контрольной группы снижается в 2,0 и 1,8 раза по сравнению с данными интактных животных (Рисунок 32).

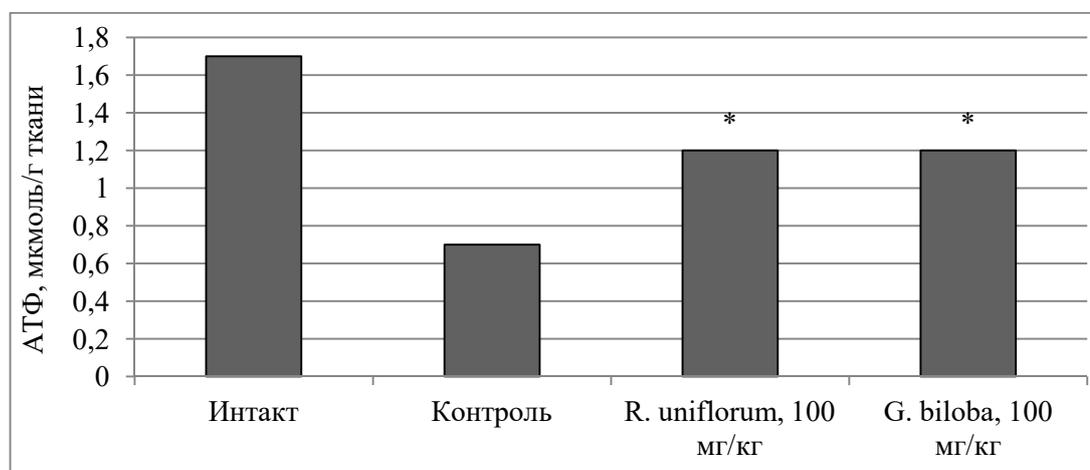


Рисунок 31. Влияние экстрактов *Rhaponticum uniflorum* и *Ginkgo biloba* на содержание АТФ в гомогенате головного мозга белых крыс при длительной скополаминовой интоксикации

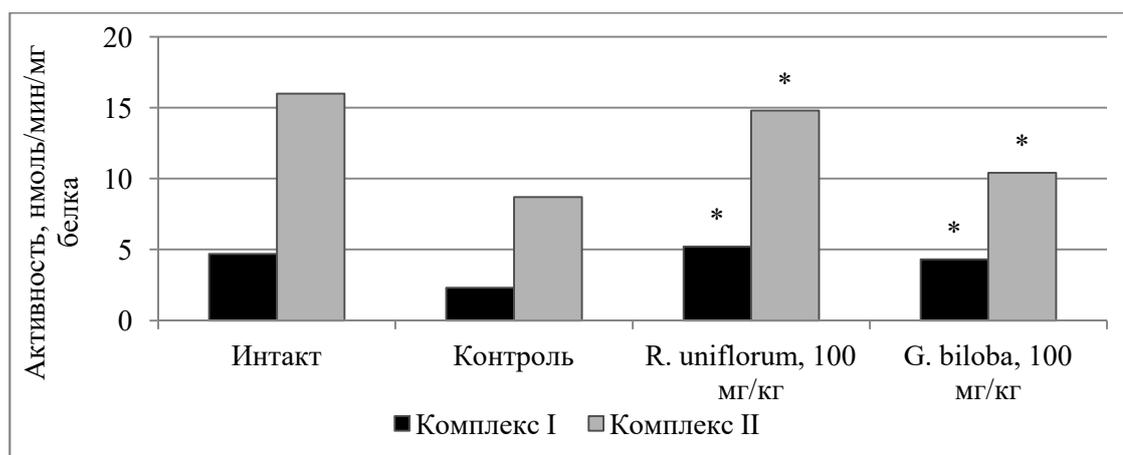


Рисунок 32. Влияние экстрактов *Rhaponticum uniflorum* и *Ginkgo biloba* на активность комплексов I и II в митохондриях головного мозга белых крыс при длительной скополаминовой интоксикации

Согласно данным, представленным на рисунке 33, активность РК в гомогенате головного мозга контрольных животных снижается на 25%, содержание пирувата – на 22% по сравнению с показателями животных интактной группы, вследствие чего нарушается перенос фосфатной группы из фосфоенолпирувата (PEP) в АТФ, что свидетельствует о нарушении процессов гли-

колиза. На фоне введения скополамина уровень лактата в гомогенате головного мозга повышается в 1,9 раза, вследствие этого соотношение лактат/пируват составляет 17,6, что в 2,4 раза выше, чем в группе интактных животных (Рисунок 33).

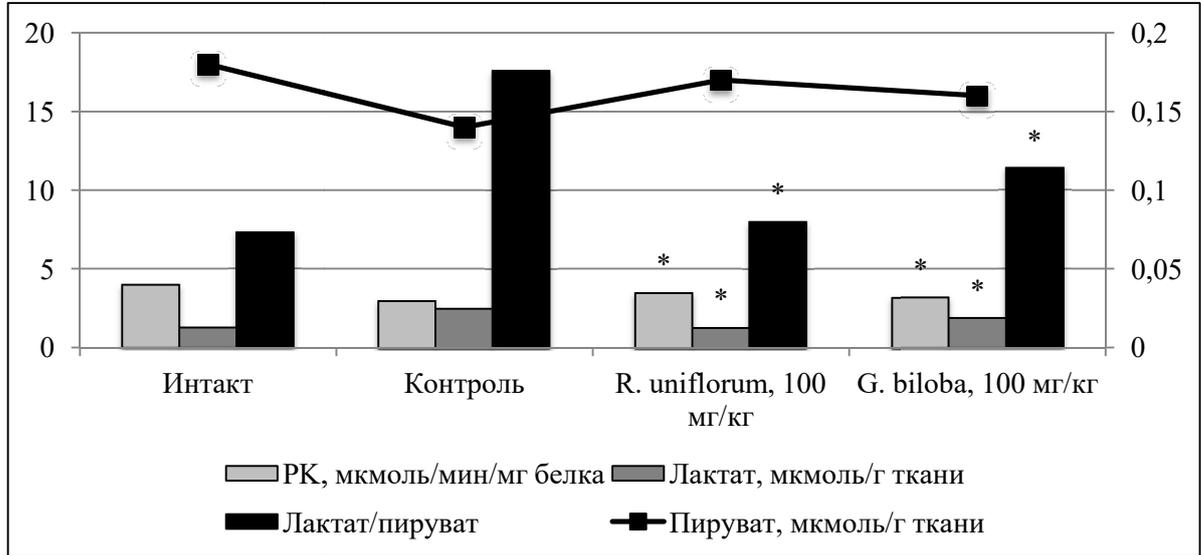


Рисунок 33. Влияние экстрактов *Rhaponticum uniflorum* и *Ginkgo biloba* на процессы гликолиза в головном мозге белых крыс при длительной скополаминовой интоксикации

Как следует из данных, представленных на рисунке 31, на фоне введения животным экстракта *R. uniflorum* и экстракта *G. biloba* содержание АТФ в гомогенате головного мозга повышается в 1,7 раза по сравнению с показателем у контрольных животных, что обусловлено активацией процессов окислительного фосфорилирования и нормализацией гликолиза (Рисунок 32, 33). Так у животных, получавших *R. uniflorum*, активность комплекса I в митохондриях головного мозга увеличивается в 2,3 раза, активность комплекса II – в 1,7 раза по сравнению с данными у контрольных животных (Рисунок 32). Данные показатели у животных, получавших экстракт *G. biloba*, выше в 1,9 и 1,2 раза таковых в контроле.

На фоне применения экстракта *R. uniflorum* активность РК возрастает на 17 %, и, как следствие, содержание пирувата – на 22% по сравнению с показателями у контрольных животных (Рисунок 32). 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.

Нарушение функций дыхательной цепи митохондрий, угнетение цикла Кребса и активация анаэробного гликолиза при длительной скополаминовой интоксикации способствуют усилению прооксидантных процессов, стимуляции выработки активных форм кислорода, угнетающих активность эндогенной антиоксидантной системы. Так, уровень МДА в гомогенате головного мозга и в сыворотке крови у контрольных животных повышается в 2,2 и 1,5 раза, активность каталазы снижается на 42 и 18% соответственно по сравнению с показателями интактных животных (Рисунки 34-36).

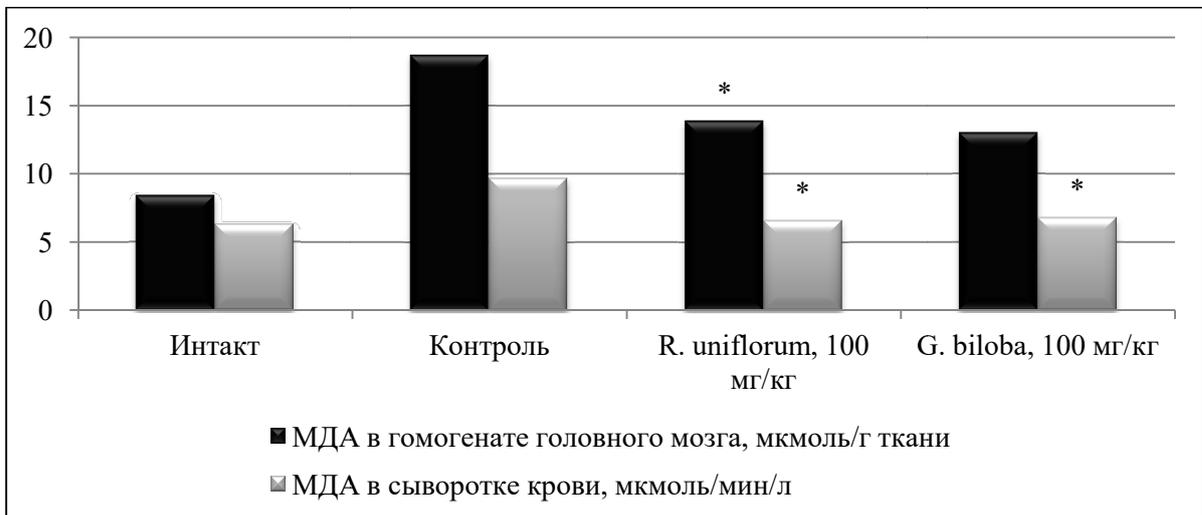


Рисунок 34. Влияние экстрактов *Rhaponticum uniflorum* и *Ginkgo biloba* на перекисное окисление липидов у белых крыс при длительной скополаминовой интоксикации

Кроме того, нарушается функциональность глутатионового звена антиоксидантной системы: активность GPx и GR в гомогенате головного мозга, а также содержание GSH в крови снижаются в 3,0; 2,1 и 2,6 раза соответственно относительно показателей у животных интактной группы (Рисунок 35, 36).

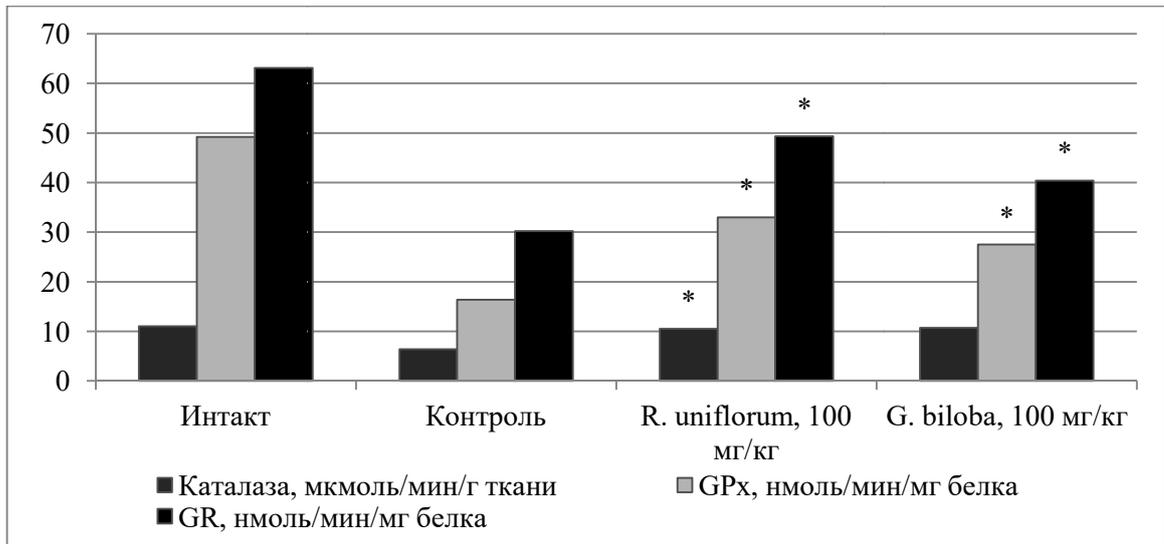


Рисунок 35. Влияние экстрактов *Rhaponticum uniflorum* и *Ginkgo biloba* на показатели активности антиоксидантной системы в головном мозге белых крыс при длительной скополаминовой интоксикации

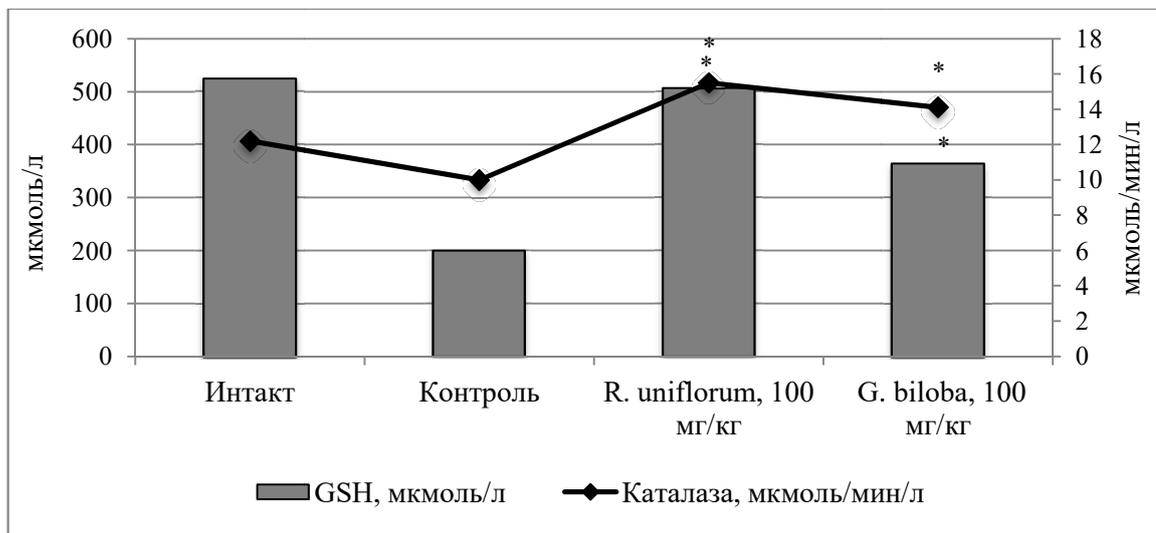


Рисунок 36. Влияние экстрактов *Rhaponticum uniflorum* и *Ginkgo biloba* на показатели антиоксидантной системы в сыворотке крови белых крыс при длительной скополаминовой интоксикации

Применение исследуемого средства на фоне холинергического дефицита способствует подавлению процессов ПОЛ и усилению активности эндогенной антиоксидантной системы (Рисунки 34-36).

