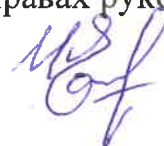


**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Астраханский государственный
университет имени В. Н. Татищева»**

На правах рукописи



Уранова Валерия Валерьевна

**Влияние социального стресса на психофизиологические и гормонально-
метаболические механизмы формирования тревожно-депрессивных
нарушений и их коррекция экстрактом Шлемника байкальского
(*Scutellaria baicalensis* Georgi) (экспериментальное исследование)**

1.5.5 Физиология человека и животных

**Диссертация на соискание ученой степени кандидата
биологических наук**

**Научный руководитель:
доктор биологических наук, доцент
Наталья Аркадьевна Ломтева**

Астрахань - 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ.....	17
1.1 Теоретические основы патогенеза тревожно-депрессивных расстройств	17
1.1.1 Генетические факторы тревожно-депрессивных расстройств	22
1.1.2 Связь воспаления с тревожно-депрессивными расстройствами.....	23
1.1.3 Роль нейропептидов и гормонов в механизмах тревожно-депрессивных расстройств	24
1.1.4 Влияние депрессии на физиологические механизмы циркадного ритма организма	25
1.2 Механизмы антидепрессивного действия синтетических и природных соединений.....	26
1.3 Социальный стресс: патогенез, последствия и методы изучения.....	29
1.4 <i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi – перспективный источник БАВ.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	37
2.1 Экспериментальные животные.....	37
2.2 Дизайн исследования	38
2.3 Методы подготовки растительного сырья, экстракта <i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi и препаратов сравнения.....	40
2.4 Методы анализа фитохимического состава растительного сырья <i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi	43
2.5 Экспериментальная модель «социального» стресса	46
2.6 Методы изучения поведенческих реакций.....	48
2.7 Методы анализа биохимических показателей	52
ГЛАВА 3 ИССЛЕДОВАНИЕ ФЛАВОНОИДНОГО СОСТАВА <i>SCUTELLARIA BAICALENSIS</i> GEORGI	62
ГЛАВА 4 ИЗУЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА И ДЕЙСТВИИ ЭКСТРАКТА <i>SCUTELLARIA BAICALENSIS</i> GEORGI.....	65

ГЛАВА 5 ОЦЕНКА НЕЙРОПСИХОПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ В УСЛОВИЯХ СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА ПОД ВЛИЯНИЕМ ЭКСТРАКТА <i>SCUTELLARIA BAICALENSIS</i> GEORGI	68
5.1 Исследование поведения в тесте «Подвешивание за хвост».....	68
5.2 Изучение поведенческих реакций в тесте «Вынужденное плавание»	70
5.3 Оценка психоэмоционального состояния крыс в тесте «Экстраполяционное избавление»	74
5.4 Исследование активности в тесте «Темно-светлая камера».....	77
5.5 Изучение поведенческих параметров в тесте «Открытое поле».....	81
5.6 Оценка поведенческих особенностей в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт»	85
5.7 Изучение формирования «памятного» следа в тесте «Условный рефлекс пассивного избегания»	90
ГЛАВА 6 ИЗУЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА И ДЕЙСТВИИ ЭКСТРАКТА <i>SCUTELLARIA BAICALENSIS</i> GEORGI.....	94
6.1 Анализ функциональных показателей печени лабораторных крыс	94
6.2 Изучение показателей, характеризующих работу выделительной системы	96
6.3 Исследование биохимических маркеров, характеризующих состояние липидного метаболизма.....	98
6.4 Оценка функционального состояния углеводного обмена.....	100
6.5 Анализ антиоксидантного статуса в плазме крыс	102
ГЛАВА 7 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	104
ВЫВОДЫ	137
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	139
СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ	140
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	141

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Патологическая тревожность, которой страдает примерно треть населения планеты, выражаемая в виде ответной неадекватной, иррациональной реакции организма на воздействие факторов окружающей среды, представляет потенциальную угрозу для здоровья человечества [31, 42, 50, 179]. Научно подтверждено, что воздействие стрессовых факторов различной этиологии провоцирует развитие патологических процессов в организме, включая дефицит когнитивных функций [123, 183, 241].

Наибольшую актуальность в настоящее время приобрела проблема воздействия социального стресса (СцС), возникающего при взаимодействии человека с социумом, на его физическое и психологическое здоровье [60, 270]. Обоснованной стала приоритетность изучения последствий воздействия СцС на человека, а также способов их предотвращения и устранения. Несмотря на достигнутые успехи в разработке терапевтических стратегий лечения тревожно-депрессивных расстройств (ТДР), поиск новых веществ, проявляющих корректирующее действие с минимальным количеством побочных эффектов, продолжается [79, 199].

Данные литературы демонстрируют значимость растений как одного из важных источников биологически активных веществ (БАВ) [195, 217]. Несмотря на перспективность синтетического способа получения лекарственных веществ, фитопрепараты имеют большую значимость при профилактике и лечении заболеваний [265, 274]. Повышенное внимание ученых в последнее время направлено на лекарственные формы растительного происхождения, проявляющие стресс-протективное действие [16, 231]. Отмечается возрастание интереса исследователей к новым природным растительным источникам, которые могут стать альтернативным или дополнительным средством профилактики или лечения ТДР различного генеза [64, 212]. Показано, что именно поликомпонентный состав и

химическое многообразие БАВ растений обуславливают их преимущество над синтетическими аналогами [126].

Результаты, представленные в литературных источниках, свидетельствуют о широком спектре фармакологической активности различных видов растений. Однако механизм фармакологического эффекта, проявляемого многими из них, остаётся недостаточно изученным [81, 171]. Принимая во внимание мультифункциональность растительных ЛС, актуальным является необходимость изучения механизмов их действия, а также установление эффективности и безопасности [127].

Описано применение в медицине Шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi (SBG)), принадлежащего к семейству Яснотковых (*Lamiaceae*). Результаты химического скрининга выявили наличие в составе широкого ряда БАВ, включая биогенные микроэлементы, свободные аминокислоты, флавоноиды и дубильные вещества [215, 269]. В ходе исследований биологического действия экстрактов и отдельных компонентов SBG была подтверждена их способность оказывать выраженное мочегонное, антиоксидантное, антимикробное и цитостатическое влияние, наряду с защитным действием на клетки печени [165, 166, 178]. Использование различных модельных схем позволило изучить ингибирующую активность флавоноидов SBG в отношении вируса клещевого энцефалита, а также влияние экстракта на его основе на систему митохондриального окисления в головном мозге крыс при моделировании гипоксии. Продемонстрирована возможность применения экстракта на основе корней SBG в гинекологии при комплексном лечении маточных кровотечений [55, 260]. Анализ данных литературных источников показал малую изученность корректирующего действия SBG в условиях хронической стрессовой нагрузки, что с учетом богатого химического состава данного растения представляется перспективным направлением в области разработки новых лекарственных веществ.

Степень разработанности темы исследования. В настоящее время изучено влияние СцС на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС), вегетативную регуляцию и воспалительный ответ [74, 114, 262]. Изучены способы нивелирования эффектов кортизола с помощью блокады минералокортикоидных (МР) и глюкокортикоидных (ГР) рецепторов. Дополнительно исследована эффективность подавления адренорецепторов в ядре одиночного пути, опосредующих афферентную сигнализацию блуждающего нерва, в целях профилактики постстрессовых расстройств [138, 266].

Доказано участие нейротрансмиттеров, нейровоспаления и окислительного стресса в развитии тревожно-депрессивной симптоматики [92, 151]. Установлено, что повышение уровня окситоцина снижает концентрацию кортизола, обеспечивая эффективную коррекцию ТДР [242].

Обзор литературы показывает преобладание разрозненных данных, полученных на животных с разной интенсивностью стресса [60, 62, 68, 72, 132, 256]. Сохраняются вопросы воспроизводимости результатов, влияния пола, возраста и трансляции выводов в клинику, что делает актуальным и значимым исследование механизмов ТДР при межсамцовых конфронтациях с учетом стратегий поведения особей. Литературные данные подтверждают использование синтетических и растительных средств для коррекции стрессовых нарушений. Однако большинство препаратов имеют побочные эффекты или узкую направленность действия [7, 93].

Анализ выявил в составе *SBG* БАВ с противовоспалительным, противоопухолевым, антиоксидантным, гепатопротекторным и другими эффектами [134, 153, 163, 175, 202, 268]. Установлена способность вогонина ингибировать глутаматную эксайтотоксичность и окислительный стресс, однако его роль в предотвращении последствий СцС не описана [173, 206, 233, 235]. Аналогично, эффект байкалина на сигнальный путь TGF- β /Smad и синтез коллагена не нашел отражения в формировании принципов коррекции патологий, вызванных социальной конфронтацией [244].

Таким образом, неизученность механизмов действия *SBG* при СцС и его высокий потенциал определяют актуальность оценки стресс-протекторной, анксиолитической и нейропротективной активности. Необходимость выявления биохимических путей возникновения ТДР и обоснования их гормонально-метаболической природы продиктована поиском способов терапевтического воздействия.

Цель исследования: изучить влияние социального стресса на психофизиологические и гормонально-метаболические механизмы формирования тревожно-депрессивных нарушений и их коррекцию экстрактом шлемника байкальского.

С учетом поставленной цели были определены следующие **задачи:**

1. Оценить у животных с разными этологическими стратегиями состояние симпатoadреналовой и ГГНС по уровням катехоламинов и кортикостерона, характер сопряженных метаболических сдвигов глюкозы, пирувата и фруктозамина в условиях социальной дезадаптации, а также корректирующее влияние экстракта *SBG* на выявленные нейроэндокринные и биохимические изменения.

2. Изучить развитие психофизиологических и когнитивных нарушений у «агрессоров» и «жертв» при хроническом СцС и определить способность экстракта *SBG* сохранять локомоторную и исследовательскую активность, выраженность тревожно-депрессивных признаков и сохранность «памятного» следа в сопоставлении с препаратами сравнения.

3. Охарактеризовать состояние антиоксидантного статуса и выраженность метаболических сдвигов в гепатобилиарной и выделительной системах, включая нарушения липидного и углеводного обмена, у животных с доминантным и субмиссивным типами поведения в условиях СцС, и оценить эффективность экстракта *SBG* в коррекции выявленных нарушений.

4. На основании сравнительного фитохимического анализа сырья *SBG*, заготовленного в Астраханской области, обосновать оптимальные параметры получения экстракта с максимальным выходом флавоноидного комплекса и

оценить его потенциал как средства коррекции последствий СцС, влияющего на психоэмоциональное состояние, ГГНС, метаболические пути и оксидативный стресс.

Научная новизна результатов исследования заключается в установлении зависимости психофизиологических, гормональных и метаболических нарушений при СцС от иерархического статуса животных. Показано, что статус «жертва» ассоциирован со снижением когнитивных функций, повышенной тревожностью, активацией катехоламинового звена, гипергликемией и изменением биохимических маркеров функционального состояния организма. У особей со статусом «агрессор» выявлены высокая поведенческая активность и усиление антиоксидантной защиты, проявляющееся повышением активности каталазы и уровня восстановленного глутатиона (GSH).

Впервые экспериментально обоснована эффективность экстракта *SBG* в коррекции последствий хронического СцС. Установлено, что экстракт *SBG* оказывает анксиолитическое, антидепрессивное, психостимулирующее и стресс-протекторное действие, способствует нормализации психоэмоционального статуса, повышению исследовательской активности, снижению пассивного поведения и восстановлению гомеостатических показателей.

Выявлены закономерности изменений гормонального гомеостаза, ферментативной активности и метаболического профиля при СцС. Определена патогенетическая значимость нарушений антиоксидантной защиты и обменных процессов как маркеров дезадаптации. Доказано, что 14-дневное введение экстракта *SBG* способствует восстановлению биохимических показателей до значений, сопоставимых с контрольной группой.

Установлено, что стресс-лимитирующее действие экстракта *SBG* связано с комплексом флавоноидов, включая байкалин, вогонозид, ороксиллин А, и другие биологически активные соединения. Обоснована

приоритетность использования подземной части растения, а также оптимальные сроки заготовки сырья на 3-4-й год вегетации. Определены параметры получения экстракта, обеспечивающие извлечение фракций, ответственных за коррекцию психофизиологических и гормонально-метаболических нарушений.

Проведено сравнительное обоснование эффектов экстракта *SBG*, темгиколурила и комбинации пирацетама с циннаризином. Показано, что экстракт *SBG* и темгиколурил проявляют выраженные стресс-протекторные, анксиолитические и антидепрессивные свойства в условиях хронической стресс-нагрузки, тогда как комбинация пирацетама с циннаризином характеризуется преимущественно ноотропным и нейропротекторным действием вне стрессорного воздействия.