На фоне введения экстрактов *R. uniflorum* и *G. biloba* уровень МДА в тканях головного мозга и в сыворотке крови снижается в среднем на 30% по сравнению с данными у животных контрольной группы. У животных I и II

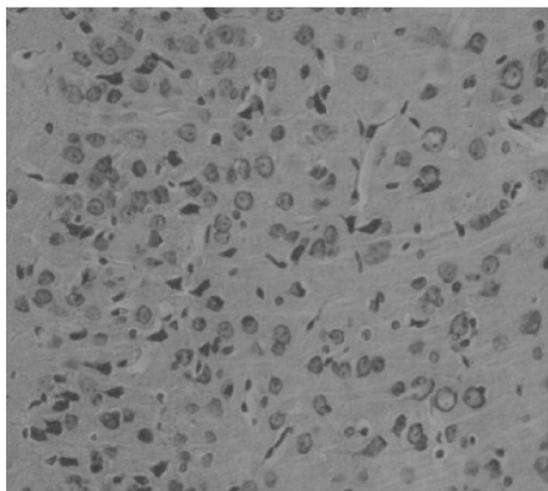
опытных групп в гомогенате головного мозга повышается активности каталазы (в среднем на 65%) и GPx (на 101 и 68%), в сыворотке крови – активность каталазы (на 55 и 41% соответственно), что свидетельствует о положительном действии исследуемого фитосредства на окислительно-восстановительные процессы, вследствие разрушения токсичного пероксида водорода. Наиболее высокое повышение активности GR (на 63%) и уровня GSH (в 2,5%) отмечается у животных I опытной группы; использование же экстракта *G. biloba* увеличивает активность фермента на 34%, а содержание трипептида – в 1,8 раза по сравнению с таковыми у контрольных животных.

Таблица 10. Влияние экстрактов *Rhaponticum uniflorum* и *Ginkgo biloba* на морфометрические показатели коры больших полушарий белых крыс при длительной скополаминовой интоксикации

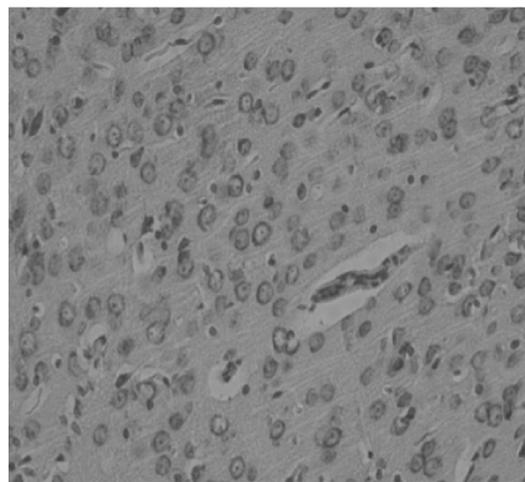
Группа животных	Формы нейронов			
	Нормохромные	Гипохромные	Гиперхромные	«Клетки-тени»
Интактная (H <sub>2</sub> O), n=6	87,3±1,12	4,8±0,84	2,0±0,37	3,8±0,50
Контрольная (скополамин + H <sub>2</sub> O), n=6	77,2±2,10	4,8±0,40	10,6±1,35	7,2±1,15
Опытная I (скополамин + экстракт <i>Rh. uniflorum</i> ,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

Результаты патоморфологических исследований показали, что на фоне скополаминовой интоксикации в коре больших полушарий развиваются структурные изменения, характеризующиеся увеличением числа гиперхромных нейронов (на 77%), «клеток-теней» (на 48%) по сравнению с данными у животных интактной группы (Таблица 10). На микропрепаратах животных контрольной группы отмечаются нейроны, уменьшенные в размерах, с дистрофическими изменениями в виде истончения дендритов, нечеткости ядерных компонентов на фоне гомогенной цитоплазмы. Гиперхромные клетки выявляются преимущественно во II и III слоях, «клетки-тени» располагаются

диффузно во всех слоях коры больших полушарий. Наблюдается периваскулярный отек, а также явления нейронофагии. Кроме того, единично в нейронах отмечаются вакуолизация нейропиля, гиперхроматические и сморщенные ядра, а также измененная форма апикальных дендритов – в форме «штопора» (Рисунок 29а).



а.



b.

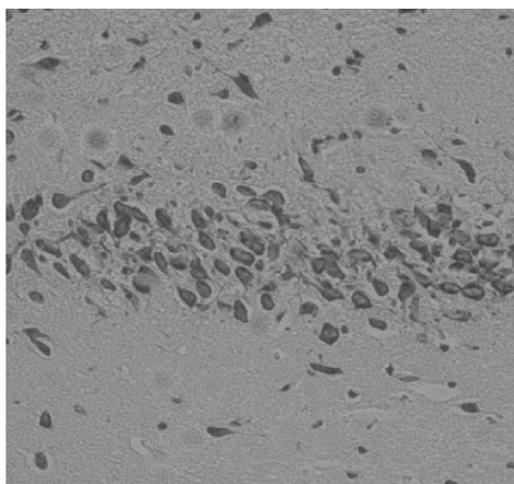
Рисунок 29. Кора больших полушарий белых крыс при длительной скополаминовой интоксикации. Окраска крезилвиолетом по Нисслю. Увеличение x200. Примечание: а – животное контрольной группы; b – животное, получавшее экстракт сухой *R. uniflorum*

На фоне введения исследуемого экстракта в коре больших полушарий животных наблюдаются менее выраженные структурные изменения в сравнении с контрольными животными. На микропрепаратах животных данной опытной группы резко гиперхромные пикнотические нейроны встречаются заметно реже, в большинстве случаев в III и V слоях; «клетки-тени» располагаются единично во всех слоях коры больших полушарий (Рисунок 29b). Единично наблюдаются нейроны с вакуолизацией нейропиля, с гиперхроматическими ядрами, а также со «штопорообразно» измененными апикальными дендритами. На месте деструктивных нейронов отмечаются явления сателлитоза и нейронофагии, но значительно реже, чем в контроле.

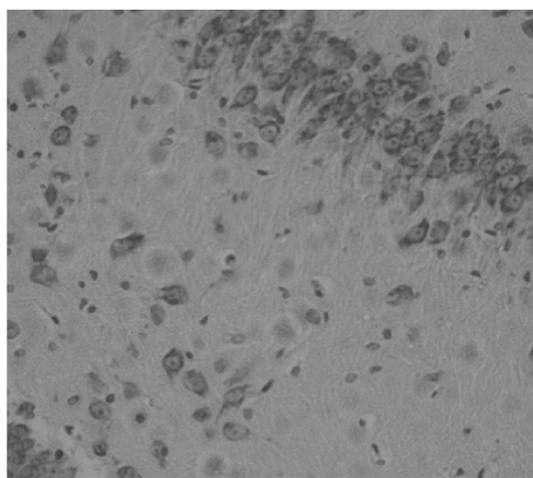
По данным морфометрических исследований количество гиперхромных нейронов у животных, получавших экстракт *R. uniflorum*, снижается на 78 %, гипохромных – на 23% и «клеток-теней» – на 7 % по сравнению с пока-

зателями у контрольных животных. На фоне снижения числа регрессивных форм нейронов увеличивается количество нормохромных нейронов (на 13% относительно контроля), что свидетельствует о повышении их функциональной активности. Введение экстракта *G. biloba* увеличивает число нормохромных нейронов лишь на 6%, снижая количество регрессивных форм нейронов на 50, 15 и 14% соответственно по сравнению с контрольными показателями.

На фоне длительного введения скополамина в гиппокампе животных контрольной группы отмечается разрежение нейрональных слоев, значимое увеличение количества резко гиперхромных нейронов, уменьшенных в размерах, с дистрофическими изменениями в виде нечеткости ядерных компонентов и истончения дендритов (Рисунок 30а). На фоне введения исследуемого средства количество пикнотических нейронов с истонченными дендритами наблюдается заметно меньше; выявляется хроматолиз в пирамидных нейронах, а также немногочисленные очаги нейронального опустошения (Рисунок 30б).



а.



б.

Рисунок 30. Гиппокамп белых крыс при скополаминовой интоксикации. Окраска крезилвиолетом по Нисслю. Увеличение  $\times 200$ . Примечание: а – животное контрольной группы; б – животное, получавшее экстракт сухой *R. uniflorum*.

Таблица 11. Влияние *R. uniflorum* на морфометрические показатели гиппокампа белых крыс при длительной скополаминовой интоксикации

Группы животных	Формы нейронов, %	
	Нормохромные	Гиперхромные
Интактная (H <sub>2</sub> O), n=6	94,7±1,37	5,3±1,37
Контрольная (скополамин + H <sub>2</sub> O), n=5	79,6±1,80	20,4±1,80
Опытная I (скополамин + экстракт <i>R. uniflorum</i> , 100 мг/кг), n=6	88,3±1,12	11,7±1,12*
Опытная III (скополамин + экстракт <i>G. biloba</i> , 100 мг/кг), n=5	83,5±1,20	16,5±1,20*

По данным морфометрических исследований количество гиперхромных нейронов превышает таковой у животных интактной группы в 3,8 раза (Таблица 11). Введение животным экстракта *G. biloba* снижает данный показатель на 19% относительно контроля. Наиболее выраженное нейропротективное влияние проявляет экстракт *R. uniflorum*, способствуя ограничению образования гиперхромных нейронов в гиппокампе на 43%, по сравнению с показателем контрольных животных (Таблица 11).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что экстракт *R. uniflorum* оказывает положительное действие на процессы запоминания информации, снижает тревожность и эмоциональность и увеличивает ориентировочно-исследовательскую активность животных на фоне длительной скополаминовой интоксикации. Исследуемый экстракт ограничивает развитие деструктивных процессов в коре больших полушарий и гиппокампе, стимулирует процессы окислительного фосфорилирования, тем самым повышает содержание АТФ в тканях головного мозга, ингибирует ПОЛ и стимулирует антиоксидантную систему головного мозга.

## ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

За последнее десятилетие увеличилось число патологий ЦНС. Лечение заболеваний ЦНС и период реабилитации больных в тяжелых случаях требуют большого периода времени, а также длительных курсов приёма лекарственных препаратов, во время проведения которых высок риск развития побочных эффектов и токсических реакций (Uddin et al., 2020). В связи с этим, в комплексном лечении и профилактике данных заболеваний перспективным является применение средств растительного происхождения, длительный приём которых в меньшей степени вызывает побочные реакции, а благодаря широкому комплексу биологически активных веществ фитопрепараты способны оказывать полимодальный эффект на нервную систему (Amirzargar et al., 2020; Uddin et al., 2020).

Особый интерес в лечении неврологических заболеваний представляет многолетнее растение семейства *Asteraceae* – *Rhaponticum uniflorum*, применяющееся в традиционной медицине в качестве средства, повышающего физическую и психическую выносливость организма и имеющее значительную сырьевую базу (Шантанова и др., 2008; Chen et al., 2017). Данный вид богат экидистероидами и другими биологически активными веществами, в том числе флавоноидами, терпеноидами, полисахаридами, аминокислотами, насыщенными и ненасыщенными жирными кислотами, витаминами и микроэлементами (Николаева и др., 2014; Гармаева и др., 2015; Оленников, Кащенко, 2018).

Результаты наших исследований показали, что экстракт сухой, полученный из листьев *R. uniflorum*, относится к категории практически нетоксичных веществ по классификациям К.К. Сидорова (1973) и Н. Hodge, R. Sterner (1975).

При оценке фармакологических свойств было выявлено, что исследуемый экстракт способствует более быстрой выработке условных рефлексов, как с отрицательным, так и положительным подкреплением. Так, в тестах УРЗД и УРАИ фитоэкстракт ускоряет выработку условных реакций, в кото-

рых в качестве условного раздражителя выступали свет и звук соответственно, а в качестве безусловного – электроболевое раздражение. Наиболее быстрое формирование УРАИ отмечается у животных, получавших фитоэкстракт в дозах 100 и 200 мг/кг, УРЗД – в дозе 100 мг/кг, и данный фармакологический эффект превосходит таковой у препарата сравнения – экстракта левзеи жидкого. В тесте «Т-образный лабиринт» исследуемый экстракт способствует снижению у животных уровня эмоциональности и тревоги, более быстрой адаптации к незнакомым условиям и ускорению выработки условного рефлекса с положительным подкреплением. Установлено, что экстракт *R. uniflorum* в дозах 100 и 200 мг/кг при ретроградной амнезии, вызванной однократным введением скополамина гидрохлорида и гиперкапнической гипоксией, повышает процент животных с сохранившимся УРПИ и увеличивает латентный период захождения в темный отсек камеры. Полученные нами данные согласуются с результатами Н.К. Татариновой (2017), показавшей, что экстракт из подземной части данного вида способствует более быстрому формированию УРПИ у интактных животных и сохранению его в более отдаленные сроки.

О наличии противотревожного эффекта у исследуемого экстракта свидетельствуют результаты, полученные в тестах «гипофагия», «Т-образный лабиринт», «конфликтная ситуация по *Vogel*» и «немотивированная агрессия». Так, в тесте «Т-образный лабиринт» экстракт *R. uniflorum* при помещении лабораторных животных в незнакомые условия, уменьшает латентный период и время реакции, тем самым стимулирует исследовательскую активность пищедобывательного поведения. В тесте «гипофагия» данный экстракт снижает латентный период, время начала приёма пищи и увеличивает объём съеденной пищи у лабораторных животных. По данным теста *Vogel*, на фоне применения фитоэкстракта увеличивается количество взятий воды животными в условиях наказуемого поведения. Использование экстракта в дозах 100-200 мг/кг способствует снижению немотивированной агрессии у животных. На модели длительного холинергического дефицита данный экстракт также ограничивает у животных проявления страха и тревоги, о чем свидетельству-

ет снижение актов груминга и дефекаций и повышение таких показателей, как норковый рефлекс и вертикальная активность в тесте «открытое поле». Анксиолитическое действие исследуемого экстракта обусловлено их стимулирующим влиянием на ГАМК-ергическую систему, за счет ингибирования действия блокатора хлорного канала – пикротоксина и блокатора ГАМК-рецептора – бикикуллина. Данный фармакологический эффект подтверждается результатами (Татариновой, 2017), показавшей, что экстракт из подземной части *R. uniflorum* снижает у животных уровень тревоги и повышает исследовательскую активность в тестах «открытое поле», приподнятый крестообразный лабиринт и «светлая/темная камера».

Экстракт сухой *R. uniflorum* оказывает антидепрессивное действие на интактных животных в тесте «неизбегаемое плавание по *Porsolt*», а также на фоне применения циклофосфана в тесте «поведенческого отчаяния по *Steru*», снижая суммарное время иммобильности животных. Наиболее существенный вклад в проявление антидепрессивного эффекта экстракта *R. uniflorum* вносит 5-О-кофеилхинная кислота. По данным литературы, 5-О-кофеилхинная кислота является одним из наиболее распространенных биологически активных полифенольных соединений, содержащихся в растениях. Известно, что 5-О-кофеилхинная кислота способна проникать через гематоэнцефалический барьер, и прямо и/или косвенно оказывать влияние на ЦНС (Heitman, Ingram, 2017). Данные многочисленных 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, тревожные расстройства (Kumar et al., 2019; Lu et al., 2020).

При повышении дозы исследуемого экстракта у него отмечается седативный эффект, выражающийся в пролонгировании снотворного действия тиопентала натрия, что, вероятно, связано с ингибированием микросомальных ферментов (цитохром Р-450). По данным Н.К. Татариновой (2017) экстракт *R. uniflorum* в высоких дозах снижает общую двигательную активность

животных в тесте «открытое поле», что свидетельствует об его седативном влиянии.

Наличие у исследуемого нами экстракта широкого спектра психотропной активности, согласуется с данными других авторов, показавших, что экидистероидсодержащие фракции снижают уровень эмоциональности, повышают двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность, а также стимулируют у животных когнитивные функции в поведенческих тестах (Пчеленко и др., 2002; Могиленко и др., 2015). По данным (Лафон, Дайнан, 2005), способность фитоэкидистероидов улучшать работу ЦНС, обусловлена индукцией глутаматдекарбоксилазы, участвующей в биосинтезе ГАМК. Действие 20-гидроксиэкидизона связано с изменением уровня наиболее важных стресс-медиаторов – катехоламинов, кортикотропин-рилизинг-гормона и ингибиторов - глюкокортикоидов, опиоидных пептидов, простагландина E<sub>2</sub>; экидистероид снижает избыточное возрастание стресс-медиаторов при последующем стрессорном воздействии (Володин и др., 2013). Помимо фитоэкидистероидов значимый вклад в реализацию психотропной активности *R. uniflorum* вносят флавоноиды, аминокислоты и другие биологически активные вещества, оказывающие полимодальное влияние на функциональное состояние ЦНС (Galdino et al., 2012; Trivellini et al., 2016; Nikolaev et al., 2019).

Гипоксия является одним из самых распространенных патологических процессов, в результате которого, происходят метаболические нарушения, включающие в себя снижение активности окислительно-восстановительных процессов и нарушение энергетического обмена в клетках (Чеснокова и др., 2017). В первую очередь, гипоксия нарушает метаболические процессы в нервных клетках, что приводит к изменению их структуры и, в дальнейшем, нарушению функций ЦНС (Брилль и др., 2017). Вызванный гипоксией окислительный стресс является основной причиной повреждения нейронов, вызывает дисбаланс оксидантов и антиоксидантов в клетках и способствует выработке избытка АФК (O'Neill et al., 2000; Allen, Bayraktutan, 2009). Последние нарушают структуру митохондрий, инактивируют их ферменты, что приводит к снижению продукции АТФ (Anderson, Sims, 2002). Внутрикле-

точный дефицит АТФ снижает рН, ингибирует активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -обменных белков, повышает внутриклеточный уровень  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Na}^+$  и снижает уровень  $\text{K}^+$ . Перегрузка клетки  $\text{Ca}^{2+}$  увеличивает активность iNOS и  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых протеаз, затем происходит повышение уровня NO и свободных радикалов, ведущих за собой токсические реакции и гибель клеток (O'Neill et al., 2000; Ozaki et al., 2002; Liu et al., 2015).

Принимая во внимание, что экстракты из надземной и подземной частей *R. uniflorum* обладают выраженной антигипоксической активностью (Татарина, 2017), стало целесообразным оценить нейропротективные свойства исследуемого нами экстракта при гипоксии/реоксигенации.

Результаты патоморфологических исследований показали, что исследуемый экстракт обладает нейропротективным действием при гипоксии/реоксигенации, повышая устойчивость тканей головного мозга к гипоксии. Так, на фоне его применения отмечаются менее выраженные структурные изменения во фронтальной коре за счет снижения количества пикнотических нейронов и «клеток-теней» и повышения числа функционально активных нейронов.

Противоишемическое действие экстракта *R. uniflorum* подтверждается на модели билатеральной окклюзии сонных артерий. Известно, что мозговая ишемия вызывает каскадные реакции с чрезмерной выработкой АФК. Врожденный антиоксидантный потенциал не может нейтрализовать АФК и сохранить окислительно-восстановительный баланс. В случае отсутствия кислорода, окислительно-восстановительные процессы останавливаются, что приводит к резкому снижению выработки АТФ (Евзельман и др., 2019; Максимович и др., 2020; Романенко, Соловьёва, 2021). Происходит прекращение работы аэробного и активация анаэробного пути утилизации глюкозы с образованием молочной кислоты, а также нарушается баланс гомеостаза ионов  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ , АДФ в нервных клетках, вследствие чего возникает чрезмерное производство митохондриями свободных радикалов (Евзельман и др., 2019; Максимович и др., 2020). Таким образом, развивается окислительный стресс, способствующий структурным повреждениям биологических мембран в

клетках головного мозга (Евзельман и др., 2019). Кроме того, окислительный стресс приводит к активации MAPKs и избыточной выработке цитокинов. MAPKs, в свою очередь, связана с запуском транскрипции различных генов апоптоза (Максимович и др., 2020). Установлено, что применение экстракта *R. uniflorum* на фоне билатеральной окклюзии сонных артерий способствует снижению уровня гибели, удлинению продолжительности жизни лабораторных животных, а также предотвращает развитие неврологического дефицита и отека головного мозга.

Показано, что скополамин оказывает прямое антагонистическое действие на M1-холинорецепторы в префронтальной зоне коры больших полушарий, которая, в свою очередь, играет большую роль в процессе консолидации памяти – переходе кратковременной памяти в долговременную память (ДП) (Llorca-Torralba et al., 2019). Считается, что основой консолидации памяти является долговременная потенция (LTP) – приспособительный механизм работы глутаматергического синапса (Galvin et al., 2020), характеризующийся приростом синаптической передачи во времени, занимающей до нескольких часов в ответ на короткую высокочастотную стимуляцию, при нарушении которого блокируется переход в ДП (Clark, Martin, 2018). В связи с этим, скополамин применяется в качестве антагониста мускариновых холинергических рецепторов для оценки когнитивного дефицита у экспериментальных животных (Klinkenberg, Blokland, 2010). После введения скополамина холинергическая нейротрансмиссия блокируется и ухудшается когнитивная функция (Claeysen et al., 2012). По данным зарубежных исследований, инъекция разовой дозы скополамина повышает уровень TNF- $\alpha$  в гиппокампе, нарушает память и моторное исполнение (Shabani, Mirshekar, 2018). Скополамин вызывает значительное снижение ацетилхолинэстеразной активности в коре головного мозга и гиппокампе, что может повлечь за собой снижение уровня ацетилхолина в мозге. Системное введение скополамина приводит к серьезному нарушению пространственной памяти и памяти пассивного избегания (Shabani, Mirshekar, 2018). Повышение уровня TNF- $\alpha$  в гиппокампе приводит к значительному снижению LTP, влияющему на синаптическую

пластичность гиппокампа. Кроме того, скополаминовая блокада мускариновых рецепторов может способствовать воспалению ткани головного мозга (Dennis et al., 2016). Скополамин может вызывать экспрессию провоспалительных медиаторов и нейротоксических цитокинов, таких как COX-1, COX-2, IL-1 $\beta$ , а также ядерного фактора, усиливающего работу транскрипционного фактора NF-kB в мозговой ткани, который меняет экспрессию многих генов и воспалительных цитокинов, включая TFN- $\alpha$ , IL-6, iNOS. Таким образом, скополамин может вызывать когнитивный дефицит из-за осложненного холинергического повреждения нейронов воспалением, опосредованным действием NF-kB (Li et al., 2015).

Известно, что нейротрофические факторы (BDNF, GDNF и NGF) и их пропептиды играют ключевую роль в регуляции роста и дифференцировки нейронов, а также в их выживании и восстановлении после патологических процессов (гипоксия, ишемия, травма, депрессия, тревога и др.) (Shen et al., 2019; Liu et al., 2022; Nicoletti et al., 2022). Сигнальные пути ростовых факторов формируют нейронные цепи во время развития мозга и регулируют адаптивную нейропластичность. Кроме того, нейротрофические факторы обеспечивают трофическую поддержку поврежденных нейронов, придавая им большую способность выживать и поддерживать свой потенциал для регенерации своих аксонов (Nicoletti et al., 2022). Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является плеiotропным фактором роста, который играет важную роль в ремоделировании сосудов головного мозга, защищает ишемизированные нейроны от повреждений, обладает мощным противовоспалительным действием и способствует повышению пластичности мозга в дополнение к усилению пролиферации клеток-предшественников нейронов (Ma et al., 2012). Следовательно, модуляция ростовых факторов может быть ценной мишенью для лечения или профилактики неврологических расстройств и возрастного снижения когнитивных функций (Nicoletti et al., 2022). Так показано, что *Ginkgo biloba* улучшает когнитивные функции за счет уменьшения окислительного повреждения и повышения уровня BDNF у старых самок крыс (Belviranlı et al., 2015).

Нами установлено, что ишемия, вызванная одномоментной окклюзией сонных артерий, с последующей 24-часовой реоксигенацией способствует экспрессии трофических факторов (BDNF, GDNF и VEGF-A) клетками головного мозга. Полученные результаты согласуются с данными других экспериментальных исследований, показавших повышение уровня ростовых факторов клетками головного и спинного мозга при тотальной ишемии и реперфузии (Кулага и др., 2013; Цыган, Трашков, 2013; Chen et al., 2005; Jung et al., 2016). Применение исследуемого экстракта оказывает более значимое действие на экспрессию факторов роста по сравнению с контролем, что свидетельствует о более высокой пластичности нейронов у животных опытных групп, на что указывает более низкое содержание маркера повреждения нервной ткани – NSE в сыворотке крови. При этом экстракт *R. uniflorum* способствует более интенсивному синтезу BDNF, а экстракт *G. biloba* – VEGF-A. Аналогичное влияние на ростовые факторы при церебральной ишемии установлено у экстракта *Salvia miltiorrhiza* и *Oleum lineum* (Bagheri et al., 2018; Sun et al., 2019).

Нейропротективное действие экстракта *R. uniflorum* исследовали при холинергическом дефиците, который создавали с помощью длительного введения скополамина. Результаты патоморфологического исследования показывают, что исследуемый экстракт уменьшает структурные изменения в коре больших полушарий и гиппокампе, снижая количество гиперхромных нейронов, явления нейронофагии и сателлитоза, а также способствуя увеличению количества нормохромных нейронов.

На фоне исследуемых патологических состояний – гипоксии/реоксигенации, ишемии и холинергическом дефиците – применение экстракта *R. uniflorum* активизирует процессы окислительного фосфорилирования в головном мозге за счет восстановления активности комплексов I и II митохондрий и стимулирования аэробных процессов гликолиза. Кроме того, экстракт *R. uniflorum* на фоне патологических процессов подавляет процессы ПОЛ, снижая концентрацию МДА в головном мозге и сыворотке крови, а также повышает уровень защиты антиоксидантной системы, стимулируя ак-

тивность ферментов (каталазы, GR и GPx) и увеличивая содержание GSH в биологических жидкостях.

Нейропротективное действие исследуемого экстракта обусловлено содержанием в нем большого количества биологически активных веществ – экистероидов, флавоноидов, полисахаридов, полифенолов, терпеноидов и т.д. Перечисленные биологически активные вещества обладают выраженным антиоксидантным эффектом и способны оказывать действие на развитие ишемического процесса в тканях – влиять на выработку цитокинов, фактора некроза опухоли, предотвращая выработку нейротоксичных веществ, уменьшая образование АФК (Pang et al., 2018). Так, флавоноиды, содержащиеся в исследуемом экстракте, такие как лютеолин, апигенин, кверцетин, способны ингибировать данные процессы, снижая уровень АФК и предотвращая развитие воспалительного процесса в нервной ткани (Pang et al., 2018). Высокой антиоксидантной и адаптогенной активностью обладает 20-гидроксиэкдизон, содержащийся в значительном количестве в исследуемом экстракте. Действуя через мембранные рецепторы GPCR (рецепторы, сопряженные с G-белком), 20-гидроксиэкдизон также восстанавливает клеточный антиоксидантный потенциал, блокирует вызванное окислительным стрессом увеличение ионов  $Ca^{2+}$  внутри клеток (Kholodova et al., 1997), а также снижает продукцию NO, экспрессию белка iNOS и активность NF- $\kappa$ B (Hu et al., 2012; Franko et al., 2021).

Ингибировать развитие окислительного стресса в тканях головного мозга путём снижения уровня внутриклеточной лактатдегидрогеназы (ЛДГ), содержания АФК и МДА способны полисахариды (Yuan et al., 2021). Кроме того, в условиях повреждения тканей 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- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  (интерферон- $\gamma$ )), тем самым подавлять выработку пероксинитрита, снижающего активность ферментов, участвующих в репарации ДНК. В первую очередь, данные процессы, направленные на ингибирование окислительного стресса,

начинают развиваться в клетках коры больших полушарий головного мозга и гиппокампа (Bhardwaj et al., 2019; Zhou et al., 2021; Yuan et al., 2021).

Биологически активные вещества, содержащиеся в составе исследуемого экстракта *R. uniflorum*, способствуют ингибированию дисфункции холинергической системы и окислительного стресса. По данным зарубежных исследований, многие биологически активные вещества на фоне действия скополамина оказывают нейропротективный эффект через активацию пути Nrf2/НО-1 и повышение экспрессии НО-1 (Hayes, Dinkova-Kostova, 2014). Показано, что экидистероиды, флавоноиды и полисахариды усиливают антиоксидантную активность организма за счёт повышения СОД и глутатиона, а также снижения содержания МДА в клетках головного мозга при холинергической интоксикации (Li et al., 2006; Yuan et al., 2021). По данным Li (2006), экидистероиды также имеют способность ингибировать активность ВАСЕ1 (бета-секретаза). Активации процессов окислительного фосфорилирования способствует действие 20-гидроксиэкидизона, входящего в состав исследуемого экстракта. 20-гидроксиэкидизон обладает антирадикальным свойством и ингибирует выработку АФК, взаимодействуя с радикалами и разделяя углерод и водород в кольцевом соединении В-С (Cai et al., 2002). Флавоноиды подавляют нейровоспалительные процессы, блокируя NF-κB и iNOS, одновременно с тем стимулируют регенерацию нейронов, усиливают экспрессию АМР-активированной протеинкиназы, восстанавливают потенциал митохондриальной мембраны, а также тормозят развитие амилоидоза, в том числе астроглиоза, микроглиоза в гиппокампе и миндалевидном теле (Wang et al., 2014; Sabogal-Guaqueta et al., 2015; Costa et al., 2016).