Теоретическая значимость. Представленная работа вносит вклад в понимание взаимосвязей между социальным стрессом, психофизиологическими реакциями и гормонально-метаболическими механизмами формирования тревожно-депрессивных расстройств. Полученные данные расширяют представления о генерализованном ответе организма на хроническое социальное воздействие и создают теоретическую основу для его коррекции экстрактом *SBG*.

Теоретически обоснована и экспериментально подтверждена связь между социально-поведенческим статусом особи и особенностями долговременной памяти, условно-рефлекторной деятельности, психоэмоционального реагирования и адаптационных стратегий. Установленные закономерности дифференцированного ответа доминантных и субмиссивных особей углубляют представления об индивидуально-типологической изменчивости при дезадаптивных состояниях.

Показана патогенетическая значимость биохимических маркеров гепатобилиарной и выделительной систем, а также параметров антиоксидантной защиты как ключевых звеньев системного стресс-ответа. Выявлена зависимость динамики гормонального профиля, включая

адреналин и норадреналин, и метаболической активности от социальной позиции животного, что дополняет теоретические основы гомеостатической регуляции при хроническом социальном стрессе.

Сформулированы представления о стресс-протекторном и нейромодулирующем действии экстракта *SBG* на нейрохимические и метаболические корреляты поведения. Результаты исследования обосновывают перспективность дальнейшего изучения растительных биологически активных соединений как модуляторов нейробиологических процессов и средств повышения адаптивного потенциала организма.

Совокупность полученных данных формирует концептуальную основу для прогнозирования патологических изменений при воздействии хронического социального стресса и разработки стратегий коррекции его неблагоприятных последствий с использованием биологически активных веществ растительного происхождения.

Практическая значимость. Комплексная оценка нейрофизиологических и гормонально-метаболических эффектов экстракта *SBG* позволила обосновать его применение как эффективного средства коррекции ТДР, индуцированных хроническим СцС.

Прикладная значимость полученных результатов состоит в том, что в ходе экспериментов была верифицирована выраженная способность экстракта *SBG* (в дозе 100 мг/кг/сут) корректировать психоэмоциональное состояние и минимизировать последствия стресса. Установлено, что по охвату фармакологических эффектов данный экстракт опережает классическую комбинацию циннаризина и пирацетама. Доказанная способность экстракта *SBG*, установленная относительно синтетического препарата сравнения – темгиколурила, нивелировать нейроэндокринную дисфункцию, стабилизировать поведенческие паттерны и восстанавливать метаболический гомеостаз (углеводный, липидный, азотистый обмен) у особей с различными этологическими стратегиями («агрессоров» и «жертв») создает фундаментальную базу для разработки новых адаптогенных

фитопрепаратов целенаправленного действия. Выявленные закономерности изменения ферментативной активности гепатобилиарной системы и параметров антиоксидантной защиты могут быть использованы в качестве диагностических маркеров при оценке глубины дезадаптации организма в условиях социальной конфронтации.

Методология и методы научного исследования. Теоретическую основу диссертации составили следующие научные представления:

- о системной организации функций организма и теории функциональных систем, рассматривающих адаптацию как результат согласованного взаимодействия различных уровней жизнеобеспечения [6, 91];

- классической концепции стресса и общего адаптационного синдрома, а также о роли нейроэндокринных осей в формировании ответных реакций на экстремальные факторы [77, 82, 85, 226];

- о патогенезе психосоматических и ТДР, индуцированных социальными факторами и хроническим психоэмоциональным напряжением [144, 190, 210, 211];

- о роли нейрохимических и гормонально-метаболических маркеров (кортизол, моноамины, цитокины) в реализации механизмов дезадаптации при стрессе [83, 112, 245];

- о принципах фитотерапии и механизмах действия адаптогенов, в частности, о влиянии флавоноидов *SBG* на ГАМК-ергическую систему и антиоксидантный статус организма [32, 46, 98, 118, 206, 271].

Методология работы базируется на комплексном подходе к изучению живых систем и принципах доказательной биологии и медицины. В основу работы положены:

- системный научный подход, позволяющий оценить взаимосвязь между психофизиологическими и гормонально-метаболическими показателями [102, 141, 144, 190, 262];

– экспериментальное моделирование – использование валидной модели СцС (модель сенсорного контакта), соответствующих международным этическим нормам работы с лабораторными животными [141, 190; 193];

– принципы объективности и воспроизводимости – применение сертифицированных методов оценки функционального состояния организма и биохимического анализа крови [2, 48, 51, 87, 88, 159, 169, 172, 207, 225, 236, 249, 261, 263].

В работе использованы поведенческие методы (тесты «Подвешивание за хвост» [247], «Вынужденное плавание» [229], «Экстраполяционное избавление» [12], «Открытое поле» [160], «Приподнятый крестообразный лабиринт» [228], «Темно-светлая камера» [160], «Условный рефлекс пассивного избегания» [40]; методы статистического анализа – использование вариационной статистики с применением критериев значимости (критерии Шапиро-Уилка, t-Стьюдента, Фишера) для подтверждения достоверности полученных данных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Хронический СцС формирует устойчивый психофизиологический паттерн, характеризующийся угнетением локомоции, преобладанием пассивных стратегий адаптации и деградацией нейропластичности с утратой «памятного» следа. Экстракт *SBG* (100 мг/кг) выступает в роли нейромодулятора, который восстанавливает адаптивное поведение и когнитивные функции через стабилизацию исследовательских актов и купирование анксиогенеза.

2. Формирование тревожно-депрессивных состояний в условиях хронического СцС детерминировано дезорганизацией ГГНС, стойкой гиперсимпатикотонией и фазовой дезадаптацией метаболизма, проявляющейся активацией гликогенолиза, липолиза и дисбалансом азотистого обмена на фоне истощения антиоксидантного резерва. Применение экстракта *SBG* (100 мг/кг) купирует нейроэндокринную дисфункцию, стабилизирует гомеостатические параметры углеводного,

липидного и белкового обменов и восстанавливает активность антиоксидантной защиты, реализуя системный адаптогенный, гепато- и нефропротекторный эффекты.

3. Специфика гормонально-метаболического и психофизиологического ответа на хронический СцС детерминирована этологической стратегией особи: субмиссивный тип характеризуется депрессивно-тревожным статусом, дефицитом антиоксидантной защиты, гипергликемией и гиперсимпатикотонией (рост адреналина и норадреналина), тогда как агрессивный тип сохраняет более выраженную локомоторную активность и антиоксидантный резерв. Применение экстракта *SBG* обеспечивает универсальную патогенетическую коррекцию выявленных нарушений, восстанавливая гормонально-метаболический баланс и адаптивное поведение у обоих типов особей.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре «Фундаментальная биология» ФГБОУ ВО АГУ им. В.Н. Татищева. Материалы и результаты исследования используются при проведении лекций и практических занятий следующих дисциплин: «Физиология человека и животных», «Физиология высшей нервной деятельности», «Биохимия», «Молекулярная биология», «Основы фундаментальной медицины и патологии», «Современные методы исследования в медицине и биологии», «Адаптационные механизмы человека и животных» для студентов направления 06.03.01 Биология, Профиль «Биомедицина и генетика», «Биоинженерия и биотехнология» и 44.03.05 Педагогическое образование (с двумя профилями подготовки), Профиль «Биология и химия». Полученные данные могут послужить основой для разработки методических рекомендаций по доклиническому изучению новых анксиолитических средств и нормативной документации на перспективное растительное сырье.

Степень достоверности результатов исследования. Достоверность результатов проведенного исследования подтверждается значительным

объемом экспериментального материала: в работе задействовано 645 нелинейных крыс, что обеспечивает репрезентативность выборок и достаточную статистическую мощность исследования. Дизайн экспериментов был спланирован с использованием адекватных контрольных групп и обеспечением сопоставимости животных в группах по исходным физиологическим характеристикам.

Работа выполнена с применением комплекса современных высокотехнологичных методов, включая унифицированные химические, физико-химические, биологические и психофизиологические методики, обладающие высокой воспроизводимостью. Использование сертифицированного оборудования и стандартизированных протоколов исследования гарантирует точность полученных эмпирических данных.

Статистический анализ выполнен в программе STATISTICA 5.0-10.0 (StatSoft Inc., США). Характер распределения данных определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели отражены в формате $M \pm m$. Для межгрупповых сравнений (при нормальном распределении) применяли t-критерий Стьюдента, а для качественных параметров (доля животных с навыком УРПИ) – точный критерий Фишера. Различия признавались значимыми при $p < 0,05$.

Выводы и научные положения диссертации логически вытекают из полученных данных, подтверждены результатами многоэтапного эксперимента и не противоречат фундаментальным представлениям современной физиологии и доклинических исследований. Теоретическая база исследования опирается на глубокий анализ актуальной отечественной и зарубежной литературы по проблеме СцС и путей его коррекции растительными экстрактами.

Апробация результатов исследования. Материалы работы были опубликованы, доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции «Современные достижения молодых ученых в

биологии и медицине» (Астрахань, 2021); II-III Международной конференции «Психофизиология и психонейроэндокринология» (Ставрополь, 2022, 2026); XXIV съезде физиологического общества им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, 2023); IV Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные исследования висцеральных систем в биологии и медицине» (Астрахань, 2024); 27-28-й Пущинской школе-конференции «Биология – наука XXI века» (Пущино, 2024, 2025); Международном научном симпозиуме «Достижения и перспективы создания новых лекарственных растительных препаратов» (Москва, 2025); Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы экспериментальной медицины» (Волгоград, 2025); VII Всероссийской конференции «Интегративная физиология» (Санкт-Петербург, 2025); II Международной научно-практической конференции «Фундаментальные исследования как основа медицинской практики» (Ижевск, 2025); 93-й Всероссийской Байкальской научно-практической конференции «Байкальские чтения» (Иркутск, 2026).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 1.5.5 «Физиология человека и животных», охватывая следующие аспекты: п. 1 – закономерности и механизмы поддержания постоянства внутренней среды организма; п. 2 – молекулярная и интегративная организация физиологических функций; п. 3 – закономерности и механизмы нервной и гуморальной регуляции, генетических, молекулярных, биохимических процессов, определяющих динамику и взаимодействие физиологических функций.; п. 4 – закономерности функционирования основных систем организма (нервной, внутренней секреции, иммунной, сенсорной, двигательной, крови, кровообращения, лимфообращения, дыхания, выделения, пищеварения, репродуктивной и др.) при различных состояниях организма; п. 9. – физиологические механизмы адаптации к различным видам деятельности, условиям и экстремальным ситуациям; п. 10. – закономерности

и механизмы приспособления организма к факторам внешней среды, таким как географические, экологические и социальные (зоосоциальные).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 26 печатных работ, включая 7 статей в изданиях из перечня ВАК при Минобрнауки России, 2 статьи в журналах, индексируемых в международных наукометрических базах данных, 2 – в иных научных изданиях, 15 – в сборники материалов научно-практических конференций.

Личный вклад автора. Урановой В.В. самостоятельно осуществлен теоретический анализ научной литературы, на основании которого сформулированы цель, задачи и рабочая гипотеза исследования. Личный вклад автора заключается в непосредственном планировании и выполнении всего объема экспериментальных работ по моделированию СцС и оценке психофизиологических показателей. Уранова В.В. лично проводила биохимические и иммуноферментные исследования гормонально-метаболического профиля. Соискателем выполнена систематизация первичных данных, их статистическая обработка и аналитическая интерпретация полученных закономерностей. Автором выполнены: подготовка текстов публикаций по теме диссертации, апробация результатов на международных и всероссийских конференциях, а также непосредственное оформление текста рукописи.

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, изложения общей структуры и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических предложений, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Диссертация изложена на 174 страницах печатного текста, иллюстрирована 18 таблицами, 31 рисунком. Список литературы включает 274 источника, из которых 118 – отечественные и 156 – зарубежные.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

1.1 Теоретические основы патогенеза тревожно-депрессивных расстройств

В настоящее время ТДР являются одними из наиболее распространенных психических заболеваний в современном мире [108, 181, 185]. Исследования в области патогенеза указывают на их многофакторную природу, включающую генетические, нейрохимические, нейрофизиологические, психологические и социальные аспекты [75, 82].

Установлено, что ТДР часто связаны с дисбалансом нейромедиаторов – серотонина (5-НТР), норадреналина, дофамина и ГАМК, возникновение которого обусловлено генетическими факторами, стресс-реакциями, травмами или другими воздействиями на центральную нервную систему (ЦНС) [15, 37, 50, 188].

Несмотря на многочисленные исследования, нейрохимическая основа ТДР в настоящее время до конца не выяснена [92]. Показано, что фундаментальная роль возникновения тревоги, ее происхождение и проявление связаны с функциональным нарушением нейронов миндалины, дорсолатеральной префронтальной поясной извилины, вентромедиальной передней коры и гиппокампа [167, 186]. Известно, что одним из ключевых нейромедиаторов головного мозга является ГАМК, а рецепторы ГАМК представляют собой мишени для средств, связанных с тревогой, таких как бензодиазепины [222]. Описано участие 5-НТР и дофамина при передаче сигналов в голубом пятне и гиппокампе; холецистокинина иммунореактивных цепей и холецистокининовых рецепторов ствола мозга. Определена роль миндалевидного тела в патогенезе тревоги [207]. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют об анксиолитическом действии нейропептида S, уркортинов и регуляторных нейропептидов несфатина-1 и фексинина [49, 83].

Широко изученные многофункциональные газообразные нейротрансмиттеры определены как факторы, участвующие в механизмах патогенеза тревоги [89]. Доказано, что в отличие от традиционных нейромедиаторов, газомедиаторы синтезируются только при необходимости, высвобождаясь из любой части нервной или глиальной клетки, легко диффундируя через липидный бислой клеток, не требуя типичного мембранного рецептора [223].

Установлено, что ингибирование захвата моноаминов повышает их концентрацию в синапсах, обеспечивая антидепрессивный эффект [35]. ТДР обусловлены изменениями нейронных сетей (гиппокамп, фронтальная кора), а их патогенез имеет комплексную физиологическую, психологическую и социальную природу [253].

Несмотря на внедрение современных ЛП (агомелатин, эсциталопрам), механизмы ТДР изучены недостаточно, что замедляет разработку эффективных средств. «Мозаичная» этиология, коморбидность и полиморфность симптомов ТДР осложняют диагностику и выбор терапии [130, 180].

Нейровизуализация подтверждает теории патогенеза, основанные на динамике секреции нейромедиаторов [188]. Значимость СИОЗС в терапии депрессивных состояний обусловлена их способностью повышать концентрацию 5-НТР в синаптической щели. Данный механизм модуляции уровня моноаминовых нейротрансмиттеров подтверждает ключевую роль синаптической передачи в нивелировании симптомов заболевания [31, 34, 116].

Показано увеличение концентрации норадреналина при воздействии СИОЗС. Охарактеризована роль ингибиторов моноаминоксидазы (ИМО), которые блокируют данный фермент (разрушающий моноаминовые нейротрансмиттеры), приводя к увеличению концентрации моноаминовых нейротрансмиттеров в межнейронной области головного мозга, что подавляет симптомы тревожности и депрессии, страдающих ТДР [133].

Установлено, что 5-НТР – ключевой нейромедиатор, регулирующий аффективный статус, сон и поведение [34, 151]. Рост его уровня достигается путем стимуляции синтеза, ингибирования деградации или селективной блокады обратного нейронального захвата в синапсах ЦНС [108, 243].

Данные литературы показывают, патогенез ТДР сопряжен с дисфункцией лимбической системы, префронтальной коры и гипоталамуса. Нарушения дофаминергической передачи влияют на мотивационную сферу, а дефицит исполнительных функций затрудняет когнитивное планирование и принятие решений [273].

Установлено, что гиппокамп оказывает ингибирующее действие на ГГНС. Нарушение функциональной активности гиппокампа ослабляет данный эффект, что ведет к повышению активности ГГНС и росту концентрации кортизола в крови [189]. Активация вегетативной нервной системы и выброс катехоламинов инициируют стресс-реакцию [27]. Хронический стресс провоцирует воспаление, угнетает иммунитет и повышает инфекционную восприимчивость [153].

Определено, что в условиях стресса гипоталамус усиливает секрецию кортикотропин-рилизинг-гормона/фактора, стимулируя синтез адренокортикотропного гормона гипофизом и провоцируя усиление выделения глюкокортикоидов коры надпочечников, что повреждает ГГНС [214]. У человека кортизол является основным глюкокортикоидом, модулирующим метаболизм, когнитивные процессы и эмоции, особенно страх и тревогу. Высокие уровни кортизола могут негативно влиять на функции головного мозга [157, 225].

Избыточный уровень кортизола подавляет активность иммунной системы, стимулируя риск возникновения различных воспалительных состояний и заболеваний. Гиперактивность ГГНС и длительный стресс могут привести к нарушениям функционального состояния и секреции нейромедиаторов – 5-НТР, дофамина, норадреналина, способствующих формированию депрессивных состояний [50].

Установлено, что хроническое повышение секреции кортизола может приводить к уменьшению размеров гиппокампа, способствуя снижению уровня нейрогенеза и стимулируя развитие нейродегенерации [225]. Как известно, уменьшение размеров гиппокампа связано с нарушением памяти, концентрации, влиянием на поддержание эмоционального состояния и регуляции стресса, что имеет большое значение для изучения механизмов развития ТДР [210].

Хронический стресс истощает антиоксидантную защиту, провоцируя развитие окислительного стресса. Дисбаланс между генерацией свободных радикалов и активностью ферментативных систем нарушает нейрональные функции, способствуя патогенезу ТДР [14]. Изменение экспрессии соответствующих генов рассматривается как ключевой механизм влияния стресса на депрессию. Установлено, что нарушение свободнорадикального гомеостаза приводит к повреждению митохондрий, белков и липидов, а также инициирует воспаление. Данные процессы дестабилизируют работу нейронов и нейромедиаторных систем, инициируя механизмы развития депрессии [125].

Установлено, что глюкокортикоиды повышают уровень активных форм кислорода (АФК) в мозге и ингибируют антиоксидантные ферменты, инициируя окислительный стресс [14, 130]. Развитие ТДР и социальной изоляции обусловлено дисбалансом медиаторных и гормональных систем, регулирующих эмоциональную стабильность и адаптацию. Комплексное взаимодействие нейротрансмиттеров и БАВ является ключевым механизмом поддержания гомеостаза и адекватного ответа на стрессовые стимулы [92].

Моноаминергическая гипотеза депрессии и тревоги предполагает, что основные патогенетические механизмы этих психических расстройств связаны с дефицитом моноаминов в структурных единицах головного мозга, что может привести к дисбалансу в работе нейрональных сетей, ответственных за эмоциональные и мотивационные процессы, что, в свою очередь, способствует развитию симптомов ТДР [151]. Катехоламины

модулируют адаптивные реакции на страх, определяя эмоциональное восприятие. Катехоламиновая гипотеза ТДР обосновывает связь патологии с избыточной секрецией адреналина и норадреналина надпочечниками на фоне дисфункции синего пятна. Гиперактивация данной области, содержащей основную популяцию норадренергических нейронов ЦНС, провоцирует симпатическое возбуждение и массивный выброс аминов [112].

Установлено, что периферические β -адренорецепторы опосредуют соматические проявления тревоги (тахикардия, тремор, гипергидроз) и поведенческое возбуждение. Применение β -адреноблокаторов снижает активность норадреналина, эффективно нивелируя выраженную симптоматику тревожных состояний [13, 25].

Анализ дофаминергической системы (мезолимбический и мезокортикальный пути) важен для понимания патогенеза ТДР. Дофамин регулирует мотивацию и эмоциональное подкрепление, модулируя страх и тревогу через рецепторы D1-D5 и взаимодействие с 5-НТР и норадреналином. Активация дофаминовых путей обеспечивает положительное усиление поведения, снижая уровень аффективных расстройств [15].

Исследования показывают, что дисфункция дофаминергической системы нарушает регуляцию эмоций, провоцируя ТДР. Активация D1-рецепторов миндалины усиливает негативный аффект, тогда как их взаимодействие с префронтальной корой позволяет модулировать эмоциональные реакции, что делает данную систему важной мишенью для фармакологической коррекции [245].

Исследования показывают, что глутамат выступает основным возбуждающим нейромедиатором ЦНС, обеспечивающим синаптическую передачу и нейропластичность в эмоциональных сетях [145]. Стимуляция глутаматергических путей миндалевидного тела коррелирует с его гиперактивностью, что детерминирует проявления страха и тревоги при

различных формах ТДР. Глутаматные рецепторы признаны важным звеном в патогенезе данных расстройств [25].

Таким образом, продолжаются исследования взаимосвязи между моноаминергической системой и ТДР, направленные на разработку более эффективных методов лечения. Понимание и коррекция церебрального моноаминового дисбаланса играют важную роль в улучшении психического здоровья пациентов с ТДР.

1.1.1 Генетические факторы тревожно-депрессивных расстройств

Установлено, что нарушения в нейрохимических и генетических механизмах мозга служат основой для появления тревоги и депрессии. Подобные патологические изменения дезорганизуют работу ЦНС, ослабляя сопротивляемость организма стрессу. Значение наследственных факторов в развитии ТДР может быть обусловлено наличием определенных генетических мутаций [75].

Показано участие генов, кодирующих работу систем 5-НТР, глутамата и ГАМК, участвующих в процессе нейротрансдачи и влияющих на уровень нейротрансмиттеров и чувствительность мозговых центров, к стрессу. Результаты исследований авторов Brown E. et al. свидетельствуют о генетической предрасположенности к возникновению ТДР [136].

Установлено, что полиморфизм промоторной области гена SLC6A4 (аллели S и L) –ключевой генетический фактор риска ТДР. Наличие S-аллеля ассоциировано с низкой экспрессией гена и снижением эффективности захвата 5-гидрокситриптофана (5-НТ) синапсами. Подобная функциональная вариативность ведет к нарушению серотонинергической регуляции, определяя предрасположенность к патологии и специфику течения ТДР [20].

Известно, что у человека существуют два различных гена, кодирующих изоформы триптофангидроксилаза (Trph): Trph1 и Trph2. Trph2 кодирует синтез триптофангидроксилазы в нейронах ЦНС. Снижение его экспрессии или

ферментативной активности лимитирует биосинтез 5-НТ, вызывая нейромедиаторный дисбаланс. Данные аномалии патогенетически детерминируют риск развития ТДР и суицидального поведения [78].

Полиморфизм Val66Met в гене BDNF является одним из хорошо изученных генетических вариантов, связанных с нейропластичностью, участием в обучении и памяти, а также патофизиологией ТДР [147]. Исследования свидетельствуют о том, что носители аллеля Met в позиции Val66Met имеют сниженный уровень секреции BDNF в нейронах ЦНС, что может отрицательно сказываться на функционировании гиппокампа и других областей мозга, где BDNF играет ключевую роль. Определена взаимосвязь генетического полиморфизма Val66Met в гене BDNF с изменениями морфологии мозга, особенно в областях, где BDNF является важным фактором для нейрональной выживаемости, роста и пластичности нервных клеток [120]. Таким образом, продолжающиеся исследования убедительно доказывают генетическую природу ТДР.

1.1.2 Связь воспаления с тревожно-депрессивными расстройствами

Современные концепции рассматривают ТДР как процесс воспалительной природы, характеризующийся повышением уровней провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 β , TNF- α). Гиперактивация микроглии ведет к нейронной дисфункции и формированию аффективных симптомов [43]. Окислительный и нитрозативный стресс выступают важными патогенетическими факторами, потенцирующими развитие патологических изменений [19].

Анализ ключевой роли нейротрофических факторов в развитии патологических состояний, составляет основу нейротрофической гипотезы ТДР. Установлена корреляция между сниженным уровнем BDNF и других нейротрофических факторов у больных ТДР и дегенерацией нервов, нарушением синаптической пластичности, а также изменениями в областях

мозга, ответственных за эмоциональные реакции и регуляцию настроения [124]. Показано значительное снижение уровня BDNF и других нейротрофических факторов под воздействием развития воспаления, недостатка физической активности и нарушения питания, формирующих дисбаланс в нейрохимических системах, что снижает возможности мозга к адаптации и реагированию на стресс [120].

Определено, что фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) необходим для поддержания структуры гиппокампа. Он обеспечивает нейрональную пластичность и участвует в формировании адаптивных реакций организма на стресс. Установлена взаимосвязь функционирования VEGF и пролиферации нейрональных клеток в ходе активации внутриклеточных сигнальных путей. Анализ молекулярных механизмов активации VEGF и его влияния на клеточные процессы может открыть новые перспективы совершенствования терапии ТДР [153].

1.1.3 Роль нейропептидов и гормонов в механизмах тревожно-депрессивных расстройств

Нейропептиды регулируют стресс-реактивность и эмоциональный статус, модулируя активность нейрокининовых рецепторов (NK-1). Взаимодействие нейропептидных систем с NK-1-рецепторами изменяет нейрональную сигнализацию, определяя поведенческий ответ на стресс [124]. Показано повышенное содержание нейропептида в спинномозговой жидкости у пациентов с депрессией и с посттравматическим стрессовым расстройством. Установлено, что активация NK-1 влияет на возбудимость нейронов, передачу сигналов и синаптические связи. Данные изменения могут влиять на различные психические процессы [216].