## 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 незнакомым 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 межнейрональных 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* умень-

шает 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 свободнорадикального окисления биомакромолекул и повышения активности эндогенной антиоксидантной системы, стабилизации мембранных образований в клетках головного мозга.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамчук, А.В. Биологическая продуктивность надземной биомассы шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi) / А.В. Абрамчук, М.Ю. Карпухин // Аграрное образование и наука. – 2019. – №2. – 5 с.
2. Абрамчук, А.В. Влияние регуляторов роста на биометрические характеристики шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi) / А.В. Абрамчук, М.Ю. Карпухин // Вестник биотехнологии. – 2018. – №3 (<http://bio.beonrails.ru/ru/issues/2018/3/168>).
3. Ажикова, А.К. Гинкго двулопастный (*Ginkgo biloba* L.) перспективы использования в фармации / А.К. Ажикова // Прикаспийский вестник медицины и фармации. – 2020. – Т. 1. – №1. – С. 6-13.
4. Ангаскиева, А.С. Исследование химического состава серпухи венценосной, культивируемой в Сибири / А.С. Ангаскиева, В.Ю. Андреева, Г.И. Калинкина, Е.Н. Сальникова, Е.А. Бородышена, Т.Г. Харина // Химия растительного сырья. – 2003. – №4. – С. 47-50.
5. Баранов, А.А. Роль пластичности головного мозга в функциональной адаптации организма при детском церебральном параличе с поражением рук / А.А. Баранов, О.А. Ключкова, А.Л. Куренков, Л.С. Намазова-Баранова, С.С. Никитин, А.Р. Артеменко, А.М. Мамедьяров // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9. – № 6. – С. 24-32.
6. Батоцыренова, Э.Т. Мембраностабилизирующая и антиоксидантная активность сухого экстракта *Astragalus membranaceus* / Э.Т. Батоцыренова, А.А. Торопова, Л.М. Танхаева, Л.Н. Шантанова, Э.А. Алексеева // Вестник Бурятского Государственного университета. – 2012. – №12. – С. 15-18.
7. Батоцыренова, Э.Т. Фармакотерапевтическая эффективность экстракта из корней *Astragalus membranaceus* (Fischer) Bunge при стресс-индуцированных состояниях / Э.Т. Батоцыренова: Автореф... дис.канд.мед.наук. – Улан-Удэ, 2013. – 23 с.
8. Беленичев, И.Ф. Нейропротекция и нейропластичность / И.Ф. Беленичев, В.И. Черний, Е.А. Нагорная, С.В. Павлов, Т.В. Черний, Н.А. Горчакова,

Н.В. Бухтиярова, И.А. Андропова, Л.И. Кучеренко. – К.: ООО «Полиграф плюс», 2014. – 512 с.

9. Большая иллюстрированная энциклопедия. Лекарственные растения. – Санкт-Петербург: СЗКЭО, 2017. – 224 с.

10. Бриль, Г.Е. Механизмы компенсации и адаптации к гипоксии / Г.Е. Бриль, Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, Н.В. Полутова, М.Н. Бизенкова // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2017. – №2. – С. 55-57.

11. Буданцев, А.Л. Биологическая активность *Hypericum perforatum* L. (*Hypericaceae*): обзор / А.Л. Буданцев, В.А. Приходько, И.В. Варганова, С.В. Оковитый // Pharmacy & Pharmacology. – 2021. – Т. 9. – №1. – С. 17-31.

12. Булгакова, С.В. Новая личность и нейрокоммуникации: нейрогенетика и нейросети, психонейроиммуноэндокринология, 5P медицина и 5G технологии / С.В. Булгакова, Н.П. Романчук, А.Н. Волобуев // Бюллетень науки и практики. – 2021. – Т. 7. – № 8. – С. 202-240.

13. Бурчинский, С.Г. Препараты валерианы как комплексные корректоры психоэмоциональных и когнитивных расстройств в неврологии: новые возможности / С.Г. Бурчинский // Неврология. – 2015. – №3. – С. 49-53.

14. Верлан, Н.В. Фармакоэпидемиологическая оценка терапии хронической церебральной ишемии / Н.В. Верлан, В.Г. Пустозеров, Л.О. Бессонова, А.А. Ананьев, Е.О. Кочкина // Вестник Бурятского государственного университета. – 2021. – №12. – С. 96-98.

15. Володин, В.В. 20-гидроксиэкдизон - растительный адаптоген: анаболическое действие, возможное использование в спортивном питании / В.В. Володин, Ю.С. Сидорова, В.К. Мазо // Вопросы питания. – 2013. – Т. 82. – №6. – С. 24-30.

16. Гармаева, Л.Л. Элементный состав *Rhaponticum uniflorum* (L.) / Л.Л. Гармаева, Г.Г. Николаева, И.Г. Николаева, Л.П. Цыбиктарова, Н.К. Татарина, Л.Д. Дымшеева // Вестник Бурятского Государственного университета. – 2015. – №12. – С. 134-137.

17. Гуляев, С.М. Адаптогенный эффект экстракта *Phlojodicarpus sibiricus* при ишемии головного мозга / С.М. Гуляев, В.В. Тараскин, Е.З. Урбанова //

- Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т. 17. – №2. – С. 63-66.
18. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М.: Медицина, 2011. – 321 с.
19. Евзельман, М.А. Острая церебральная ишемия и воспаление / М.А. Евзельман, Е.В. Митяева, Я.Б. Лашхия, П.Р. Камчатнов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2019. – Т. 119. – №12-2. – С. 73-80.
20. Елизарова, В.С. Влияние левзеи сафлоровидной (*Rhaponticum carthamoides*) на деятельность ЦНС при стрессе / В.С. Елизарова // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2017. – №2(39). – С. 17-18.
21. Звездина, Е.В. Представители семейства *Lamiaceae* Lindl. Как источники лекарственного растительного сырья для получения нейротропных средств (обзор) / Е.В. Звездина, Ж.В. Дайронас, И.И. Бочкарева, И.Н. Зилфикаров, Е.Ю. Бабаева, Е.В. Ферубко, З.А. Гусейнова, Ф.К. Серебряная, С.Р. Каибова, Т.А. Ибрагимов // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8. – № 1. – С. 4-28.
22. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С. Камышников. - М., 2009: 890 с.
23. Кароматов, И.Д. Валериана лекарственная и перспективы применения в неврологической и общеврачебной практике (литературный обзор) / И.Д. Кароматов, Д.И. Рахматова // Биология и интегративная медицина. – 2016. – №1. – С. 91-108.
24. Кароматов, И.Д. Мелисса лекарственная – химический состав, применение в древней, современной народной и научной медицине / И.Д. Кароматов, Х.А. Музаффаров // Биология и интегративная медицина. – 2021. – №3 (50). – С. 203-234.
25. Комиссарова, Е.В. Фармакогностическое изучение плодов серпухи венценосной / Е.В. Комиссарова, В.В. Вандышев, Е.А. Мирошникова, А.А.

- Терехин, Г.И. Климахин // *Агротомия и животноводство*. – 2014. – №3. – С. 18-26.
26. Королук, М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королук // *Лабораторное дело*. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
27. Кузнецова, С.М. Экстракт гинкго билоба в стратегии лечения хронических сосудистых заболеваний головного мозга / С.М. Кузнецова, Д.В. Шульженко // *Практикующему неврологу*. – 2015. – №2(72). – С. 109-115.
28. Кулага, Е.А. Динамика мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в коре головного мозга крыс и влияние препарата «Семакс» на его продукцию при моделировании ишемического инсульта / Е.А. Кулага, С.А. Гаврилова, С.В. Бурлаков, В.Б. Кошелев // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2013. – Т.12. – № 3(47). – С. 39-46.
29. Лафон, Р. Современное состояние проблемы практического использования эрдистероидов для млекопитающих и человека / Р. Лафон, Л. Дайнан // *Вестник Института биологии Коми научного центра Уральского отделения РАН*. – 2005. – Т. 89. – №3. – С. 2-18.
30. Максимович, Н.Е. Связь нарушений прооксидантно-антиоксидантного состояния с развитием морфофункциональных нарушений у крыс с субтотальной церебральной ишемией / Н.Е. Максимович, Е.И. Бонь, Э.И. Троян, Н.А. Валько // *Сибирский научный медицинский журнал*. – 2020. – Т. 40. – №4. – С. 28-34.
31. Методы биохимических исследований / под ред. М.И. Прохорова. – Л., 1982. – 271 с.
32. Могиленко, Т.Г. Изучение адаптогенной и антигипоксической активности субстанции 20Е, выделенной из серпухи пятилистной (*Serratula quinquefolia* Vieb. ex Willd.), культивируемой на Северном Кавказе / Т.Г. Могиленко, О.Н. Денисенко, А.В. Воронков // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – С. 2-3. (<http://science-education.ru/article/view?id=23717>).

33. Муродова, М.М. Лекарственное растение – Пион лекарственный, уклоняющийся / М.М. Муродова, И.Д. Кароматов // Биология и интегративная медицина. – 2018. – №4 (21). – С. 130-146.
34. Мягчилов, А.В. Особенности состава флавоноидов в серпухе венценозной (*Serratula coronata* L. S.L.) Сибири и Дальнего Востока / А.В. Мягчилов, Л.И. Соколова, П.Г. Горовой, А.А. Кечайкин // Химия растительного сырья. – 2020. – №2. – С. 171-179.
35. Некратова, А.Н. Возделывание маральего корня (*Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Pjin) как кормового растения в условиях Томской области / А.Н. Некратова, Н.А. Некратова // Вестник КрасГАУ. – 2014. – №7. – С. 57-60.
36. Николаева, Г.Г. Левзея одноцветковая и серпуха васильковая – перспективные экистероидосодержащие растения / Г.Г. Николаева, Л.Н. Шантанова, И.Г. Николаева, Л.Д. Раднаева, Л.Л. Гармаева, Л.П. Цыбиктарова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2014. – №3(97). – С. 93-96.
37. Николаева, И.Г. Определение содержания экистероидов в сырье *Fornicium uniflorum* (L.) и *Serratula centauroides* (L.) методом хроматоспектрофотометрии / И.Г. Николаева, Л.П. Цыбиктарова, Л.Л. Гармаева, Г.Г. Николаева, Д.Н. Оленников, И.Э. Матханов // Журнал аналитической химии. – 2017. – Т. 72. – №8. – С. 733-741.
38. Оленников, Д.Н. *Rhaponticum uniflorum*: химический состав и биологическая активность / Д.Н. Оленников, Н.И. Кащенко // Химия растительного сырья. – 2018. – №2. – С. 5-20.
39. Оленников, Д.Н. Фитоэкистероиды надземной части *Serratula centauroides*, произрастающей в Прибайкалье / Д.Н. Оленников, Н.И. Кащенко // Химия растительного сырья. – 2018. – №2. – С. 37-44.
40. Погосова Г.В. Нейропластичность мозга, ее связь с депрессией и приемом антидепрессантов / Г.В. Погосова, И.Е. Колтунов, Ю.М. Юферева, А.К. Аушева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8. – №7. – С. 73-76.

41. Пчеленко, Л.Д. Адаптогенный эффект экидистероидсодержащей фракции *Serratula coronata* L. / Л.Д. Пчеленко, Л.Г. Метелкина, С.О. Володина // Химия растительного сырья. – 2002. – №1. – С. 69-80.
42. Романенко, Н.И. Механизмы гипоксически-ишемического повреждения мозга при инсульте, пути коррекции / Н.И. Романенко, Э.Ю. Соловьёва // Нервные болезни. – 2021. – №1. – С. 18-27.
43. Романова, Р.С. Противосудорожное действие сухого экстракта корней *Raeonia anomala* L. / Р.С. Романова, Л.Н. Шантанова, А.Г. Мондодоев // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2014. – №5(99). – С. 60-62.
44. Романчук, Н.П. Мозг, депрессия, эпигенетика: новые данные / Н.П. Романчук, В.Ф. Пятин, А.Н. Волобуев, С.В. Булгакова, Е.В. Тренева, Д.В. Романов // Бюллетень науки и практики. – 2020. – Т. 6. – № 5. – С. 163-183.
45. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. – М., 2012. – 832 с.
46. Самбукова, Т.В. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии / Т.В. Самбукова, Б.В. Овчинников, В.П. Ганапольский, А.Н. Ятманов, П.Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15. – №2. – С. 56-63.
47. Санданов, Д.В. *Fornicium uniflorum* (Asteraceae) в Забайкалье: распространение, экология, структура сообществ и популяций / Д.В. Санданов, Н.А. Дулепова, Л.Л. Гармаева // Растительный мир Азиатской России. – 2016. – Т.2. – №22. – С. 25-31.
48. Сапарклычева, С.Е. Виды пустырника (*Leonurus* L.), произрастающие на природно-антропогенных ландшафтах среднего Урала / С.Е. Сапарклычева // Вестник биотехнологии. – 2020. – №3 (24). – 8 с.
49. Свиридов, И.В. Адаптогенные свойства экстракта сухого *Serratula centauroides*: автореферат дис... канд. мед. наук. – Улан-Удэ, 2016. – 23 с.
50. Свиридов, И.В. Антигипоксические свойства сухого экстракта из корней *Serratula centauroides* / И.В. Свиридов, Я.Г. Разуваева, Л.Н. Шантанова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2014. – №6(100). – С. 77-79.

51. Свиридов, И.В. Влияние экстракта сухого *Serratula centauroides* L. на функциональное состояние центральной нервной системы / И.В. Свиридов, Разуваева Я.Г., Шантанова Л.Н. // Вестник Бурятского Государственного университета. – 2015. – №12. – С. 184-188.
52. Свиридов, И.В. Иммунокорректирующее действие экстракта *Serratula centauroides* / И.В. Свиридов, В.Б. Хобракова, Л.Н. Шантанова // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – №5. – С. 120-122.
53. Свиридов, И.В. Мембрано-стабилизирующая активность сухих экстрактов *Serratula centauroides* и *Rhaponticum uniflorum* / И.В. Свиридов, Н.К. Татарина, Л.Н. Шантанова, А.А. Торопова, И.Э. Матханов // Курортная база и природные лечебно-оздоровительные местности Тувы и сопредельных регионов. – 2015. – №2. – С. 187-189.
54. Свиридов, И.В. Ноотропные и противосудорожные свойства сухого экстракта из *Serratula centauroides* / И.В. Свиридов, Я.Г. Разуваева, Л.Н. Шантанова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2015. – №2. – С. 89-92.
55. Сиромля, Т.И. Элементный химический состав *Hypericum perforatum* – ненормируемые элементы / Т.И. Сиромля, Ю.В. Загурская // Химия растительного сырья. – 2019. – №2. – С. 179-187.
56. Соколов, С.Я. Фитотерапия и фитотерапевтика. Руководство для врачей / С.Я. Соколов. – М.: Медицинское информационное агентство. – 2000. – 976 с.
57. Танашян, М.М. Новые возможности нейропротекции в лечении пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения / М.М. Танашян, М.А. Домашенко // Клиническая фармакология. – 2016. – № 1. – С. 16-20.
58. Татарина, Н.К. Адаптогенные свойства экстрактов *Fornicium uniflorum* L.: автореферат дис...канд. мед. наук. – Улан-Удэ, 2017. – 20 с.
59. Татарина, Н.К. Антиоксидантная активность сухих экстрактов *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC / Н.К. Татарина, И.В. Свиридов, А.А. Торопова, Л.Н. Шантанова, Л.Л. Гармаева // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2014. – №6(100). – С. 52-54.