Многочисленные исследования показывают, что гормоны щитовидной железы регулируют экспрессию генов синтеза 5-НТ, определяя состояние серотонинергической системы [188]. Гипертиреоз стимулирует конверсию

триптофана, повышая уровень 5-НТР и снижая депрессивную симптоматику, тогда как гипотиреоз нарушает этот синтез, способствуя развитию ТДР [96].

Исследована роль эстрогенных гормонов, которые модулируют психоэмоциональное состояние, потенцируя эффекты антидепрессантов. Ускоряя деградацию моноаминоксидазы и транспорт 5-НТР, они повышают синаптическую доступность 5-НТР. Также гормоны регулируют нейрогенез в гиппокампе, сигнализацию BDNF и функции ГГНС [120].

Патогенез ТДР сопряжен с дисфункцией аргинин-вазопрессина, вовлеченного в стресс-ответ и модуляцию секреции адренокортикотропного гормона. У пациентов с ТДР выявлено повышение аргинин-вазопрессина, коррелирующее с психомоторной заторможенностью [59]. Эффект реализуется через синергию вазопрессина с 5-НТ, норадреналином и дофамином [13, 98, 99, 222]. Высокие уровни аргинина-вазопрессина способны оказывать значительное влияние на секрецию и активность данных нейромедиаторов, что способствует развитию депрессивных состояний. Аргинин-вазопрессин влияет на функции ГГНС, а его повышение может усилить активность ГГНС, способствуя увеличению секреции кортизола, участвующего в реакциях на стресс. Развитие депрессии может быть связано с длительным воздействием высоких уровней кортизола [99].

Гормональные системы играют ключевую роль в патогенезе ТДР [96]. Исследование их взаимодействия с нейромедиаторами открывает перспективы для новой коррекции и терапии. Таргетное воздействие на тиреоидный статус и систему аргинин-вазопрессина способствует коррекции эмоционально-когнитивного дефицита [99, 218].

1.1.4 Влияние депрессии на физиологические механизмы циркадного ритма организма

Циркадные ритмы сна и бодрствования, играют важную роль в регуляции многих физиологических процессов в организме человека,

включая эмоциональное состояние. Их нарушение может негативно влиять на развитие и течение ТДР. Установлено, что мелатонин играет важную роль в регуляции циркадных ритмов различных биологических процессов, таких как температура тела, выработка кортизола и циклы сна. Доказано его воздействие на рецепторы супрахиазматического ядра гипоталамуса, следствием чего является нарушение циркадных ритмов, связанное с уменьшением уровня передачи мелатонина в мозге у пациентов, страдающих депрессивным расстройством [57, 99].

Изучение влияния циркадных ритмов на депрессию позволяет лучше понять биологические механизмы формирования ТДР и разработать подходы к их лечению, включая использование методов регуляции сна и бодрствования, светотерапии и других подходов, направленных на нормализацию циркадных ритмов.

1.2 Механизмы антидепрессивного действия синтетических и природных соединений

Использование антидепрессантов, анксиолитиков и других психотропных средств, представляет собой комплексный подход к лечению ТДР. Известно, что антидепрессанты представлены в виде СИОЗС (флуоксетин, сертралин и др.); селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина и 5-НТР (венлафаксин, дулоксетин и др.); трициклических антидепрессантов (амитриптилин, имипрамин и др.); ингибиторов моноаминоксидазы (изокарбоксазид, трансилципромин и др.) [35].

Группа ЛП анксиолитиков включает в себя производные бензодиазепинов (диазепам, альпразолам и др.) и соединений небензодиазепиновой структуры (гидроксизин, этифоксин и др.). Средствами, применяемыми в лечении ТДР, являются: антипсихотики, используемые в сочетании с антидепрессантами в тяжелых случаях (метилфенидат, дексметилфенидат и др.) [34].

Механизм действия антидепрессантов заключается в увеличении синаптической концентрации моноаминов (5-НТР, норадреналин и дофамин) за счет блокирования обратного захвата нейротрансмиттеров в пресинаптической области нейрона. Некоторые антидепрессанты (венлафаксин, дулоксетин и др.) также могут воздействовать на пресинаптические или постсинаптические рецепторы нейромедиаторов, изменяя нейротрансмиссию [34-35].

Разработка атипичных антидепрессантов (антипсихотиков, антагонистов NK-1 и рецепторов глюкокортикоидов, мелатониномиметиков) расширяет коррекцию и терапию депрессий. Эффективный ответ обусловлен нейрональной адаптацией: синаптической пластичностью и аксональным транспортом [255].

Тревожность и депрессия часто сосуществуют, что требует комплексного лечения. Соматическая терапия, включая атипичные антидепрессанты, обеспечивает системное воздействие на психическое здоровье через модификацию нейрональных цепей и увеличение уровня нейротрансмиттеров [245].

Лекарственные растения давно используются в медицине как индивидуально, так и в составе комплексной терапии, в виде альтернативного метода лечения различных расстройств, включая ТДР. Некоторые лекарственные растения, такие как пустырник, шалфей, мята, ромашка, лаванда, зверобой и другие, известны своими успокаивающими и антидепрессивными свойствами [7, 93, 127].

Государственный реестр лекарственных средств на 2025 г. [24] включает в себя ЛП, представляющие собой лекарственное растительное сырье в которые входят пустырник, мелиса, валериана, пассифлора и пион. Установлено, что механизм действия зверобоя (*Hypericum perforatum*) при депрессии включает ингибирование фермента моноаминоксидазы гиперфорином и гиперичином, повышающее уровни нейромедиаторов 5-НТР, норадреналина и допамина, а также увеличение бета-эндорфина в

гиппокампе и антиоксидантную защиту нервных клеток, что способствует улучшению настроения и снижению симптомов депрессии [65].

Охарактеризован антидепрессивный эффект растения готу кола (*Centella asiatica*) [22]. Известно, что родиола розовая (*Rhodiola rosea*) с древности применяется для улучшения настроения, повышения устойчивости к стрессу и улучшения работы мозга [84]. Обосновано применение валерианы (*Valeriana officinalis*) как успокаивающего средства, используемого для лечения бессонницы, что представляет важность при лечении пациентов с депрессией [58]. Валериановые экстракты и валериановая кислота активируют аденозиновые рецепторы, усиливают ГАМК-ергическую передачу, способствуя расслаблению и снижению возбудимости ЦНС, что может значительно повысить эффективность лечения тревожности, стресса и депрессии при совместной активации биосинтеза ацетилхолина [32].

Пассифлора инкарнатная (*Passiflora incarnata* L.) проявляет анксиолитический эффект благодаря сложному взаимодействию своих компонентов, включая флавоноид хризин и β -карболиновые алкалоиды, которые воздействуют на бензодиазепиновые рецепторы и другие нейротрансмиттерные системы, регулирующие тревожность и стресс [28]. Гальфимия сизая (*Galphimia glauca*), обладая ценными лечебными свойствами, демонстрирует подтвержденный анксиолитический эффект благодаря тритерпенам, особенно гальфимину В, который взаимодействует с серотонинергическими нейронами, повышая их возбуждение и активируя рецепторы 5HT [254].

Хмель обыкновенный (*Humulus lupulus* L.) демонстрирует потенциал в медицине благодаря нейропротективным эффектам, связанным с ГАМК-ергической системой и разнообразию БАВ в своем экстракте [46]. Серпуха васильковая (*Klasea centauroides* L.) обладает стресс-протективными, анксиолитическими и ноотропными свойствами, повышая устойчивость к физическим нагрузкам, улучшая когнитивные функции и снижая уровень

тревожности [93]. Экстракты левзеи одноцветковой (*Rhaponticum uniflorum*) и котовника персидского (*Nepeta persica*) демонстрируют психотропные и анксиолитические эффекты, выражающиеся в увеличении исследовательского поведения и снижении тревожности у животных, что подчеркивает их потенциальную медицинскую значимость для улучшения психического состояния и уменьшения стресса [95].

Терапия антидепрессантами и анксиолитиками основана на модуляции уровня моноаминов и активности рецепторов, что обеспечивает комплексную коррекцию ТДР. Фитотерапия выступает эффективным дополнительным методом, характеризующимся высоким профилем безопасности и минимумом побочных эффектов [84].

Коррекция ТДР требует комплексного подхода, включающего антидепрессанты и анксиолитики, которые работают за счет повышения нейромедиаторов и модуляции рецепторной активности. Современные исследования направлены на развитие атипичных схем и комбинированных стратегий, которые учитывают нейронную пластичность и индивидуальные особенности пациентов.

1.3 Социальный стресс: патогенез, последствия и методы изучения

Экспериментальное моделирование на животных позволяет детально изучить влияние СцС на физиологические процессы и разработать методы его коррекции [91]. Исследование психофизиологических механизмов ответа на социальные стрессоры критически важно для понимания этиологии психопатологий и поиска способов их регуляции [132].

Методологической основой изучения СцС являются парадигмы социального поражения и социальной колонии. Моделирование включает конфликтное взаимодействие с агрессивным сородичем или формирование групповой иерархии, что позволяет оценивать поведенческие и физиологические трансформации [211]. Установлено, что статус особи

(доминант или субмиссив) детерминирует специфические нейрохимические и иммунологические изменения [156, 190]. Данные модели демонстрируют нейробиологические различия в иерархических ролях, сопоставимые у грызунов и человека, обеспечивая понимание фундаментальных механизмов адаптации к СцС [131].

Анализ литературных данных о влиянии СцС на социальное и биологическое поведение за счет воздействия на нейроэндокринную и вегетативную нервную систему свидетельствует о его относительно кратковременном действии (24-48 ч) [238]. Показано, что изменение некоторых параметров, таких как снижение показателей циркадных ритмов активности клетки, температуры тела и частоты сердечных сокращений, могут сохраняться до одной недели после последнего поражения [140, 168].

Вариабельность последствий социальной деструкции коррелирует с числом контратак в конфликте. Длительные эффекты СцС, включая пролонгированную дисфункцию ГГНС по механизму обратной связи, детерминированы условиями содержания: изоляция усугубляет патологию в сравнении с групповым проживанием [140, 258].

Исследования указывают на нарушение длительностью более 100 дней после воздействия стресса в формировании поведенческого ожидания гедонистического стимула (потребление сахарозы). Поскольку снижение интереса или удовольствия является одним из критериев острой депрессии, авторы Von Frijtag J.C. et al. [257-258] пришли к выводу, что кратковременный опыт социального поражения может вызвать долговременное сохранение поведенческих признаков депрессии.

Показано, что изменения поведения, такие как снижение социального взаимодействия и ангедония, вместе с нейроэндокринными и другими нейробиологическими последствиями СцС рассматриваются как признаки развития некоторых физиологических изменений, возникающие при депрессии человека [211, 248]. Известно, что разработка стратегии медикаментозной терапии последствий стрессовых воздействий у животных

составляет основу лечения депрессий у человека, сопряженных с физиологическими изменениями в организме [140].

Таким образом, модель СцС, созданная при вовлечении в эксперимент лабораторного животного, может быть использована для воссоздания общей картины аффективных расстройств у человека, таких как депрессия, вызванных воздействием стрессовых факторов.

Патогенез СцС обусловлен взаимодействием психофизиологических механизмов в ответ на социальные факторы [60, 100]. Гиперактивация ГГНС повышает уровни кортизола и адреналина, вызывая дисбаланс нейроэндокринной системы и периферических желез [139]. Хронизация процесса нарушает метаболизм (глюкозы, липидов) и через нейрогуморальные пути угнетает иммунную функцию, существенно повышая риск развития соматических патологий [143, 250].

Установлено, что СцС провоцирует иммунную дисфункцию, детерминирующую развитие тревожных и депрессивных состояний. Повышение уровня воспалительных цитокинов коррелирует с агрессией и депрессией, а их коморбидность усиливает иммунологические нарушения. В условиях СцС наблюдаются нерегулируемые ответы, включая резистентность моноцитов к глюкокортикоидам [156, 267].

Установлено, что СцС детерминирует нейроэндокринные сдвиги, нарушая синаптическую пластичность и работу моноаминергических систем (серотонин-, дофаминергической). Патологическая модуляция структур мозга, ответственных за стресс-реактивность, провоцирует развитие психоэмоциональных расстройств [142].

Установлено, что СцС, обусловленный межличностными конфликтами, активирует симпатическую нервную систему, повышая уровни адреналина и кортизола, что сопровождается увеличением частоты сердечных сокращений, артериального давления и провоспалительных маркеров [168, 196]. В пищеварительной системе СцС провоцирует язвенную болезнь, а также дисбактериоз и воспалительные процессы вследствие негативной

трансформации кишечного микробиома [100]. Результаты многочисленных исследований акцентируют внимание на том, что СцС в периоды гестации и лактации провоцирует психоэмоциональные нарушения, препятствуя формированию привязанности и снижая качество материнского взаимодействия с младенцем [219].