60. Татаринова, Н.К. Противотревожное действие экстракта из корней *Rhaponticum uniflorum* / Н.К. Татаринова, Я.Г. Разуваева, Л.Н. Шантанова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2015. – №2(102). – С. 92-94.
61. Татаринова, Н.К. Разработка сухих экстрактов из *Fornicium uniflorum* L. / Н.К. Татаринова, И.Э. Матханов, Л.Н. Шантанова, С.М. Николаев, Л.Л. Гармаева, И.Г. Николаева // Курортная база и природные лечебно-оздоровительные местности Тувы и сопредельных регионов. – 2017. – №3. – С. 160-162.
62. Тимофеев, Н.П. Потенциал экистероид синтезирующих растений для фитобиотиков (обзор) / Н.П. Тимофеев // International agricultural journal. – 2021. – №6. – С. 46-112.
63. Торопова, А.А. Антиоксидантная активность адаптогенного растительного средства в модельных системах in vitro / А.А. Торопова, Б.А. Муруев, Я.Г. Разуваева, И.Г. Николаева, А.Г. Мондодоев // Якутский медицинский журнал. – 2019. – №1(65). – С. 21-24.
64. Торопова, А.А. Определение антиоксидантной активности экстракта сухого *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge в ферментных тест-системах / А.А. Торопова, С.В. Лемза, Т.А. Ажунова, О.В. Хабаева // Вестник Бурятского Государственного Университета. – 2013. – №12. – С. 24-27.
65. Урбанова, Е.З. Фармакотерапевтическая эффективность экстракта сухого *Phlojodicarpus sibiricus* (Fish.) Koso-Pol. При экспериментальной ишемии головного мозга / Е.З. Урбанова: Автореф...дис.канд.мед.наук. – Улан-Удэ, 2018. – 23 с.
66. Фитоэкистероиды (естественные синтоксины) как модуляторы адаптивных программ организма при действии раздражителей внешней и внутренней среды / В.Н. Морозов. - Тула.: Изд-во ТулГУ, 2006. - 54 с.
67. Хобракова, В.Б. Влияние экстракта сухого левзеи одноцветковой на гуморальное звено иммунного ответа при экспериментальном иммунодефиците / В.Б. Хобракова, Н.К. Татаринова // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19. – №5. – С. 401.

68. Хобракова, В.Б. Влияние экстракта сухого левзеи одноцветковой на состояние иммунной и антиоксидантной систем организма при экспериментальном иммунодефиците / В.Б. Хобракова, Ю.А. Тугарина, А.А. Торопова, Д.Н. Оленников, Л.Р. Абидуева // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2022. – Т. 25. – №1. – С. 43-49.
69. Цыбиктарова, Л.П. Микроэлементный состав серпухи васильковой (*Serratula centauroides* L.) / Л.П. Цыбиктарова, Г.Г. Николаева, И.Г. Николаева, Л.Л. Гармаева // Вестник Бурятского Государственного университета. – 2014. – №12. – С. 136-138.
70. Цыбиктарова, Л.П. Фармакогностическое исследование *Serratula centauroides* L. и разработка лекарственного средства на ее основе, обладающего адаптогенной активностью: автореф. дис. ...канд. фармац. наук. – Улан-Удэ. – 2016. – 21 с.
71. Цыган, Н.В. Повреждение головного мозга и нейротрофические механизмы его защиты на модели острой церебральной гипоксии / Н.В. Цыган, А.П. Трашков // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2013. – Т. 43. – № 3. – Р. 1-9.
72. Черний, В.И. Постишемические когнитивные нарушения. Концепция нейропластичности / В.И. Черний, И.А. Андропова, Т.В. Черний // Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. – 2017. – Т. 5. – № 3. – С. 38-48.
73. Чеснокова, Н.П. Гипоксии: виды, этиология, патогенез / Н.П. Чеснокова, Г.Е. Бриль, Н.В. Полутова, М.Н. Бизенкова // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2017. – №2. – С. 53-55.
74. Шантанова, Л.Н. Адаптогены в тибетской медицине / Л.Н. Шантанова, Д.Б. Дашиев, Д.Б. Раднаева, Т.Г. Петрова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – №3. – С. 135.
75. Шантанова, Л.Н. Стресспротективная активность экстрактов сухих из корневищ и надземной части *Rhaponticum uniflorum* / Л.Н. Шантанова, И.Э. Матханов, С.М. Николаев, И.Г. Николаева, В.Е. Хитрихеев. – Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2020. – №2(28). – С. 4-10.

76. Шулькин, А.В. Современные представления о фармакодинамике экидстероидов / А.В. Шулькин, Е.Н. Якушева, В.В. Давыдов, В.Н. Дармограй // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2012. – №4. – С. 164-169.
77. Янишевский, С.Н. Современные стратегии защиты при гипоксически-ишемическом повреждении головного мозга / С.Н. Янишевский, Н.В. Цыган, С.Ю. Голохвастов, Р.В. Андреев, И.В. Литвиненко, О.С. Карпова, В.А. Яковлева // Журнал неврологии и психиатрии. – 2017. – Т. 2. – № 12. – С. 78-86.
78. Abdel-Rahman, R.F. Neuroprotective effect of *Crocus sativus* against cerebral ischemia in rats / R.F. Abdel-Rahman, S.A. El Awdan, R.R. Hegazy, D.F. Mansour, H.A. Ogaly, M. Abdelbaset // Metabolic Brain Disease. – 2020. – Vol. 35. – P. 427-439.
79. Abdul Manap, A.S. *Bacopa monnieri*, a neuroprotective lead in Alzheimer disease: a review on its properties mechanisms of action, and preclinical and clinical studies / A.S. Abdul Manap, S. Vijayabalan, P. Madhavan, Y.Y. Chia, A. Arya, E.H. Wong, F. Rizwan, U. Bindal, S. Koshy // Drug Target Insights. – 2019. – Vol. 13. – P. 1-13.
80. Ahmadpour, N. Extracellular Calcium influx pathways in astrocyte Calcium microdomain physiology / N. Ahmadpour, M. Kantroo, J.L. Stobart // biomolecules. – 2021. – Vol. 11. – P. 1467.
81. Al-kuraishy, H.M. Beneficial neuro-pharmacological effect of Passionflower (*Passiflora Incarnate* L) / H.M. Al-kuraishy, S. Al-windy, A.I. Al-Gareeb // Online journal of neurology and brain disorders. – 2020. – Vol. 3. – №5. – P. 285-289.
82. Allen, C.L. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke / C.L. Allen, U. Bayraktutan // International Journal of Stroke. – Vol. 4. – P. 461-470.
83. Álvarez-Sab J. The Role of Citicoline in Neuroprotection and Neurorepair in Ischemic Stroke / J. Álvarez-Sab, G.C. Rom // Brain Science. – 2013. – №3. – P. 1395–414.
84. Amirzargar, N. Neuroprotective effects of medicinal plants in cerebral hypoxia and anoxia: a systematic review / N. Amirzargar, S. Heidari-Soureshjani, Q.

Yang et al. // The Natural Products Journal. – 2020. – Vol. 10. – №5. – P. 550–565.

85. Anderson, M.F. The effects of focal ischemia and reperfusion on the glutathione content on mitochondria from rat brain subregions / M.F. Anderson, N.F. Sims // Journal of Neurochemistry. – 2002. – Vol. 81. – №2. – P. 541-549.

86. Askarizadeh, A. Neuroprotection by curcumin: a review on brain delivery strategies / A. Askarizadeh, G.E. Barreto, N.C. Henney, M. Majeed, A. Sahebkar // International Journal of Pharmaceutics. – 2020. – Vol. 585. – P. 119476.

87. Bagheri, A. The Neuroprotective Effects of Flaxseed Oil Supplementation on Functional Motor Recovery in a Model of Ischemic Brain Stroke: Upregulation of BDNF and GDNF / A. Bagheri, S. Talei, N. Hassanzadeh, T. Mokhtari, M. Akbari, F. Malek, S.B. Jameie, Y. Sadeghi, G. Hassanzadeh // Acta Med Iran. – 2018. – Vol. 55(12). – P. 785-792.

88. Bayat, M. Neuroprotective properties of *Melissa officinalis* after hypoxic-ischemic injury both in vitro and in vivo / M. Bayat, A.A. Tameh, M.H. Ghahremani, M. Akbari, S.E. Mehr, M. Khanavi, G. Hassanzadeh // DARU Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2012. – Vol. 20. – P. 42.

89. Bellone, J.A. Neuropsychological Effects of Pomegranate Supplementation Following Ischemic Stroke / J.A. Bellone // Loma Linda University Electronic Theses, Dissertations & Projects. – 2016. – 365 p.

90. Belviranlı, M. The effects of *Ginkgo biloba* extract on cognitive functions in aged female rats: The role of oxidative stress and brain-derived neurotrophic factor / M. Belviranlı, N. Okudan // Behavioural Brain Research. – 2015. – Vol. 278. – P. 453-461.

91. Bhardwaj, M.  $\alpha$ -Ecdysone suppresses inflammatory responses via the Nrf2 pathway in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells / M. Bhardwaj, N.Z. Mamadalieva, A.K. Chauhan, S.Ch. Kang // International Immunopharmacology. – 2019. – Vol. 73. – P. 405-413.

92. Bian, Y. Neuroprotective potency of Saffron against neuropsychiatric diseases, neurodegenerative diseases, and other brain disorders: from bench to bed-

- side / Y. Bian, C. Zhao, S. Ming-Yuen Lee // *Frontiers in Pharmacology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 579052.
93. Cai, Y.J. Antioxidative and free radical scavenging effects of ecdysteroids from *Serratula strangulata* / Y.J. Cai, J.Q. Dai, J.G. Fang, L.P. Ma, L.F. Hou, L. Yang, ZH-L. Liu // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2002. – Vol. 80. – P. 1187-1194.
94. Cao, Z. *Hypericum perforatum* extract attenuates behavioral, biochemical, and neurochemical abnormalities in aluminium chloride-induced Alzheimer's disease rats // Z. Cao, F. Wang, C. Xiu, J. Zhang, Y. Li // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2017. – Vol. 91. – P. 931-937.
95. Castren, E. Brain-derived neurotrophic factor signaling in depression and antidepressant action / E. Castren, L.M. Monteggia // *Biological Psychiatry*. – 2021. – Vol. 90. – № 2. – P. 128-136.
96. Chen, H. Anti-tumor effect of *Rhaponticum uniflorum* Ethyl Acetate extract by regulation of Peroxiredoxin1 and Epithelial-to-mesenchymal transition in oral cancer / H. Chen, C. Wang, M. Qi, L. Ge, Z. Tian, J. Li, M. Zhang, M. Wang, L. Huang, X. Tang // *Frontiers in Pharmacology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 870.
97. Chen, J. Atorvastatin Induction of VEGF and BDNF Promotes Brain Plasticity after Stroke in Mice / J. Chen, C. Zhang, H. Jiang, Y. Li, L. Zhang, A.M. Robin, M. Katakowski, M. Lu, M. Chopp // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2005. – Vol. 25. – P. 281 - 290.
98. Chen, Y. Detrimental effects of hypercortisolism on brain structure and related risk factors / Y. Chen, J. Zhang, H. Tan, J. Li, Y. Yu // *Scientific reports*. – 2020. – Vol. 10. – P. 12708.
99. Chinta, S.J. Cellular senescence is induced by the environmental neurotoxin paraquat and contributes to neuropathology linked to Parkinson's disease / S.J. Chinta, G. Woods, M. Demaria, A. Rane, Y. Zou, A. McQuade, S. Rajagopalan, C. Limbad, D.T. Madden, J. Campisi, J.K. Andersen // *Cell reports*. – 2018. – Vol. 22. – № 4. – P. 930-940.

100. Chung, W-S. Astrocytes control synapse formation, function and elimination / W-S. Chung, N.J. Allen, C. Eroglu // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. – 2015. – Vol. 7. – №9. – P. a020370.
101. Claeysen, S. Alzheimer culprits: cellular crossroads and interplay / S. Claeysen, M. Cochet, R. Donneger, A. Dumuis, J. Bockaert, P. Giannoni // *Cellular Signalling*. – 2012. – Vol. 24. – №9. – P. 1831-1840.
102. Clark, R.E. Behavioral neuroscience of learning and memory / R.E. Clark, S.J. Martin // Switzerland: Springer. – 2018.
103. Collins, A.E. Naturally occurring antioxidant therapy in Alzheimer's disease / A.E. Collins, T.M. Saleh, B.E. Kalisch // *Antioxidants*. – 2022. – Vol. 11. – №2. – P. 213.
104. Costa, I.M. Astragaloside IV supplementation promotes a neuroprotective effect in experimental models of neurological disorders: a systematic review / I.M. Costa, F.O.V. Lima, L.C.B. Fernandes, B. Norrara, F.I. Neta, R.D. Alves, J. Cavalcanti, E.E. Lucena, J.S. Cavalcante, A.C.M. Rego, I. Filho, D.B. Queiros, M. Freire, F. Guzen // *Current Neuropharmacology*. – 2019. – Vol. 17. – №7. – P. 648-665.
105. Costa, L.G. Mechanisms of neuroprotection by quercetin: Counteracting oxidative stress and more / L.G. Costa, J.M. Garrick, P.J. Roque // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 1-10.
106. David, D.J. Antidepressant and tolerance: determinants and management of major side effects / D.J. David, D. Gourion // *L'Encephale*. – 2016. – Vol. 42. – №6. – P. 553-561.
107. De Luca, C. Neuro-immune hemostasis: homeostasis and diseases in the central nervous system / C. De Luca, A.M. Colangelo, L. Alberghina, M. Papa // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. – 2018. – Vol. 12. – P. 459.
108. De Magalhaes, J.P. Stress, cell senescence and organismal ageing / J.P. de Magalhaes, J.F. Passos // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 2018. – Vol. 170. – P. 2-9.
109. De Souza-Talarico, J.N. Effects of stress hormones on the brain and cognition: Evidence from normal to pathological aging / J.N. de Souza-Talarico, M-F.

- Marin, S. Sindi, S.J. Lupien // *Dementia & Neuropsychologia*. – 2011. – Vol. 5. – №1. – P. 8-16.
110. Deng, Z. Effect of *Astragalus membranaceus* polysaccharides on oxidative damage in skeletal muscle of exhaustive rats / Z. Den, Q. Hu // *African Journal of Agricultural Research*. – 2011. – Vol. 6. – №17. – P. 4086-4090.
111. Dennis, S.H. Activation of muscarinic M1 acetylcholine receptors induces long-term potentiation in the hippocampus / S.H. Dennis, F. Pasqui, E.M. Colvin, H. Sanger, A.J. Mogg, C.C. Felder, L.M. Broad, S.M. Fitzjohn, J.T.R. Isaac, J.R. Mellor // *Cerebral Cortex*. – 2016. – Vol. 26. – P. 414-26.
112. Dorszewska, J. Neuroplasticity in the pathology of neurodegenerative diseases / J. Dorszewska, W. Kozubski, W. Waleszczyk, M. Zabel, K. Ong // *Neural Plasticity*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 4245821.
113. Enkhtuya, E. Antioxidative constituents in the leaves of *Paeonia anomala* grown in Mongolia / E. Enkhtuya, T. Shimamura, T. Kashiwagi, H. Ukeda // *Food Science and Technology Research*. – 2017. – Vol. 23. – №1. – P. 63-70.
114. Enogieru, A.B. Rutin as a potent antioxidant: implications for neurodegenerative disorders / A.B. Enogieru, W. Haylett, D.Ch. Hiss, S. Bardien, O.E. Ekpo // *Oxidative medicine and cellular longevity*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 6241017.
115. Forlenza, O.V. Clinical and biological effects of long-term lithium treatment in older adults with amnesic mild cognitive impairment: randomized clinical trial / O.V. Forlenza, M. Radanovic, L.L. Talib, W.F. Gattaz // *The British Journal of Psychiatry*. – 2019. – Vol. 215. – P. 668-674.
116. Franco, R.R. A 20-hydroxyecdysone-enriched fraction from *Pfaffia glomerata* (Spreng.) pedersen roots alleviates stress, anxiety, and depression in mice / R.R. Franco, L. Takata, K. Chagas, A.B. Justino, A.L. Saraiva, L.R. Goulart, V.M. Rodrigues Ávila, W.C. Otoni, F.S. Espindola, C.R. Silva // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2021. – P. 26.
117. Gad, R.A. Mitigating effects of *Passiflora incarnate* on oxidative stress and neuroinflammation in case of pilocarpine-induced status epilepticus model / R.A. Gad, E.S. Abdel-Reheim, H. Ebaid, I.M. Alhazza, A.S.A. Abuelsaad // *Journal of King Saud University*. – 2022. – Vol. 34. – P. 101886.

118. Galdino, P.M. The anxiolytic-like effect of an essential oil derived from *Spiranthera odoratissima* A. St. Hil. leaves and its major component, beta-caryophyllene, in male mice / P.M. Galdino, M.M. Nascimento, I.F. Florentino // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. – 2012. – Vol. 38. – №2. – P. 276-84.
119. Galvin, V.C. Involvement of nicotinic receptors in working memory function / V.C. Galvin, A.F.T. Arnsten, M. Wang // *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. – 2020. – Vol. 45. – P. 89-99.
120. Garmaeva, L.L Amino acids from *Rhaponticum uniflorum* / L.L. Garmaeva, I.G. Nikolaeva, G.G. Nikolaeva // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2017. – Vol. 53. – №3. – P. 607-608.
121. Garmaeva, L.L. Vitamin B content in *Rhaponticum uniflorum* / L.L. Garmaeva, I.G. Nikolaeva, G.G. Nikolaeva, L.P. Tsybiktarova // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2015. – Vol. 51. – №5. – P. 978-979.
122. Gibbert, J. Improvement of stress resistance and quality of life of adults with nervous restlessness after treatment with a *Passion flower* dry extract / J. Gibbert, F. Kreimendahl, J. Lebert, R. Rychlik, I. Trompetter // *Complement Medicine Research*. – 2017. – Vol. 24. – P. 83-89.
123. Ginsberg, M. Expanding the concept of neuroprotection for acute ischemic stroke: The pivotal roles of reperfusion and the collateral circulation / M. Ginsberg // *Progress in Neurobiology*. – 2016. – Vol. 145-146. – P. 46-77.
124. Gong, L. Astragaloside IV protects rat cardiomyocytes from hypoxia-induced injury by down-regulation of miR-23a and miR-92a / L. Gong, J. Zhang, G. Guo, J. Shi, H. Xu // *Cellular Physiology and Biochemistry*. – 2018. – Vol. 49. – №6. – P. 2240-2253/
125. Gregory, J. Neuroprotective herbs for the management of Alzheimer's disease / J. Gregory, Y.V. Vengalasetti, D.E. Bredesen, R.V. Rao // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11. – P. 543.
126. Hambali, A. Hypoxia-induced neuroinflammation in Alzheimer's disease: potential neuroprotective effects of *Centella asiatica* / A. Hambali, J. Kumar, N.F.

- Md Hashim, S. Maniam, M.Z. Mehat, M.S. Cheema, M. Mustapha, M.I. Adenan, J. Stanslas, H.A. Hamid // *Frontiers in Physiology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 712317.
127. Hao, F. Enhanced neuroprotective effects of combination therapy with bone marrow-derived mesenchymal stem cells and *Ginkgo biloba* extract (EGb761) in a rat model of experimental autoimmune encephalomyelitis / F. Hao, A. Li, H. Yu, M. Liu, Y. Wang, J. Liu, Z. Liang // *Neuroimmunomodulation*. – 2016. – Vol. 23. – P. 41-57.
128. Harada, K. Gliotransmitter release from astrocytes: functional, developmental, and pathological implications in the brain / K. Harada, T. Kamiya, T. Tsuboi // *Frontiers in Neuroscience*. – 2016. – Vol. 9. – P. 499.
129. Hayes, J.D. The Nrf2 regulatory network provides an interface between redox and intermediary metabolism / J.D. Hayes, A.T. Dinkova-Kostova // *Trends in Biochemical Sciences*. – 2014. – Vol. 39. – №4. – P. 199-218.
130. Heitman, E. Cognitive and neuroprotective effects of chlorogenic acid / E. Heitman, D.K. Ingram // *Nutritional Neuroscience*. – 2017. – Vol. 20. – № 1. – P. 32-39.
131. Herraiz, T. Monoamine oxidase-A inhibition and associated antioxidant activity in plant extracts with potential antidepressant actions // T. Herraiz, H. Guillen // *BioMed Research International*. – 2018. – P. 4810394.
132. Herranz, N. Mechanisms and functions of cellular senescence / N. Herranz, J. Gil // *Journal of Clinical Investigation*. – 2018. – Vol. 128. – №4. – P. 1238-1246.
133. Hong-Cai, W. Protective effects of ginsenoside Rb1 on A $\beta$  amyloid-induced hippocampal neuronal injury in rats / W. Hong-Cai, J. Yu-Meng, Z. Xue, W. Ning, G. Di, G. Ming, Z. Jing-Yu, Y. Zi-Chao // *Journal of Jilin University (Medicine Edition)*. – 2012. – Vol. 38. – P. 447–450.
134. Hu, B. Ethanol extracts of *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC flowers attenuate doxorubicin-induced cardiotoxicity via alleviating apoptosis and regulating mitochondrial dynamics in H9C2 cells / B. Hu, D. Zhen, T. Xuan, Y. Wang, M. Liu, L. Yu, D. Bai, D. Fu, C. Wei, M. Bai // *Journal of ethnopharmacology*. – 2022. – Vol. 288. – P. 114936.

135. Hu, J. 20-Hydroxyecdysone protects against oxidative stress-induced neuronal injury by scavenging free radicals and modulating NF-kappa and JNK pathways / J. Hu, C.X. Luo, W.H. Chu, Y.A. Shan, Z.M. Qian, G. Zhu, Y.B. Yu, H. Feng // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7. – P. e50764.
136. Huang, X. Neuroprotective effects of Ginseng phytochemicals: recent perspectives / X. Huang, N. Li, Y. Pu, T. Zhang, B. Wang // Molecules. – 2019. – Vol. 24. – P. 2939.
137. Janda, K. *Passiflora incarnate* in neuropsychiatric disorders – a systematic review / K. Janda, K. Wojtkowska, K. Jakubczyk, J. Antoniewicz, K. Skonieczna-Zydecka // Nutrients. – 2020. – Vol. 12. – P. 3894.
138. Jasey, N. Neuroplasticity in Brain Injury: Maximizing Recovery / N. Jasey, I. Ward // Current Physical Medicine and Rehabilitation Reports. – 2019. – Vol. 7. – P. 333–340.
139. Jawna-Zboinska, K. *Passiflora incarnate* L. Improves spatial memory, reduces stress, and affects neurotransmission in rats / K. Jawna-Zboinska, K. Blecherz-Klin, I. Joniec-Maciejak, A. Wawer, J. Pyrzanowska, A. Piechal, D. Mirowska-Guzel, E. Widy-Tyszkiewicz // Phytotherapy Research. – 2016. – Vol. 30. – P. 781-789.
140. Jeong, Y.H. Anti-inflammatory effect of *Rhapontici radix* ethanol extract via inhibition of NF-kB and MAPK and induction of HO-1 in macrophages / Y.H. Jeong, Y-C. Oh, W-K. Cho, N-H. Yim, J.Y. Ma // Mediators of Inflammation. – 2016. – Vol. 3. – P. 7216912.
141. Ji, Y. Neuroprotective effects of baikalein, wogonin, and oroxylin A on amyloid Beta-induced toxicity via NF-kB/MAPK pathway modulation / Y. Ji, J. Han, N. Lee, J-H. Yoon, K. Youn, H.J. Ha, E. Yoon, D.H. Kim, M. Jun // Molecules. – 2020. – Vol. 25. – P. 5087.
142. Jingjing, T. Neuroprotective effects of arbutin against oxygen and glucose deprivation-induced oxidative stress and neuroinflammation in rat cortical neurons / T. Jingjing, Y.M. Kumar, D. Sushma, K. Manish // Acta Pharmaceutica. – 2021. – Vol. 71. – №1. – P. 123-134.

143. Jung, H.Y. Heme Oxygenase-1 Protects Neurons from Ischemic Damage by Upregulating Expression of Cu, Zn-Superoxide Dismutase, Catalase, and Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Rabbit Spinal Cord / H.Y. Jung, D.W. Kim, H.S. Yim, D.Y. Yoo, J.W. Kim, M.-H. Won, Y.S. Yoon, S.Y. Choi, I.K. Hwang // *Neurochemical Research*. – 2016. – Vol. 4141. – P. 869-879.
144. Kandiah, N. Treatment of dementia and mild cognitive impairment with or without cerebrovascular disease: Expert consensus on the use of *Ginkgo biloba* extract, EGb 761 / N. Kandiah, P.A. Ong, T. Yuda, L.L. Ng, K. Mamun, R.A. Merchant, C. Chen, J. Dominguez, S. Marasigan, E. Ampil, V.T. Mguyen, S. Yusoff, Y.F. Chan, F.M. Yong, O. Krairit, C. Suthisisang, V. Senanarong, Y. Ji, R. Thukral, R. Ihl // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. – 2019. – Vol. 25. – №2. – P. 288-298.
145. Kempermann, G. Human Adult Neurogenesis: Evidence and Remaining Questions / G. Kempermann, F.H. Gage, L. Aigner, H. Song, M.A. Curtis, S. Thuret, H.G. Kuhn, S. Jessberger, P.W. Frankland, H.A. Cameron, E. Gould, R. Hen, D.N. Abrous, N. Toni, A.F. Schinder, X. Zhao, P.J. Lucassen, J. Frisén // *Cell Stem Cell*. – 2018. – Vol. 23. – №1. – P. 25-30.
146. Kholodova, Iu.D. Effect of vitamin D<sub>3</sub> and 20-hydroxyecdysone on the content of ATP, creatine phosphate, carnosine and Ca<sup>2+</sup> in skeletal muscles / Iu.D. Kholodova, V.A. Tugai, V.P. Zimina // *Ukrainskii Biokhimičeskii Zhurnal*. – 1997. – Vol. 69. – P. 3-9.
147. Klinkenberg, I. The validity of scopolamine as a pharmacological model for cognitive impairment: a review of animal behavioral studies / I. Klinkenberg, A. Blokland // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2010. – Vol. 34. – P. 1307-50.
148. Koshovyi, O. Phytochemical and psychotropic research of motherwort (*Leonurus cardiac* L.) modified dry extracts / O. Koshovyi, A. Raal, I. Kireyev, N. Tryshchuk, T. Ilina, Y. Romanenko, S.M. Kovalenko, N. Bunyatyan // *Plants*. – 2021. – Vol. 10. – P. 230.

149. Kulik, Y. Structural plasticity of dendritic secretory compartments during LTP-induced synaptogenesis / Y. Kulik, D.J. Watson, G. Cao, M. Kuwajima, K.M. Harris // *ELife*. – 2019. – Vol. 8. – P. e46356.
150. Kumar, G. Neuroprotective effect of chlorogenic acid in global cerebral ischemia-reperfusion rat model / G. Kumar, S. Mukherjee, P. Paliwal, S.S. Singh H. Birla, S.P. Singh, S. Krishnamurthy, R. Patnaik // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. – 2019. – Vol. 392. – № 10. – P. 1293-1309.
151. Kumari, R. Mechanisms of cellular senescence: cell cycle arrest and senescence associated secretory phenotype // R. Kumari, P. Jat // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. – 2021. – Vol. 9. – P. 645593.
152. Le Couteur, D.G. Can we make drug discovery targeting fundamental mechanisms of aging a reality? / D.G. Le Couteur, R.M. Anderson, R. de Cabo // *Expert opinion on drug discovery*. – 2021. – Vol. 17. – №2. – P. 97-100.
153. Lee, J-H. Inhibition of wild herb *Rhaponticum uniflorum* on synthesis of inflammatory mediators in macrophage cells / J-H. Lee, K.H. Hwang, G.H. Kim // *Food Science and Biotechnology*. – 2013. – Vol. 22. – №2. – P. 567-572.
154. Li, J. Upregulation effects of tanshione IIA on the expression of NeuN, Nissl body, and I $\kappa$ B and downregulation effects on the expressions of GFAP and NF- $\kappa$ B in the brain tissues of rat model of Alzheimer's disease / J. Li, P.Y. Wen, W.W. Li, J. Zhou // *Neuroreport*. – 2015. – Vol. 26. – P. 758-766.
155. Li, S. *Ginkgo biloba* extract improved cognitive and neurological functions of acute ischaemic stroke: a randomized controlled trial / S. Li, X. Zhang, Q. Fang, J. Zhou, M. Zhang, H. Wang, Y. Chen, B. Xu, Y. Wu, L. Qian, Y. Xu // *Stroke and Vascular Neurology*. – 2017. – Vol. 2. – P. 189-197.
156. Li, W. Emerging senolytic agents derived from natural products / W. Li, L. Qin, R. Feng, G. Hu, H. Sun, Y. He, R. Zhang // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 2019. – Vol. 181. – P. 1-6.
157. Li, X. A review of recent research progress on the *Astragalus genus* / X. Li, L. Qu, Y. Dong, L. Han, E. Liu, S. Fang, Y. Zhang, T. Wang // *Molecules*. – 2014. – Vol. 19. – №11. – P. 18850-18880.

158. Li, Y. Control of APP processing and Abeta generation level by BACE1 enzymatic activity and transcription / Y. Li, W. Zhou, Y. Tong, H. He, W. Song // The FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. – 2006. – Vol. 20. – P. 285-292.
159. Liebner, S. Functional morphology of the blood-brain barrier in health and disease / S. Liebner, R.M. Dijkhuizen, Y. Reiss, K.H. Plate, D. Agalliu, G. Constantin // Acta Neuropathologica. – 2018. – Vol. 135. – P. 311-336.
160. Liu, L. Efficacy and mechanism of *Panax ginseng* in experimental stroke / L. Lui, G.A. Anderson, T.G. Fernandez, S. Dore // Frontiers in Neuroscience. – 2019. – Vol. 13. – P. 294.
161. Liu, X. Association between plasma levels of BDNF and GDNF and the diagnosis, treatment response in first-episode MDD / X. Liu, P. Li, X. Ma, J. Zhang, X. Sun, X. Luo, Y. Zhang // Journal of Affective Disorders. – 2022. – Vol. 315. – P. 190-197.
162. Liu, Y. Activation of the Nrf2 defense pathway contributes to neuroprotective effects of phloretin on oxidative stress injury after cerebral ischemia/reperfusion in rats / Y. Liu, L. Zhang, J. Liang // Journal of the Neurological Sciences. – 2015. – Vol. 351. – №2-3. – P. 88-92.
163. Llorca-Torralba, M. Chemogenetic silencing of the locus coeruleus-basolateral amygdala pathway abolishes pain-induced anxiety and enhanced aversive learning in rats / M. Llorca-Torralba, I. Suárez-Pereira, L. Bravo, C. Camarena-Delgado, J.A. Garcia-Partida, J.A. Mico, E. Berrocoso // Biological Psychiatry. – 2019. – Vol. 85. – №12. – P. 983-985.
164. Lokanathan, Y. Recent updates in neuroprotective and neuroregenerative potential of *Centella asiatica* / Y. Lokanathan, N. Omar, N.N. Ahmad Puzi, A. Saim, R. Hj Idrus // Malaysian Journal of Medical Sciences. – 2016. – Vol. 23. – №1. – P. 4-14.
165. Lopez, V. Neuroprotective and neurological properties of *Melissa officinalis* / V. Lopez, S. Martin, M.P. Gomez-Serranillos, M.E. Carretero, A.K. Jäger, M.I. Calvo // Neurochemical Research. – 2009. – Vol. 34. – P. 1955-1961.