Хронический СцС нарушает гормональный баланс, изменяя секрецию гормонов, регулирующих репродуктивную функцию, что может снижать либидо. Иммунные нарушения при СцС способны ухудшать зачатие и течение беременности [198]. Стресс индуцирует сенсорные дисфункции: изменение зрачковых реакций, нарушает остроту зрения, а флуктуации слуховой чувствительности затрудняют обработку аудиосигналов [68]. Также отмечаются нарушения тактильного восприятия, статического баланса и координации движений [234].

Описано уменьшение уровня костной плотности у человека, что определяли влиянием стресса на баланс между образованием и разрушением костной ткани и возникновением риска развития остеопороза. Неконтролируемый стресс может способствовать развитию воспалительных процессов в организме, которые, в свою очередь, негативно сказываются на здоровье костей и даже могут усилить разрушение костной ткани [220].

Отмечается, что природа и степень воздействия СцС на организм человека зависят от индивидуальных факторов: генетических, физиологических, психологических и др. Показано, что способность к саморегуляции при воздействии стрессовых факторов позволяет не только предотвратить последствия их влияния, но и способствует формированию устойчивости к стрессу.

1.4 *Scutellaria baicalensis* Georgi – перспективный источник БАВ

SBG (семейство *Lamiaceae*) распространен в Евразии и официально включен в Китайскую Фармакопею (Хуан-Цинь). В качестве лекарственного

сырья используется преимущественно подземная часть растения. В восточной медицине отвары и настои корня применяются для терапии широкого спектра заболеваний различной этиологии [73]. Описаны способы приготовления отвара *SBG* в научных изданиях «Shennong Bencaojing» («Классика фитотерапии») и «Bencao Gangmu» («Compendium of Materia Medica»), в которых дана характеристика его применения для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Применение экстракта *SBG* в качестве гипотензивного средства регламентировано в отечественной медицинской практике [66].

Показано присутствие БАВ, таких как полифенольные соединения, производные хризина, апигенина, скутеллареина, изоскутеллареина и лютеолина, а также флавоноидов и родственных им соединений, танинов, кумаринов, липидов, аминокислот, дитерпенов и органических кислот в надземных и подземных частях *SBG*. Среди всего спектра вышеперечисленных природных соединений отдельно следует выделить полифенолы из-за их аномально высокого содержания и значительного структурного разнообразия [102]. Показано, что флавоны, содержащиеся в сырье *SBG*, могут быть подразделены на производные нарингенина; производные пиноцембрина (4'-дезоксифлавоны). Доказан широкий спектр биологической активности байкалеина, ороксилена А и вогонина *SBG* [206].

Установлено, что флавоны, локализуются как в надземных, так и в подземных морфологических частях растения. Показано, что продуктами метаболизма флавонов являются фенилпропаноиды – скутеллареин и скутелларин, которые образуются из фенилаланина при участии ферментов халконсинтазы и халконизомеразы [110, 56].

Определено, что нарингенин как промежуточный метаболит окисляется флавоносинтазой с образованием апигенина, далее трансформирующегося в скутеллареин и скутелларин. Вогонин и байкалеин формируются при метаболическом превращении хризина, образующегося вследствие конденсации циннамоил-КоА с халконом [55, 175].

Исследование эволюционных изменений метаболизма флавонов позволяет выявлять новых представителей данной группы соединений, а также оценивать их биологическую активность. Установлено содержание органических кислот, углеводных компонентов, тритерпеновых сапонинов [110-111].

За последние десятилетия опубликованы результаты клинических исследований *SBG*, проводимых с целью определения широты терапевтического эффекта и выявления побочных действий при его использовании [202]. Установлено, гепатопротекторное действие *SBG*, что позволяет его использовать в медицине при лечении гепатита, фиброза печени и карциномы. Описан механизм действия растительного экстракта, в основе которого лежит предотвращение активации звездчатых клеток печени и ингибирование рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом [76].

Описано использование *SBG* в восточной медицине в качестве составного компонента растительных препаратов (Сяочай Хутан и Шо-сайко-то), используемых для лечения больных, страдающих гепатитом А, В и С, осложненным раком печени, приводящее к нормализации физиологических показателей печени на 67-78% по сравнению с первоначальными результатами [44]. Определена способность веществ, входящих в состав растительного экстракта, ингибировать процесс перекисного окисления липидов в печени, а также предотвращать развитие мутагенеза, вызванного афлатоксином-В₁ [98].

Экстракт корней *SBG* эффективен в терапии плоскоклеточной карциномы и рака легкого. Его применение совместно с химиотерапией нормализует физиологические показатели и проявляет селективную цитотоксичность [239]. Экстракт *SBG* проявляет цитотоксическую активность в отношении различных типов неоплазий, что обосновывает его включение в комплексную терапию онкологических заболеваний [118]. Доказано, что механизм противоопухолевой активности заключается в

индукции процесса апоптоза, вызывающего гибель раковых клеток лимфомы и миеломы, за счет экспрессии генов и ингибирования циклинзависимой киназы [152]. Показано снижение активности транскрипционного ядерного фактора, принимающего участие в экспрессии генов иммунного ответа и апоптоза клеток, под действием экстракта *SBG* [98].

Исследования *SBG* подтвердили ингибирующее влияние байкалина на клетки лимфомы. Вогонозид за счет активации транскрипции фосфолипидной скрамблазы 1 перспективен в терапии острого миелоидного лейкоза. Установлено, что антиоксиданты состава проявляют безмутагенный генотоксический эффект, сопоставимый с действием базовых противоопухолевых препаратов [1, 175, 200].

Установлена антибактериальная активность *SBG* в отношении *Aspergillus fumigatus* и *Candida albicans*. Показано увеличение степени противомикробного действия лекарственных веществ в результате комплексной терапии, предполагающей комбинацию экстракта *SBG* с антибактериальными агентами [18]. Описано проявление противовирусного эффекта экстракта *SBG* при лечении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)-1, за счет способности байкалина и байкалеина выступать в роли ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы. Соединения экстракта *SBG* нарушают межмолекулярные контакты ко-рецепторов ВИЧ-1 с Env, снижая эффективность мембранного клеточного взаимодействия [76].

Доказана антиоксидантная активность лекарственной формы *SBG*, проявление которой может быть определено снижением концентрации АФК в организме человека [162]. Работы исследователей демонстрируют противосудорожный эффект экстрактов *SBG* [271]. Изучено нейропротекторное действие флавоноидов, входящих в состав исследуемого сырья, на примере нейродегенеративных заболеваний в доклинической форме [80].

Хронический СцС дестабилизирует нейрохимический статус и провоцирует развитие ТДР. Анализ подтверждает необходимость комплексного изучения механизмов связи СцС с эмоциональными расстройствами. Наряду с традиционной терапией, экстракт *SBG* перспективен благодаря адаптогенным и противовоспалительным свойствам, способствующим стрессоустойчивости. Дальнейшие исследования механизмов действия *SBG* важны для разработки эффективных методов коррекции ТДР и профилактики патологических состояний, вызванных социальными факторами, что позволит значимо повысить качество жизни пациентов.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Экспериментальные животные

Исследование проводилось на лабораторных животных – 645 нелинейных половозрелых самцах белых крыс в возрасте 5-9 месяцев массой $297,9 \pm 18,01$ г. Формы поведения и биохимические показатели изучались на животных и их биологических жидкостях в лаборатории «Биомедицина, физиология и генетика» ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет им. В. Н. Татищева» (Россия, Астрахань). Животные, участвующие в данном исследовании, содержались согласно ГОСТ 33216-2014, учитывая особенности содержания и параметров среды.

Манипуляции, проводимые над экспериментальными особями, осуществлялись, следуя требованиями нормативной документации: ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96; Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении Правил лабораторной практики»; Требования Комиссии по проблеме этики отношения к животным Российского национального Комитета по биоэтике при Российской академии наук и этические нормы, изложенные в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1989 г.); Требования Директивы Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях (2010/63/EU). Все исследования были одобрены научно-техническим советом Астраханского государственного университета им. В.Н. Татищева.

Для обеспечения статистической однородности выборка формировалась из животных одной массы и возраста, прошедших двухнедельную адаптацию к стандартным условиям вивария. В целях нивелирования неспецифического возбуждения и стандартизации фона проводился ежедневный хэндлинг (14 дней). Использование метода случайной рандомизации при распределении животных позволило

равномерно распределить межиндивидуальные различия в уровнях базальной тревожности между экспериментальными группами, что минимизировало влияние исходной вариабельности стресс-реактивности на результаты исследования [54]. В работе учитывали сезонность: эксперименты проводили в осенне-зимний период при стабильных погодных условиях. Манипуляции с животными выполняли с 14:00 до 20:00. Экспериментальные условия описаны в соответствующих разделах.

Вывод животных из эксперимента проводился методом декапитации под общей анестезией с использованием эфирного наркоза, что позволило минимизировать стресс и болевые ощущения у испытуемых животных. Процедура включала предварительную подготовку крыс, основанную на взвешивании и клинической оценке их состояния здоровья.

После достижения необходимого уровня анестезии крысы перемещались на операционный стол для проведения декапитации с использованием гильотины. Все манипуляции производились с соблюдением этических норм и требований, указанных в «Рекомендации по эвтаназии экспериментальных животных. Документ экспертной группы Европейской комиссии» (1997 г.).

2.2 Дизайн исследования

Дизайном исследования (рисунок 2.1) предусмотрено выполнение экспериментальных процедур и распределение животных по группам в соответствии с задачами поведенческого и биохимического анализа. Исследование состояло из четырех серий, в каждой из которых изучались поведенческие особенности животных 12 групп; при этом четыре группы самцов не подвергались стрессовому воздействию. 1 группа (контрольная) (n=20) – особям которой вводили воду для инъекций; 2 группа (экстракт *SBG*) (n=20) – животные, получавшие экстракт *SBG* в дозировке 100 мг/кг/сут; 3 группа (темгиколурил) (n=20) – самцов нелинейных белых крыс,

которым вводили раствор темгиколурила в дозировке 25 мг/кг/сут; 4 группа (пирацетам+циннаризин) (n=20) – животные, получавшие раствор пирацетам+циннаризин в дозировке 45 мг/кг/сут на протяжении 14 дней.

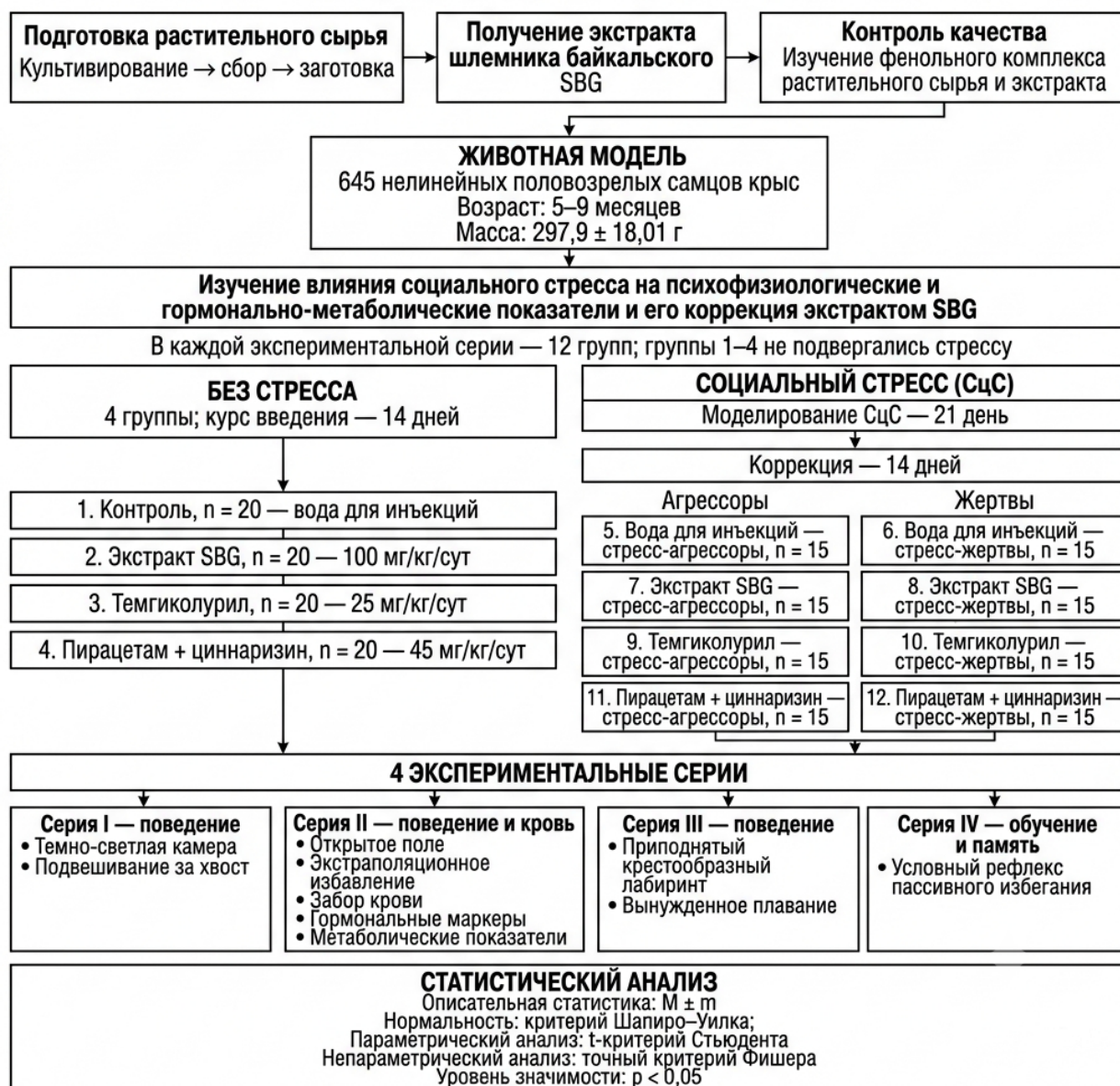


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Остальные группы включали особей, которые были стрессированы на протяжении 21-го дня, после чего получали воду для инъекций, экстракт и препараты сравнения в течение 14 дней: 5 группа (n=15) – стресс-агрессоры (вода для инъекций); 6 группа – стресс-жертвы (вода для инъекций); 7 группа (n=15) – экстракт SBG+стресс-агрессоры; 8 группа (n=15) – экстракт

SBG+стресс-жертвы; 9 группа (n=15) – темгиколурил+стресс-агрессоры; 10 группа (n=15) – темгиколурил+стресс-жертвы; 11 группа (n=15) – пирацетам+циннаризин+стресс-агрессоры; 12 группа (n=15) – пирацетам+циннаризин+стресс-жертвы. Первая серия эксперимента заключалась в изучении динамики поведенческих показателей животных в тестах «Темно-светлая камера» и «Подвешивание за хвост»; вторая – в тестах «Открытое поле», «Экстраполяционное избавление» и забор крови для биохимического анализа; третья – в тестах «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Вынужденное плавание»; четвертая – в тесте «Условный рефлекс пассивного избегания».

2.3 Методы подготовки растительного сырья, экстракта *Scutellaria baicalensis* Georgi и препаратов сравнения

Растительное сырье, применяемое в исследовании, было получено методом культивирования растения *SBG* при посеве семян в заранее подготовленный грунт в 2019 г. на территории Астраханской области (Енотаевский район, с. Замьяны). Сбор растительного сырья (надземные и подземные части) осуществлялся в сентябре после цветения и созревания семян ежегодно в период 2019-2024 гг. Заготовка сырья проводилась согласно требованиям общей фармакопейной статьи (ОФС).1.5.1.0001.15. Сушка растительного материала выполнялась воздушно-теневым методом, а отбор проб по регламенту ОФС.1.1.0005. Доброкачественность растительного сырья, пошедшего на приготовление экстракта, который вводился экспериментальным животным, устанавливалась согласно ОФС.1.5.1.0001.15, что подразумевало определение показателей качества заготовленного растительного материала 2021 года сбора [23].

Результаты анализа подтвердили соответствие надземных и подземных частей *SBG* нормам Государственной фармакопеи (таблица 2.1). Влажность образцов не превысила 12,0%, общая зола – 6,0%, примеси – 1,0%.

Содержание тяжелых металлов и мышьяка (*Pb*, *Hg*, *Cd*, *As*) соответствовало ОФС.1.5.3.0009.15, что подтвердило пригодность сырья для производства экстракта *SBG*. Авторами работы определено наличие хлорсодержащих пестицидов, за исключением недопустимых (алдрин и гептахлор), содержание которых в разы меньше установленных пределов допустимых концентраций согласно ОФС.1.5.3.0011 [23, 103].

Таблица 2.1 – Показатели качества растительного сырья *SBG*

Показатель	Характеристика метода	Содержание
Влажность, % (n=5)	Гравиметрия (ОФС.1.5.3.0007.15) [22]	9,2±0,51
Общая зола, % (n=5)	Гравиметрия (ОФС.1.2.2.2.0013) [22]	5,9±0,39
Зола, нерастворимая в соляной кислоте, % (n=5)	Гравиметрия (ОФС.1.5.3.0005) [22]	2,0±0,25
Органические примеси, % (n=5)	Гравиметрия (ОФС.1.5.3.0004) [22]	0,4±0,02
Минеральные примеси, % (n=5)		0,2±0,01
Тяжелые металлы и мышьяк, мкг/кг (n=5)	Пламенная фотометрия (ОФС.1.5.3.0009, метод 2д) [22]	<i>Pb</i> – 0,089±0,0003
		<i>Hg</i> – 0,083±0,0003
		<i>Cd</i> – 0,073±0,0003
		<i>As</i> – 0,040±0,0001

Экстракт изготавливался из корней *SBG*, собранного в начале сентября 2021 г. на третий год жизни растения на территории Астраханской области. Измельчение сырья проводилось до частиц размером менее 3 мм, размер которых устанавливали, следуя принципу аналитического просеивания согласно ОФС.1.4.2.0032 [23]. Изготовление экстракта осуществлялось методом мацерации. Данный вид экстрагирования подразумевал собой настаивание сырья в соотношении 1:20 с применением 70% этилового спирта ($\tau=7$ сут, $t=20-25$ °C) при периодическом перемешивании. Последующее фильтрование проводилось через тройной слой марли с дальнейшим отжимом сырья и отстаиванием его около 2 суток от балластных веществ с повторным фильтрованием через универсальный бумажный фильтр. Удаление этанола из экстракта осуществлялось с использованием

ротационного испарителя ($t=60\text{ }^{\circ}\text{C}$). Выход густого экстракта составил – 74,9%, который далее растворяли в этилацетате (с последующим его удалением) до получения сухой массы. Далее вели расчет точной дозировки, применяемой в работе – 100 мг/кг/сут, которую вводили перорально при использовании внутрижелудочного способа через зонд. Доза экстракта *SBG* (100 мг/кг) выбрана в ходе скрининга (50-300 мг/кг) как минимальная эффективная: в отличие от 50 мг/кг, она обеспечила достоверные ($p<0,05$) этологические, биохимические и морфофункциональные сдвиги.

Экспериментальное исследование включало в себя применение ЛП сравнения – темгиколурил («Мебикар®» - Татхимфармпрепараты АО, Россия) и пирацетам+циннаризин («Фезам®» - Балканфарма Дупница АД, Болгария) в виде растворов, вводимых перорально при использовании внутрижелудочного способа через зонд. Темгиколурил – анксиолитик, стресс-протектор и ноотроп, улучшающий оксигенацию миокарда, электролитный баланс (K^+) и энергообмен клеток.

Пирацетам+циннаризин – комбинированный препарат с антигипоксическим, ноотропным и сосудорасширяющим эффектами; компоненты синергично снижают сопротивление церебральных сосудов и увеличивают мозговой кровоток. Применение комбинированного препарата «Фезам» обосновано синергизмом пирацетама и циннаризина (16:1, соответствовало 42,35 мг/кг пирацетама и 2,65 мг/кг циннаризина) и клинической релевантностью данной комбинации. Введение готовой лекарственной формы через зонд обеспечило идентичность манипуляций во всех группах и исключило ятрогенный стресс, характерный для парентеральных вмешательств. Подобный подход способствовал сохранению чистоты моделирования социального конфликта и учету влияния микроциркуляторного компонента циннаризина на антиоксидантную защиту печени.

Дозирование препаратов осуществляли на основе метода аллометрического пересчета терапевтической дозы человека на массу тела животного по формуле [6]:

$$D_{\text{ж}} = D_{\text{ч}} \cdot K_{\text{р}} \quad (1)$$

$D_{\text{ж}}$ – эквивалентная доза для животного (мг/кг); $D_{\text{ч}}$ – терапевтическая доза для человека (мг/ кг), рассчитанная как $\frac{\text{Разовая доза (мг)}}{\text{Масса человека (70 кг)}}$; $K_{\text{р}}$ – коэффициент межвидового пересчета (коэффициент реактивности), учитывающий разницу в площади поверхности тела и интенсивности метаболизма.

С учетом средних масс экспериментальных крыс ($297,9 \pm 18,01$ г) и человека (70 кг), расчетная доза темгиколурила составила 25,25 мг/кг, а комбинированного препарата (пирацетам + циннаризин, по сумме действующих веществ) – порядка 45,3 мг/кг. В экспериментальных целях расчетные значения были округлены до стандартных терапевтических дозировок – 25 мг/кг и 45 мг/кг соответственно, что является общепринятым при моделировании фармакологических эффектов у грызунов.

2.4 Методы анализа фитохимического состава растительного сырья

Scutellaria baicalensis Georgi

Сравнительный анализ содержания флавоноидов в надземных и подземных частях *SBG* позволил выявить оптимальную морфологическую часть растения для дальнейшего изучения (рисунок 2.2).



Рисунок 2.2 – Этапы изготовления извлечения из растительного сырья *SBG*

Определяли содержание флавоноидов в пересчете на скутеллярин, лютеолин-7-гликозид и байкалин. Анализ флавоноидного состава сырья *SBG* начинался с изготовления извлечения и получения раствора А для дальнейшего анализа. Дальнейшие испытания проводились методом СФМ [111]. Последовательность проведения анализа указана на рисунке 2.3.

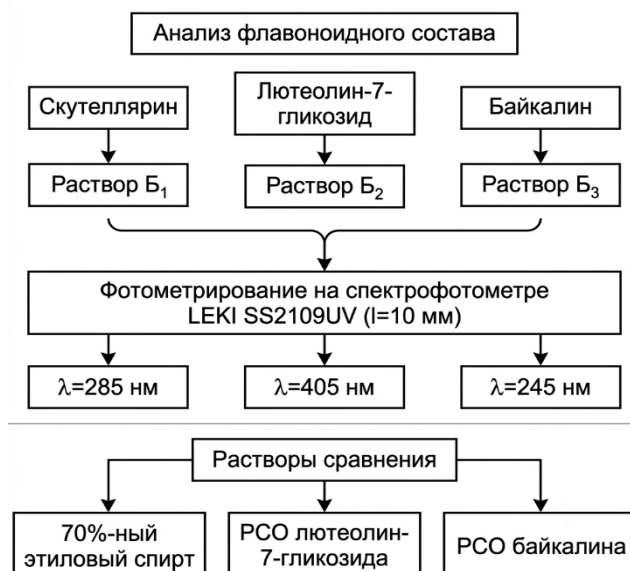


Рисунок 2.3 – Анализ флавоноидного состава растительного сырья *SBG*

Содержание в пересчете на скутеллярин в сухом сырье в % вычислялось по формуле:

$$X_{\text{Скутеллярин}} = \frac{A \cdot K^V \cdot 100}{m \cdot 100 \cdot (100 - W)} \quad (2)$$

где A – оптическая плотность исследуемого раствора; A_s – оптическая плотность РСО; m – масса сырья, г; m_s – масса стандартного образца, г; K^V – коэффициент разбавления исследуемого раствора; K_s^V – коэффициент разбавления РСО; W – влажность сырья, %

Содержание в пересчете на байкалин и лютеолин-7-гликозид в сухом сырье в % вычислялось по формуле:

$$X_{\text{Байкалин, лютеолин-7-гликозид}} = \frac{A \cdot K^V \cdot m_s \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot A_s \cdot K_s^V \cdot (100 - W)} \quad (3)$$

где A – оптическая плотность исследуемого раствора; A_s – оптическая плотность РСО; m – масса сырья, г; m_s – масса стандартного образца, г; K^V – коэффициент разбавления исследуемого раствора; K_s^V – коэффициент разбавления РСО; W – влажность сырья, %

В работе проводился анализ экстрактов *SBG*, полученных из надземных и подземных частей, методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Испытуемый раствор. К 1,000 г измельчённого сырья (не более 3-х мм) прибавляли 20 мл 70%-ного этилового спирта, настаивая периодически перемешивая ($t=20-25$ °С, $\tau=7$ сут). Далее осуществлялось фильтрование в мерную колбу (100 мл). Колба с остатками сырья и фильтр несколько раз промывалась 70%-ным этиловым спиртом и доводилась до метки тем же растворителем. 1,0 мл полученного раствора разводился до 10,0 мл метанолом.