166. Lu H. Chlorogenic acid: A comprehensive review of the dietary sources, processing effects, bioavailability, beneficial properties, mechanisms of action, and future directions / H. Lu, Z. Tian, Y. Cui, Z. Liu, X. Ma // *Comprehensive reviews in food science and food safety*. – 2020. – Vol. 19. – № 6. – P. 3130–3158.
167. Luo, C. Protective effect and mechanism of ecdysterone on injury of focal cerebral infarct in rats / C. Luo, Y. Zhang, L. Chi, L. Li, K. Chen // *Chemical Abstracts*. – 2009. – Vol. 19. – P. 176-178.
168. Luo, H. Effect of ecdysterone on injury of lipid peroxidation following focal ischemia in rats / H. Luo, C. Luo, Y. Zhang, L. Chi, L. Li, K. Chen // *Chemical Abstract*. – 2009. – Vol. 15. – P. 12-14.
169. Luo, Y. *Ginkgo Biloba* neuroprotection: therapeutic implications in Alzheimer's disease / Y. Luo // *Journal of Alzheimer's disease*. – 2001. – Vol. 3. – №4. – P. 401-407.
170. Lysiuk, R. Pharmacology and ethnomedicine of the genus *Astragalus* / R. Lysiuk, R. Darmohray // *International Journal of Pharmacology, Phytochemistry and Ethnomedicine*. – 2016. – Vol. 3. – P. 46-53.
171. Ma, R. Animal models of cerebral ischemia: a review / R. Ma, Q. Xie, Y. Li, Zh. Chen, M. Ren, H. Chen, H. Li, J. Li, J. Wang // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2020. – Vol. 131. – P. 110686.
172. Ma, Y. Effects of vascular endothelial growth factor in ischemic stroke / Y. Ma, A. Zechariah, Y. Qu, D.M. Hermann // *Journal of Neuroscience Research*. – 2012. – Vol. 90. – Is. 10. – P. 1873-1882.
173. Maglio, L.E. IGF-I facilitates extinction og conditioned fear / L.E. Maglio, J.A. Noriega-Prieto, I.B. Maroto, J. Martin-Cortecero, A. Muñoz-Callejas, M. Callejo-Mostoles, D.F. de Sevilla // *ELife*. – 2021. – Vol. 10. – P. e67267.
174. Mahan, V.L. Neurointegrity and euophysiology: astrocyte, glutamate and carbon monoxide interactions / V.L. Mahan // *Medical Gas Research*. – 2019. – Vol. 9. – №1. – P. 24-45.
175. Maharjan, R. Role of lifestyle in neuroplasticity and neurogenesis in an aging brain / R. Maharajan, L.D. Bustamante, K.N. Chattas, S. Ilyas, R. Al-Refai, S. Khan // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12. – №9. – P. e10639.

176. Mahboubi, M. *Melissa officinalis* and rosmarinic acid in management of memory functions and Alzheimer disease / M. Mahboubi // Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine . – 2019. – Vol. 9. – №2. – P. 47-52.
177. Manayi, A. Neuroprotective effects of paeoniflorin in neurodegenerative diseases of the central nervous system / A. Manayi, S. Omidpanah, D. Barreca, S. Ficarra, M. Daglia, S.F. Nabavi, S. M. Nabavi // Phytochemistry Reviews. – 2017. – Vol. 16. – P. 1173-1181.
178. Micheli, L. Depression and adult neurogenesis: positive effects of the antidepressant fluoxetine and of physical exercise / L. Micheli, M. Ceccarelli, G. D'Andrea, F. Tirone // Brain Research Bulletin. – 2018. – Vol. 143. – P. 181-193.
179. Moss, J. Fine process of Nestin-GFP-positive radial glia-like stem cells in the adult dentate gyrus ensheathes local synapses and vasculature / J. Moss, E. Gebara, E.A. Bushong, I. Sanchez-Pascual, R. O'Laio, I.E. M'Chari, J. Kocher-Braissant, M. H. Ellisman, N. Toni // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2016. – Vol. 113. – №18. – P. 201514652.
180. Nandhini, S. *Valeriana officinalis*: a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology / S. Nandhini, K.B. Narayanan, K. Ilango // Asian journal of pharmaceutical and clinical research. – 2018. – Vol. 11. – №1. – P. 36-41.
181. Narayan, S.K. Preclinical animal studies in ischemic stroke: challenges and some solutions / S.K. Narayan, S.G. Cherian, P.B. Phaniti, S.B. Chidambaram, A.H.R. Vasanthi, M. Arumugam // Animal models and Experimental Medicine. – 2021. – Vol. 4. – № 2. – P. 104-115.
182. Nicoletti, V.G. The role of metals in the neuroregenerative action of BDNF, GDNF, NGF and other neurotrophic factors / V.G. Nicoletti, K. Pajer, D. Calcagno, G. Pajenda, A. Nógrádi // Biomolecules. – 2022. – № 12. – P. 1015.
183. Noriega-Prieto, J.A. IGF-I governs cortical inhibitory synaptic plasticity by astrocyte activation / J.A. Noriega-Prieto, L.E. Maglio, J.A. Zegarra-Valdivia, J. Pignatelli, A.M. Fernandez, L. Martinez-Rachadell, J. Fernandes, A. Núñez, A. Araque, I.T. Aleman, D.F. de Sevilla // bioRxiv. – 2020. – P. 942532.

184. Nowak, A. The use of Ginkgo Biloba L. as a neuroprotective agent in the Alzheimer's disease / A. Nowak, K. Kojder, J. Zielonka-Brzezicka, J. Wrobel, M. Bosiacki, M. Fabianska, M. Wrobel, J. Solec-Pastuszka, A. Klimowicz // *Frontiers in Pharmacology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 775034.
185. Nunes, M.A. Microdose lithium treatment stabilized cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease / M.A. Nunes, T.A. Viel, H.S. Buck // *Current Alzheimer Research*. – 2013. – Vol. 10. – P. 104–107.
186. Olennikov D.N. The ethnopharmacological uses, metabolite diversity, and bioactivity of *Rhaponticum uniflorum* (*Leuzea uniflora*): A comprehensive review // *Biomolecules*. – 2022. – Vol. 12, No 11. – 1720.
187. Olennikov, D.N. Free carbohydrates, glucofructans, and other polysaccharides from *Rhaponticum uniflorum* / D.N. Olennikov // *Chemistry of Natural Compounds*. 2018. – Vol. 54. – №4. – P. 751-754.
188. Olennikov, D.N. Guaine-type sesquiterpenes from *Rhaponticum uniflorum* / D.N. Olennikov // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2019. – Vol. 55. – №1. – P. 157-159.
189. Olennikov, D.N. Makosterone C-20,22-acetonide from *Rhaponticum uniflorum* / D.N. Olennikov // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2018. – Vol. 54. – №5. – P. 930-933.
190. Olennikov, D.N. Minor ecdysteroids from *Rhaponticum uniflorum* leaves from eastern Siberia / D.N. Olennikov // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2018. – Vol. 54. – №4. – P. 798-800.
191. Olennikov, D.N. New compounds from flowers of *Phlojodicarpus sibiricus* / D.N. Olennikov, N.K. Chirikova // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2020. – Vol. 56. – P. 628-632.
192. Olennikov, D.N. New flavonoids and turkesterone-2-O-cinnamate from leaves of *Rhaponticum uniflorum* / D.N. Olennikov, N.I. Kashchenko // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2019. – Vol. 55. – №2. – P. 256-264.
193. Oliveira, A.I. Neuroprotective activity of *Hypericum perforatum* and its major components / A.I. Oliveira, C. Pinho, B. Sarmiento, A.C. Dias // *Frontiers in Plant Science*. – 2016. – №7. – P. 1004.

194. O'Neill, M.J. ARL 17477, a selective nitric oxide synthase inhibitor, with neuroprotective effects in animal models of global and focal cerebral ischaemia / M.J. O'Neill, T.K. Murray, D.R. McCarty, C.A. Hicks, C.P. Dell, K.E. Patrick, M.A. Ward, D.J. Osborne, T.R. Wiernicki, C.R. Roman, D. Lodge, J.H. Fleisch, J-P. Singh // *Brain Research*. – 2000. – Vol. 871. – №2. – P. 234-244.
195. Osterman, J. Pyruvate kinase isozymes from rat tissues / J. Osterman, P.J. Fritz, T. Wuntch // *The Journal of Biological chemistry*. – 1973. – Vol. 248. - №3. – P. 1011–1018.
196. Ozaki, M. Overexpression of Endothelial Nitric Oxide Synthase in Endothelial Cells Is Protective against Ischemia-Reperfusion Injury in Mouse Skeletal Muscle / M. Ozaki, S. Kawashima, T. Hirase, T. Yamashita, M. Namiki, N. Inoue, K.H. Ki, M. Yokoyama // *American Journal of Pathology*. – 2002. – Vol. 160. – №4. – P. 1335-44.
197. Ozarowski, M. Influence of the *Melissa officinalis* leaf extract on long-term memory in scopolamine animal model with assessment of mechanism of action / M. Ozarowski, P.L. Mikolajczak, A. Piasecha, P. Kachlicki, R. Kujawski, A. Bogacz, J. Bartkowiak-Wieczorek, M. Szulc, E. Kaminska // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. – 2016. – №9729818. – 17 p.
198. Pang, Q. Apigenin protects the brain against ischemia/reperfusion injury via Caveolin-1/VEGF in vitro and in vivo / Q. Pang, Y. Zhao, X. Chen, K. Zhao, Q. Zhai, F. Tu // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2018. – P. 7017204.
199. Perez-Catalan, N.A. The role of astrocyte-mediated plasticity in neural circuit development and function / N.A. Perez-Catalan, Ch.Q. Doe, S.D. Ackerman // *Neural Development*. – 2021. – Vol. 16. – P. 1.
200. Petsophonsakul, P. Memory formation orchestrates the wiring of adult-born hippocampal neurons into brain circuits / P. Petsophonsakul, K. Richetin, T. Andraini, L. Roybon, C. Rampon // *Brain Structure and Function*. – 2017. – Vol. 222. – №6. – P. 2585-2601.
201. Phillips, C. Brain-derived neurotrophic factor, depression, and physical activity: making the neuroplastic connection / C. Phillips // *Neural Plasticity*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 7260130.

202. Pinto, R.E. The effect of age and sex on glutathione reductase and glutathione peroxidase activities and aerobic glutathione oxidation in rat liver homogenates / R.E. Pinto, W. Bartley // *Biochemical Journal*. – 1969. – Vol. 112. – №1. – P. 109-115.
203. Pochwat, B. *Hyperforin potentiates antidepressant-like activity of lanicemine in mice* / B. Pochwat, B. Szewczyk, K. Kotarska, A. Rafał-Ulinska, M. Siwiec, J.E. Sowa, K. Tokarski, A. Siwek, A. Bouron, K. Friedland, G. Nowak // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. – 2018. – Vol. 11. – P. 456.
204. Pollard, A.K. Mitochondrial Complex I activity measured by spectrophotometry is reduced across all brain regions in ageing and more specifically in neurodegeneration / A.K. Pollard, E.L. Craig, L. Chacrabarti // *PLOS One*. – 2016. – P. 1-13.
205. Qureshi, I.A. Long non-coding RNAs: novel targets for nervous system disease diagnosis and therapy / I.A. Qureshi, M.F. Mehler // *Neurotherapeutics*. – 2013. – №10. – P. 632-646.
206. Randino, R. Investigating the neuroprotective effects of turmeric extract: structural interactions of  $\beta$ -amiloid peptide with single curcuminoids / R. Randino, M. Grimaldi, M. Persico, A. De Santis, E. Cini, W. Cabri, A. Riva, G. D'Errico, C. Fattorusso, A.M. D'Ursi, M. Rodriguez // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – P. 38846.
207. Ransy, C. Use of  $H_2O_2$  to cause oxidative stress, the catalase issue / C. Ransy, C. Vaz, A. Lombes, F. Bouillaud // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21. – P. 9149.
208. Rastogi, V. *Ginseng: a promising neuroprotective strategy in stroke* / V. Rastogi, J. Santiago-Moreno, S. Dore // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. – 2015. – Vol. 8. – P. 457.
209. Reemst, K. The indispensable roles of microglia and astrocytes during brain development / K. Reemst, S. C. Noctor, P. J. Lucassen, E. M. Hol // *Frontiers in Human Neuroscience*. – 2016. – Vol. 10. – P. 556.
210. Reybrouck, M. Music and Brain Plasticity: How Sounds Trigger Neurogenerative Adaptations / M. Reybrouck, P. Vuust, E. Brattico // *Neuroplas-*

- ticity - Insights of Neural Reorganization. - London: IntechOpen; 2018 Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/59437> doi: 10.5772/intechopen.74318
211. Sabogal-Guaqueta, A.M. The flavonoid quercetin ameliorates Alzheimer's disease pathology and protects cognitive and emotional function in aged triple transgenic Alzheimer's disease model mice / A.M. Sabogal-Guaqueta, J.I. Munoz-Manco, J.R. Ramirez-Pineda, M. Lamprea-Rodriguez, E. Osorio, G.P. Cardona-Gomez // *Neuropharmacology*. – 2015. – Vol. 93. – P. 134-145.
212. Salmina, A.B. Early life stress and metabolic plasticity of brain cells: Impact on neurogenesis and angiogenesis / A.B. Salmina, Y.V. Gorina, Y.K. Komleva, Y.A. Panina, N.A. Malinovskaya, O.L. Lopatina // *Biomedicines*. – 2021. – Vol. 9. – P. 1092.
213. Sasi, M. Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling / M. Sasi, B. Vignoli, M. Canossa, R. Blum // *European Journal of Physiology*. – 2017. – Vol.469. – P. 593-610.
214. Saxena, S. Connective tissue fibroblasts from highly regenerative mammals are refractory to ROS-induced cellular senescence / S. Saxena, H. Vekaria, P.G. Sullivan, A.W. Seifert // *Nature communications*. – 2019. – Vol. 10. – P. 4400.
215. Seetharaman, P. Isolation and characterization of anticancer flavone chrysin (5,7-dihydroxy flavone)-producing endophytic fungi from *Passiflora incarnata* L. leaves / P. Seetharaman, S. Gnanasekar, R. Chandrasekaran, G. Chandrakasan, M. Kadarkarai, S. Sivaperumal // *Ann Microbiology*. – 2017. – Vol. 67. – P. 321–331.
216. Sell, T.S. Protonophore properties of hyperforin are essential for its pharmacological activity / T.S. Sell, T. Belkacemi, V. Flockerzi, A. Beck // *Scientific Reports*. – 2014. – Vol. 4. – P. 7500.
217. Shabani, S. Diosmin is neuroprotective in a rat model of scopolamine-induced cognitive impairment / S. Shabani, M.A. Mirshekar // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2018. – Vol. 108. – P. 1376-1383.
218. Shaik, I.H. Rapid determination of reduced and oxidized glutathione levels using a new thiol-masking reagent and the enzymatic recycling method: Application to the rat liver and bile samples / I.H. Shaik, R. Mehvar // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. – 2006. – Vol. 385. – №1. – P. 105-113.

219. Shalini, V.T. Neuroprotection with *Bacopa monnieri* – a review of experimental evidence / V.T. Shalini, S.J. Neelakanta, J.S. Sriranjini // *Molecular Biology Reports*. – 2021. – Vol. 48. – P. 2653-2668.
220. Shamim, M. Neuroprotective effect of *Panax ginseng* extract against cerebral ischemiareperfusion-injury-induced oxidative stress in middle cerebral artery occlusion models / M. Shamim, N.I. Khan // *Facets*. – 2019. – Vol. 4. – P. 52-68.
221. Shantanova, L.N. *Rhaponticum uniflorum* and *Serratula centauroides* extracts attenuate emotional injury in acute and chronic emotional stress / L.N. Shantanova, D.N. Olennikov, I.E. Matkhanov, S.M. Gulyaev, A.A. Toropova, I.G. Nikolaeva, S.M. Nikolaev // *Pharmaceuticals*. – 2021. – Vol. 14. – P. 1186.
222. Shen, Z. The roles of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in predicting treatment remission in a Chinese Han population with generalized anxiety disorder / Z. Shen, J. Zhu, Y. Yuan, L. Ren, M. Qian, M. Lin, M. Cai, Z. Zhang, Xi. Shen // *Psychiatry Research*. – 2019. – Vol. 271. – P. 319-324.
223. Shinjyo, N. Valerian root in treating sleep problems and associated disorders – a systematic review and meta-analysis / N. Shinjyo, G. Waddell, J. Green // *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*. – 2020. – Vol. 25. – P. 1-31.
224. Singh, A. Withanolides: Phytoconstituents with significant pharmacological activities / A. Singh, S. Duggal, H. Singh, J. Singh, S. Katekhaye // *International Journal of Green Pharmacy*. – 2010. – Vol. 4. – №4. – P. 229-237.
225. Singh, V. Neuroprotective effect of *Ashwagandha* (roots of *Withania somnifera*): the rejuvenator / V. Singh, H.H. Shah, G.J. Guillemin // *The Canadian Journal of Clinical Nutrition*. – 2017. – Vol. 5. – №2. – P. 34-51.
226. Slama, K. Insect hormones – ecdysteroids: their presence and actions in vertebrates / K. Slama, R. Lafont // *European Journal of Entomology*. – 1995. – Vol. 92. – P. 355-377.
227. Smruthi, R. The active compounds of *Passiflora* spp. and their potential medicinal uses from both in vitro and in vivo evidences / R. Smruthi, M. Divya, K. Archana, R. Maddaly // *Journal of Advanced Biomedical & Pharmaceutical Sciences*. – 2021. – Vol. 4. – P. 45-55.

228. Sommer, C.J. Ischemic stroke: experimental models and reality / C.J. Sommer // *Acta Neuropathologica*. – 2017. – Vol. 133. – №2. – P. 245-261.
229. Soung, A. Astrocytes: Initiators of and Responders to Inflammation / Soung A., Klein R. S. // *Glia in Health and Disease*. – London. – 2019. [<https://www.intechopen.com/chapters/69630>].
230. Sowndhararajan, K. Neuroprotective and cognitive enhancement potentials of Baicalin: a review / K. Sowndhararajan, P. Deepa, M. Kim, S-J. Park, S. Kim // *Brain Sciences*. – 2018. – Vol. 8. – P. 104.
231. Spinazzi, M. Assesment of mitochondrial respiratory chain enzymatic activities on tissues and cultured cells / M. Spinazzi, A. Casarin, V. Pertegato, L. Salviati, C. Angelini // *Nature protocols*. – 2012. – Vol. 7. – №6. – P. 1235–1246.
232. Srivastava, D.P. Rapid, nongenomic responses to ecdysteroids and catecholamines mediated by a novel *Drosophila* G-protein-coupled receptor / D.P. Srivastava, E.J. Yu, K. Kennedy, H. Chatwin, V. Reale, M. Hamon, T. Smith, P.D. Evens // *The journal of neuroscience*. – 2005. – Vol. 25. – №26. – P. 6145-55.
233. Sun, R.-T. Effects of *Salvia miltiorrhiza* on cerebral infarction volume, nerve behavior and SOD, GSH-px, MDA, BDNF and GDNF in rats *Journal of Hainan Medical University* / R.-T. Sun, X.-Y. Pu, M. Cai, Y. Li, S.-W. Luo // *Journal of Hainan Medical University*. – 2019. – Vol. 25(14). – P. 15-18
234. Sun, R.-T. Effects of *Salvia miltiorrhiza* on cerebral infarction volume, nerve behavior and SOD, GSH-px, MDA, BDNF and GDNF in rats / R.-T. Sun, X.-Y. Pu, M.C., Y. Li, S.-W. Luo // *Journal of Hainan Medical University*. – 2019. – Vol. 25(14). – P. 15-18.
235. Swiader, K. The therapeutic properties of Lemon balm (*Melissa officinalis* L.): reviewing novel findings and medical indications / K. Swiader, K. Startek, Ch.H. Wijaya // *Journal of Applied Botany and Food Quality*. – 2019. – Vol. 92. – P. 327-335.
236. Takahashi, S. Neuroprotection and disease modification by actrocytes and microglia in Parkinson disease / S. Takahashi, K. Mashima // *Antioxidants*. – 2022. – Vol. 11. – P. 170

237. Tian, J. Antidepressant-like activity of adhyperforin, a novel constituent of *Hypericum perforatum* L. / J. Tian, F. Zhang, J. Cheng, S. Guo, P. Liu, H. Wang // *Scientific Reports*. – 2014. – №4. – P. 5632.
238. Toricelli, M. Mechanisms of neuroplasticity and brain degenerations: strategies for protection during the aging process / M. Toricelli, A.A. Pereira, G.S. Abrao, H.N. Malerba, J. Maia, H.S. Buck, T.A. Viel // *Neural regeneration research*. – 2021. – Vol. 16. – №1. – P. 58-67.
239. Toricelli, M. Microdose Lithium treatment reduced inflammatory factors and neurodegeneration in organotypic hippocampal culture of old SAMP-8 mice / M. Toricelli, S.R. Evangelista, H.S. Buck, T.A. Viel // *Cellular and Molecular Neurobiology*. – 2021. – Vol. 41. – P. 1509-1520.
240. Trivellini, A. Lamiaceae phenols as multifaceted compounds: bioactivity, industrial prospects and role of «positive-stress» / A. Trivellini, M. Lucchesini, R. Maggini, H. Mosadegh // *Industrial Crops and Products*. – 2016. – Vol. 83. – P. 241-4.
241. Tsujiyama, S. Potentiation of GABA-induced inhibition by 20-hydroxyecdysone, a neurosteroid, in cultured rat cortical neurons / S. Tsujiyama, H. Ujihara, K. Ishihara, M. Sasa // *The Japanese journal of Pharmacology*. – 1995. – Vol. 68. – №1. – P. 133-6.
242. Tsybiktarova, L.P. Amino acids from *Serratula centauroides* / L.P. Tsybiktarova, I.G. Nikolaeva, G.G. Nikolaeva // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2017. – Vol. 53. – P. 203-204.
243. Tsybiktarova, L.P. Constituent composition of essential oil from *Serratula centauroides* / L.P. Tsybiktarova, V.V. Taraskin, I.G. Nikolaeva, L.D. Radnaeva, B. Gereltu, G.G. Nikolaeva // *Chemistry of natural compounds*. – 2016. – Vol. 52. – №6. – P. 1123-1124.
244. Tsybiktarova, L.P. Lipids from *Serratula centauroides* / L.P. Tsybiktarova, V.V. Taraskin, I.G. Nikolaeva, L.D. Radnaeva, G.G. Nikolaeva, L.L. Garmaeva // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2016. – Vol. 52. – №2. – P. 294-295.
245. Tuganova, A.V. The in vitro interaction of C27-steroids with the erythrocyte membranes depends on the sterol structure and concentration / A.V. Tuganova,

- A.V. Kotsyuruba // Cellular & Molecular biology letters. – 1996. – Vol. 1. – P. 129-135.
246. Uddin, M.J. Traditional Herbal Medicines Against CNS Disorders from Bangladesh / M.J. Uddin, C. Zidorn // Nat. Prod. Bioprospect. – 2020. – Vol. 10. – P. 377–410.
247. Ullah, I. Metal elements and pesticides as risk factors for Parkinson's disease – a review / I. Ullah, L. Zhao, Y. Hai, M. Fahim, D. Alwayli, X. Wang, H. Li // Toxicology Reports. – 2021. – Vol. 8. – P. 607-616.
248. Vaden, R.J. Parvalbumin interneurons provide spillover to newborn and mature dentate granule cells / R.J. Vaden, J.C. Gonzalez, M-C. Tsai, A.J. Niver, A.R. Fusilier, Ch.M. Griffith, R.H. Kramer, J.I. Wadiche, L. Overstreet-Wadiche // ELife. – 2020. – Vol. 9. – P. e54125.
249. Vauzour, D. Dietary Polyphenols as Modulators of brain functions: biological actions and molecular mechanisms underpinning their beneficial effects / D. Vauzour // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2012. – Vol. 2012. – P. 914273.
250. Verkhatsky, A. Physiology of astroglia / A. Verkhatsky, M. Nedergaard // Physiological Reviews. – 2018. – Vol. 98. – №1. – P. 239-389.
251. Walton, C.C. Senescence as an Amyloid cascade: the amyloid senescence hypothesis / C.C. Walton, D. Begelman, W. Nguyen, J.K. Andersen // Frontiers in Cellular Neuroscience. – 2020. – Vol. 14. – P. 129.
252. Wang, D-M. Effects of long-term treatment with quercetin on cognition and mitochondrial function in a mouse model Alzheimer's disease / D-M. Wang, S-Q. Li, W-L. Wu, X-Y. Zhu, Y. Wang, H-Y. Yuan // Neurochemical Research. – 2014. – Vol. 39. – P. 1533-1543.
253. Wang, S. Autophagy dysfunction, cellular senescence, and abnormal immune-inflammatory responses in AMD: from mechanisms to therapeutic potential / S. Wang, X. Wang, Y. Cheng, W. Ouyang, X. Sang, J. Liu, Y. Su, Y. Liu, C. Li, L. Yang, L. Jin, Z. Wang // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2019. – Vol. 2019. – P. 3632169.

254. Wongtrakul, J. Neuroprotective effects of *Withania somnifera* in the SH-SY5Y Parkinson cell model / J. Wongtrakul, T. Thongtan, B. Kumrapich, C. Saisawang, A.J. Ketterman // *Heliyon*. – 2021. – Vol. 7. – P. e08172.
255. Wu, J.M. Ecdysterones from *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin reduce hippocampal excitotoxic cell loss and upregulate mTOR signaling in rats / J.M. Wu, L. Gao, L. Shang, G.H. Wang, N.N. Wei, T.T. Chu, S.P. Chen, Y.J. Zhang, J. Huang, J.H. Wang // *Fitoterapia*. – 2017. – Vol. 119. – P. 158-167.
256. Wu, X. Protective effect and mechanism of ecdysterone on rat acute cerebral injury / X. Wu, Y. Yao, Y. Zhuo // *Chemical Abstracts*. – 2001. – Vol. 36. – P. 454-457.
257. Xu, N. Protective effect of ecdysterone on cerebral hypoxia in mice / N. Xu, Y. Guo, X. Li // *Chemical Abstracts*. – 1999. – Vol. 15. – P. 215-217.
258. Yang, W-T. Herbal compatibility of *Ginseng* and Rhubarb exerts synergistic neuroprotection in cerebral ischemia/reperfusion injury of rats / W-T. Yang, Y. Wang, Y-H. Shi, H. Fu, Z. Xu, Q-Q. Xu, G-Q. Zheng // *Frontiers in Physiology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1174.
259. Yanuck, S.F. Microglial phagocytosis of neurons: diminishing neuronal loss in traumatic, infections, inflammatory and autoimmune CNS disorders / S.F. Yanuck // *Frontiers in Psychiatry*. – 2019. – Vol. 10. – P. 712.
260. Yao, B. Epigenetic mechanisms in neurogenesis / B. Yao, K.M. Christian, Ch. He, P. Jin, G-L. Ming, H. Song // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2016. – Vol. 17. – №9. – P. 537-549.
261. Yoo, D.Y. *Valeriana officinalis* Extracts ameliorate neuronal damage by suppressing lipid peroxidation in the gerbil hippocampus following transient cerebral ischemia / Yoo D.Y., Jung H.Y., Nam S.M., Kim J.W., Choi J.H., Kwak Y-G., Yoo M., Lee S., Yoon Y.S., Hwang I.K. // *Journal of Medicinal Food*. – 2015. – Vol. 18. – №6. – P. 642-647.
262. Yuan, Q. Anti-cerebral ischemia reperfusion injury of polysaccharides: A review of the mechanisms / Q. Yuan, Y. Yuan, Y. Zheng, R. Sheng, L. Liu, F. Xie, J. Tan // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2021. – P. 137.

263. Zhang, P. Senolytic therapy alleviates A $\beta$ -associated oligodendrocyte progenitor cell senescence and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model / P. Zhang, Y. Kishimoto, I. Grammatikakis, K. Gottimukkala, R.G. Gutler, S. Zhang, K. Abdelmohsen, V.A. Bohr, J.M. Sen, M. Gorospe, M.P. Mattson // *Nature Neuroscience*. – 2019. – Vol. 22. – P. 719-728.
264. Zhang, T-Y. Environmental enrichment increases transcriptional and epigenetic differentiation between mouse dorsal and ventral dentate gyrus / T-Y. Zhang, Ch.L. Keown, X. Wen, J. Li, D.A. Vousden, Ch. Anacker, U. Bhattacharyya, R. Ryan, J. Diorio, N. O'Toole, J.P. Lerch, E.A. Mukamel, M.J. Meaney // *Nature communications*. – 2018. – Vol. 9. – P. 298.
265. Zhou, T. Neuroprotective effects of ginsenoside Rg1 through the Wnt/beta-catenin signaling pathway in both *in vivo* and *in vitro* models of Parkinson's disease / T. Zhou, G. Zu, X. Zhang, X. Wang, S. Li, X. Gong, Z. Liang, J. Zhao // *Neuropharmacology*. – 2016. – Vol. 101. – P. 480–489.
266. Zhou, Y. Role of polyphenols as antioxidant supplementation in ischemic stroke / Y. Zhou, S. Zhang, X. Fan // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2021. – P. 19.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ – аденозинтрифосфат  
АФК – активные формы кислорода  
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография  
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота  
ДП – длительная память  
МДА – малоновый диальдегид  
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота  
ПОЛ – перекисное окисление липидов  
СОД – супероксиддисмутаза  
УРАИ – условный рефлекс активного избегания  
УРЗД – условный рефлекс зрительной дифференцировки  
УРПИ – условный рефлекс пассивного избегания  
ЦНС – центральная нервная система  
BDNF – нейротрофический фактор мозга  
СОХ-2 – циклооксигеназа-2  
GDNF глиальный нейротрофический фактор  
GPx – глутатионпероксидаза  
GR – глутатионредуктаза  
GSH – восстановленный глутатион  
iNOS – индуцируемая NO-синтаза  
LTP – долговременная потенция  
MAPKs – митоген-активированная протеинкиназа  
NF- $\kappa$ B – ядерный фактор каппа-B  
NO – оксид азота  
NSE – нейронспецифическая енолаза  
RR – Rhaponticum Radix  
SAH - сукцинатдегидрогеназа  
SASP – факторы, секретируемые стареющими клетками  
TNF $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$   
VEGF-A – фактор роста эндотелия сосудов A