Растворы сравнения. Массы стандартных образцов флавоноидов (лютеолин; лютеолин-7-гликозид; скутеллареин; хризин; апигенин; сальвигенин; байкалин; байкалеин; изоскутеллареин; гиполаетин; байкалеин; вогонозид; изоскутеллареин; 5,7-дигидрокси-6-метоксифлаван; скуллакпфлаван II; висцидулин III) растворялись в метаноле и доводились

тем же растворителем до 100,0 мл. В анализе учитывались необходимые условия хроматографирования.

В анализе использовалось два вида подвижных фаз. Подвижная фаза А – тетрагидрофуран : уксусная кислота (стандартная чистота, Экос-1, Россия) : 5% фосфорная кислота : вода в соотношении 19:20:2:59. Подвижная фаза Б – тетрагидрофуран : диоксан : метанол : уксусная кислота : 5% фосфорная кислота : вода в соотношении 14,5:12,5:5:2:2:66. Режим градиентного элюирования: время – 30 мин; подвижная фаза А – 90→60 (об/об), %; подвижная фаза Б - 10→40 (об/об), %; скорость потока – 1,0 мл/мин; вводимый объем пробы – 10 мкл.

Содержание каждого индивидуального флавоноида в сухом сырье в % (X_{ϕ}) вычислялось по формуле:

$$X_{\phi} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 10 \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)} \quad (4)$$

где S_1 – площадь пика флавоноида на хроматограмме испытуемого раствора; S_0 – площадь пика флавоноида на хроматограмме раствора сравнения; a_0 – навеска образца, г; a_1 – навеска стандартного образца флавоноида, использованная для приготовления раствора сравнения, г; P – содержание флавоноида в стандартном образце флавоноида, %; W – влажность сырья, %.

2.5 Экспериментальная модель «социального» стресса

Модель стресс-индуцированной депрессии [192], основанная на феномене социального доминирования, обладает высокой прогностической валидностью в воспроизведении аффективных расстройств человека [114]. Применение данной парадигмы в междисциплинарных исследованиях позволяет комплексно анализировать влияние хронической агрессии на поведенческий статус, нейрохимические показатели и физиологический гомеостаз [107].

Экспериментальный протокол (рисунок 2.4) включал пятидневную адаптацию в индивидуальных клетках для нивелирования предшествующего социального статуса и исключения групповых эффектов без признаков депривации. Формирование патологического состояния осуществлялось путем парного размещения животных в клетках, разделенных прозрачной перфорированной перегородкой.

СХЕМА МОДЕЛИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА (21 ДЕНЬ)

Сенсорный контакт (Агрессор/Жертва), ротация и поведенческие характеристики

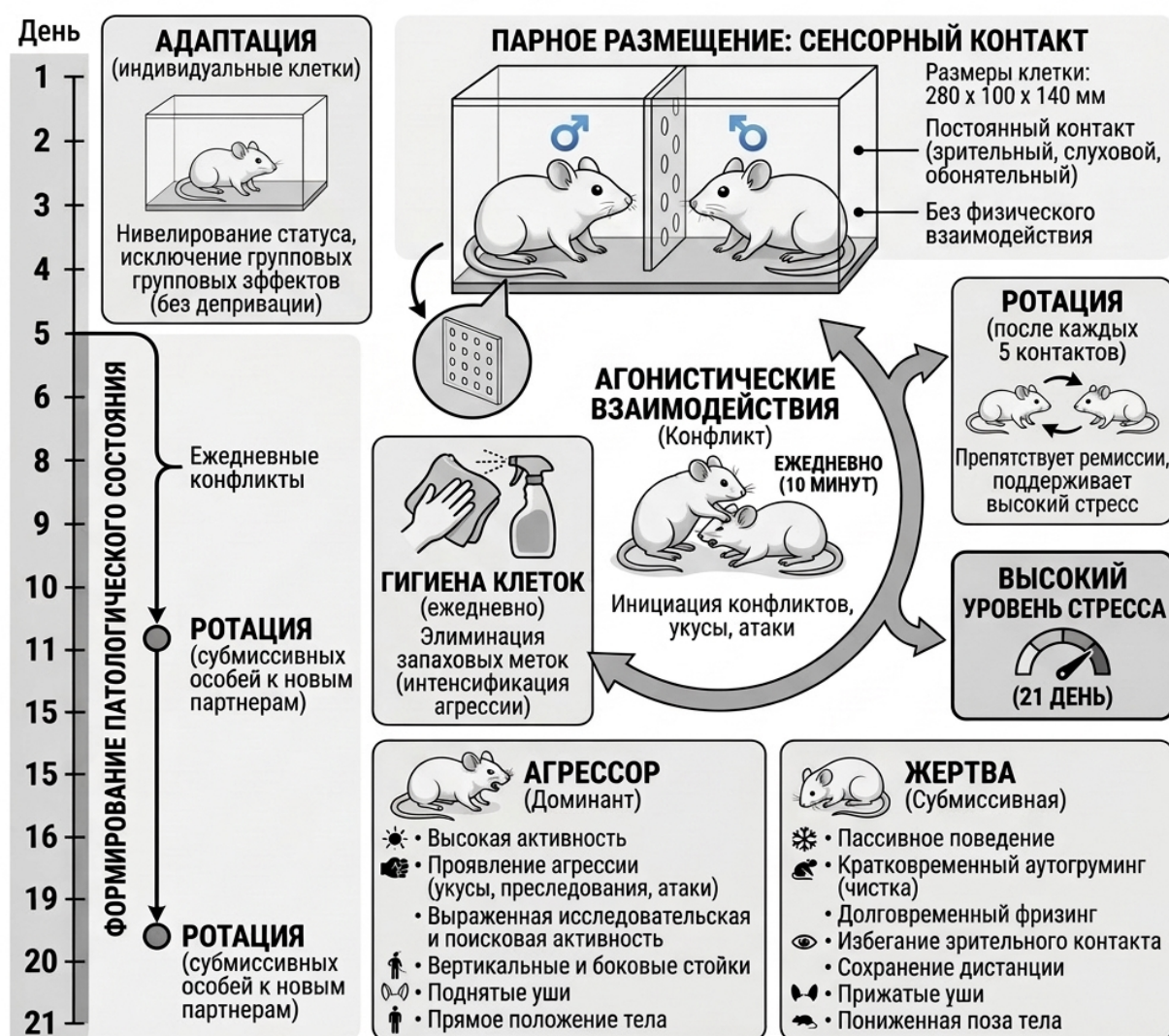


Рисунок 2.4 – Схема моделирования СцС

Данная конструкция обеспечивала постоянный зрительный, слуховой и обонятельный контакт при отсутствии физического взаимодействия.

Моделирование агонистических взаимодействий проводили путем ежедневного устранения барьера для инициации конфликтов. После пятидневного цикла вводилась ротация: субмиссивных особей после 10-минутных контактов перемещали к новым партнерам [60]. Данный протокол поддерживал высокий уровень стресса, препятствуя спонтанной ремиссии. Тщательная гигиена клеток интенсифицировала агрессию через элиминацию запаховых меток. По результатам наблюдений особи разделялись на доминантов и жертв. Депрессию верифицировали по тесту потребления 10% раствора сахарозы. Снижение потребления расценивали как гедонический дефицит [104]. В работе оценивали эффективность коррекции данных нарушений экстрактом *SBG* на фоне 21-дневного СцС.

2.6 Методы изучения поведенческих реакций

Поведенческие реакции животных в условиях СцС изучали в различных физиологических тестах.

Тест «Подвешивание за хвост» (ПЗХ) [247] (рисунок 2.5) применялся для моделирования состояния безнадежности, в котором проведен скрининг антидепрессантных и анксиолитических свойств потенциально активных препаратов. Животных фиксировали за хвост на высоте 50 см. Метод основан на связи иммобильности с тяжестью аффективных расстройств. В течение 3 минут регистрировали параметры, указанные на рисунке 5.

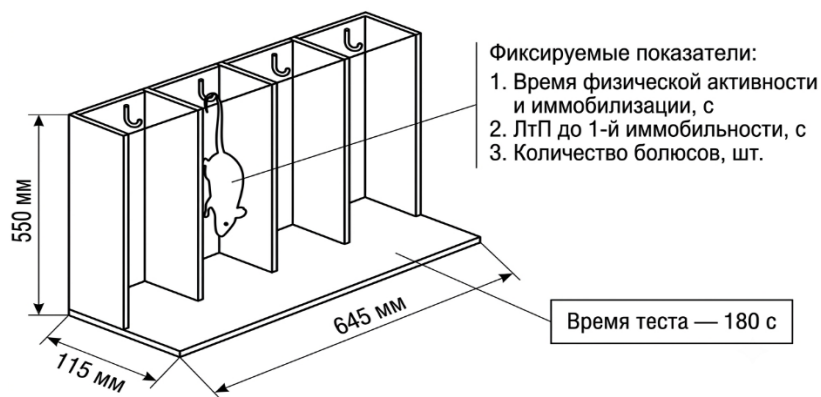


Рисунок 2.5 – Установка теста «ПЗХ»

Для оценки уровня депрессивности и антидепрессивной активности экстракта использован тест «Вынужденное плавание» (ВП) [229]. Животных помещали в стеклянный цилиндр с водой (24–25 °С) на глубину, исключающую опору на дно (рисунок 2.6). Анализ соотношения фаз сопротивления и замирания позволяет оценить тяжесть аффективных расстройств. Эффективность терапии определяют по сокращению времени иммобильности животных в условиях стресса.



Рисунок 2.6 – Установка теста «ВП»

Тест «Экстраполяционное избавление» (ЭПИ) [12] (рисунок 2.7) применен для моделирования когнитивных нарушений, связанных с депрессивными состояниями. Животное помещали в цилиндр с водой, в центре которого находился перевернутый прозрачный цилиндр. Регистрировали число прыжков и подныриваний как маркеры поисковой активности и когнитивной гибкости. Снижение данных показателей указывает на угнетение прогностической функции, а их восстановление под действием вещества – на коррекцию когнитивного компонента депрессии.



Рисунок 2.7 – Установка теста «ЭПИ»

Тест «Открытое поле» (ОтП) [160] (рисунок 2.8) применялся для оценки общей двигательной активности и уровня тревожности у животных, чувствительных к депрессивноподобным изменениям поведения. На освещенной арене регистрировали активность, выходы в центр, груминг и дефекации как маркеры тревожности. Нормализация этих параметров при введении соединения подтвердила его корригирующее влияние на тревожно-двигательные нарушения независимо от механизма действия.



Рисунок 2.8 – Установка теста «ОтП»

Тест «Темно-светлая камера» (ТСК) [160] (рисунок 2.9) использовался для объективной оценки ТДР, основанной на естественном конфликте между стремлением к исследованию новой среды и врожденным страхом перед открытым освещенным пространством. Установка включает темный и

светлый отсеки; животное помещали в освещенную камеру. Регистрировали ЛтП выхода и время пребывания в светлом отсеке. Рост времени нахождения на свету и числа переходов свидетельствует об анксиолитическом и антидепрессивном потенциале соединений, подтверждая их корригирующее действие на психоэмоциональный статус.

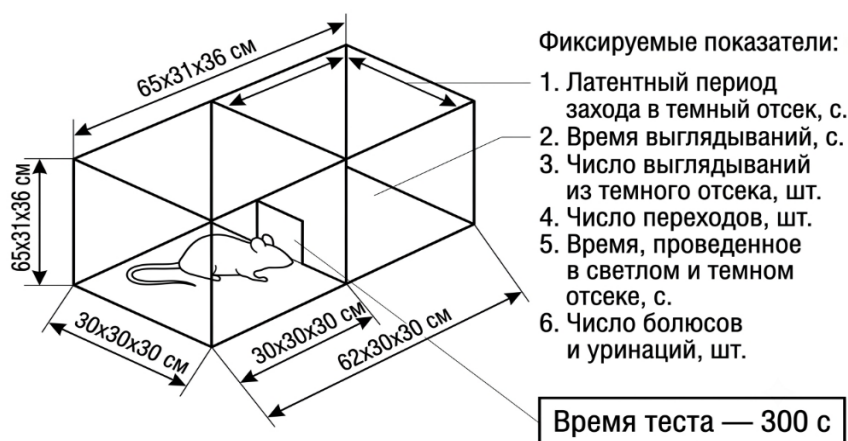


Рисунок 2.9 – Установка теста «ТСК»

Тест «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) [228] (рисунок 2.10) использовали для количественной оценки тревожности по конфликту между исследовательским поведением и избеганием открытых пространств. В лабиринте регистрировали активность в открытых рукавах, латентность, замирания и груминг. Рост активности и снижение латентности под действием вещества указывают на его анксиолитический эффект.

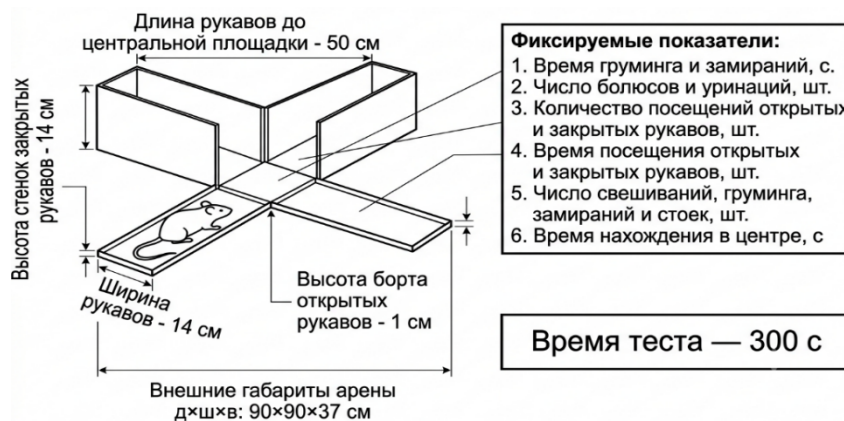


Рисунок 2.10 – Установка теста «ПКЛ»

Тест «Условный рефлекс пассивного избегания» (УРПИ) [40] (рисунок 2.11) применяли для оценки сохраняемости «памятного» следа и формирования ассоциативных связей в условиях стрессового воздействия. Животных обучали избеганию темного отсека (электрошоковое воздействие). ЛтП захода и время пребывания в нем – маркеры памяти. Увеличение времени нахождения на свету под влиянием вещества подтверждает коррекцию когнитивного компонента депрессии.

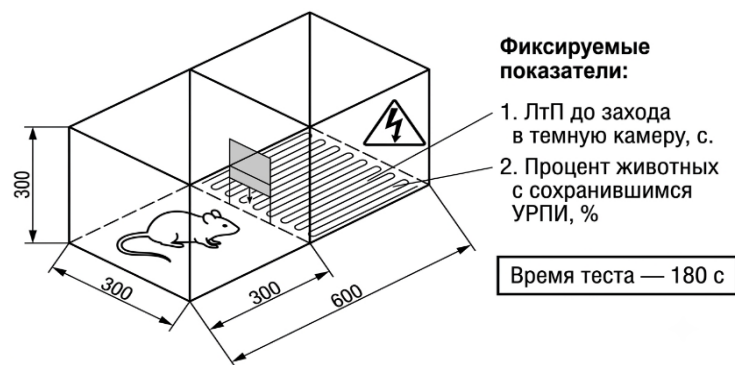


Рисунок 2.11 – Установка теста «УРПИ»

2.7 Методы анализа биохимических показателей

Определение общего белка (S-Prot) в плазме крови выполнялось биуретовым методом Кингслея-Вейксельбаума с применением набора диагностических реагентов ОБЩИЙ БЕЛОК-ВИТАЛ-01. Принцип метода заключался в реакции белков плазмы крови в щелочной среде с сернокислой медью, в результате которой образуется комплексное соединение, окрашенное в фиолетовый цвет ($\lambda=540$ нм, $l=10$ мм) [208]. Расчет концентрации S-Prot (г/л) осуществлялся по формуле:

$$S - Prot = \frac{A_{on}}{A_{cm}} \cdot 70 \quad (5)$$

где A_{on} – ОП опытной пробы; A_{cm} – ОП стандартной пробы; 70 (г/л) – концентрация общего белка в калибраторе.

Количественный анализ альбумина (ALB) в плазме крови проводился колориметрическим методом, основанным на взаимодействии ALB с бромкрезоловым зеленым в слабокислой среде (pH 4,2) в присутствии детергента с последующим образованием окрашенного комплекса зеленого цвета ($\lambda=540$ нм, $l=10$ мм) [159]. Расчет концентрации ALB (г/л) выполнялся по формуле:

$$ALB = \frac{A_{\text{опт}}}{A_{\text{кал}}} \cdot 60 \quad (6)$$

где $A_{\text{опт}}$ – адсорбция опытной пробы; $A_{\text{кал}}$ – адсорбция калибровочной пробы; 60 (г/л) – концентрация ALB в калибраторе.

Для определения концентрации общего билирубина (BilT) в сыворотке крови использовался набор реагентов БИЛИРУБИН-ВИТАЛ-12. Анализ проводился унифицированным методом Эндрассика-Грофа, который основан на реакции BilT с диазотированной сульфаниловой кислотой, после диссоциации неконъюгированного (непрямого, свободного) BilT при участии кофеинового реагента ($\lambda=535$ нм, $l=10$ мм) [227]. Концентрация BilT (мкмоль/л) в опытной пробе определялась по формуле:

$$\text{BilT} = (A_{\text{оп}} - A_{\text{хол}}) \cdot k \quad (7)$$

где k – коэффициент, рассчитанный по калибровочному графику; $A_{\text{оп}}$ – адсорбция опытной пробы; $A_{\text{хол}}$ – адсорбция контрольной пробы.

Определение активности аспартатаминотрансферазы (AST) и аланинаминотрансферазы (ALT) в плазме крови проводилось оптимизированным энзиматическим кинетическим методом (наборы АсАТ-ВИТАЛ-05/15/35 и АлАТ-ВИТАЛ-05/15/35) [172]. Расчет активности AST и ALT (U/л) проводился по формуле:

$$\text{AST, ALT} = 1746 \cdot \Delta A_{340} / \text{мин} \quad (8)$$

где ΔA_{340} – среднее значение адсорбции за 1 мин.

Определение активности ЩФ в плазме крови осуществлялось унифицированным методом с применением набора реагентов ЩЕЛОЧНАЯ ФОСФАТАЗА-ВИТАЛ-02 [2]. Метод основан на катализе ЩФ расщепления

п-нитрофенилфосфата до желтого п-нитрофенола в щелочной среде. Активность фермента, пропорциональную количеству продукта, определяли фотометрически ($\lambda=405$ нм, $l=10$ мм). Расчет сывороточной активности ЩФ проводили по калибровочному графику.

Определение концентрации мочевины в сыворотке крови реализовывалось диацетилмонооксимовым методом (набор реагентов МОЧЕВИНА-ВИТАЛ-01). Принцип метода заключался в реакции мочевины с диацетилмонооксидом в кислой среде в присутствии тиосемикарбазида и трехвалентного железа с образованием окрашенного комплекса ($\lambda=540$ нм, $l=10$ мм) [249]. Расчет концентрации мочевины (ммоль/л) проводился по формуле:

$$\text{Мочевина} = \frac{A_{\text{оп}}}{A_{\text{кал}}} \cdot 8,33 \quad (9)$$

где $A_{\text{оп}}$ – адсорбция опытной пробы; $A_{\text{кал}}$ – адсорбция калибровочной пробы; 8,33 (ммоль/л) – концентрация мочевины в калибраторе.

Анализ по содержанию креатинина реализовывался методом, основанном на реакции Яффе с депротеинизацией, в ходе которой в щелочной среде образуется окрашенный комплекс с пикриновой кислотой (набор реагентов КРЕАТИНИН–ВИТАЛ-02/12, $\lambda=505$ нм, $l=10$ мм) [129]. Расчет концентрации креатинина (мкмоль/л) осуществлялся по формуле:

$$\text{Креатинин} = \frac{A_{\text{оп}}}{A_{\text{кал}}} \cdot 177 \quad (10)$$

где $A_{\text{оп}}$ – адсорбция опытной пробы; $A_{\text{кал}}$ – адсорбция калибровочной пробы; 177 (мкмоль/л) – концентрация креатинина в калибраторе.

Определение концентрации мочевой кислоты (МК) проводилось энзиматическим колориметрическим методом, основанном на реакции окисления под действием фермента уриказы с образованием эквимольного количества перекиси водорода (набор реагентов МОЧЕВАЯ КИСЛОТА-ВИТАЛ-02; $\lambda=520$ нм, $l=10$ мм) [51]. Концентрация МК (мкмоль/л) рассчитывалась по формуле:

$$МК = \frac{A_{оп}}{A_{кал}} \cdot 357 \quad (11)$$

где $A_{оп}$ – адсорбция опытной пробы; $A_{кал}$ – адсорбция калибровочной пробы; 357 (мкмоль/л) – концентрация МК в калибраторе.

Определение концентрации триглицеридов (ТГ) проводилось энзиматическим колориметрическим методом, основанном на их гидролизации липазой до глицерина и свободных жирных кислот (набор реагентов ТРИГЛИЦЕРИДЫ - ВИТАЛ-02/12/22; $\lambda=505$ нм, $l=10$ мм) [137].

Расчет концентрации ТГ (ммоль/л) осуществлялся по формуле:

$$ТГ = \left(\frac{A_{оп}}{A_{кал}} \cdot 2,85 \right) - 0,11 \quad (12)$$

где $A_{оп}$ – адсорбция опытной пробы; $A_{кал}$ – адсорбция калибровочной пробы; 2,85 (ммоль/л) – концентрация ТГ в калибраторе.

Определение содержания общего холестерина (ХС) в плазме крови проводилось энзиматическим колориметрическим методом (набор реагентов ХОЛЕСТЕРИН-ВИТАЛ-12/22/32) [2]. Принцип метода заключался в том, что при гидролизе ХС холестеролэстеразой образуется свободный ХС ($\lambda=500$ нм, $l=10$ мм). Расчет концентрации ХС (ммоль/л) проводился по формуле:

$$ХС = \frac{A_{оп}}{A_{кал}} \cdot 5,17 \quad (13)$$

где $A_{оп}$ – адсорбция опытной пробы; $A_{кал}$ – адсорбция калибровочной пробы; 5,17 (ммоль/л) – концентрация ХС в калибраторе.

Определение концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови проводилось с помощью набора реагентов HDL-ХОЛЕСТЕРИН-ВИТАЛ. Принцип метода заключался в том, что хиломикроны, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеины низкой плотности (ЛПНП) осаждаются при добавлении к образцу фосфорновольфрамовой кислоты и Mg^{+} . После центрифугирования в супернатанте остаются только ЛПВП, концентрация которых определялась так же, как концентрация общего ХС ($\lambda=500$ нм, $l=10$ мм) [261]. Расчет концентрации ЛПВП (ммоль/л) осуществлялся по формуле:

$$\text{ЛПВП} = \frac{A_{\text{оп}}}{A_{\text{кал}}} \cdot 1,29 \quad (14)$$

где $A_{\text{оп}}$ – адсорбция опытной пробы; $A_{\text{кал}}$ – адсорбция калибровочной пробы; 1,29 (ммоль/л) – концентрация ХС в калибраторе.

Определение концентрации ЛПНП в плазме крови проводилось энзиматическим колориметрическим методом с селективной защитой, который основывается на использовании специфических ферментов для окисления ХС, связанных с ЛПНП, и последующего количественного анализа полученной реакции ($\lambda=600/700$ нм, $l=10$ мм) [2]. Расчет концентрации ЛПНП (ммоль/л) проводился по формуле:

$$\text{ЛПНП} = C_{\text{калиб}} \cdot \left(\frac{\Delta A_{\text{образца}}}{\Delta A_{\text{калиб}}} \right) \quad (15)$$

где $C_{\text{калиб}}$ – концентрация калибратора; $A_{\text{калиб}}$ – адсорбция калибровочной пробы; $A_{\text{образца}}$ – разность адсорбций опытной пробы.

Определение инсулина проводилось количественным иммуноферментным анализом (ИФА) в плазме крови (с применением ЭДТА) при помощи набора «ДРГ Инсулин ИФА» (Россия). Принцип метода определения инсулина основан на использовании «сэндвич»-варианта твердофазного ИФА [. Инсулин связывался с иммобилизованными и биотинилированными антителами, образуя со стрептавидин-пероксидазой комплекс, количество которого пропорционально концентрации антигена. Интенсивность окрашивания продукта реакции с тетраметилбензидином измеряли спектрофотометрически ($\lambda=450\pm 10$ нм, референс $\lambda=620-630$ нм).

Определение глюкагона проводилось количественным ИФА в плазме крови при помощи набора Mouse GC (Glucagon) ELISA Kit (Швеция). Глюкагон определяли методом «сэндвич»-ИФА [197]. Антиген связывался с иммобилизованными антителами, затем взаимодействовал с конъюгатом пероксидазы. Активность фермента детектировали по реакции с тетраметилбензидином. После добавления стоп-реагента интенсивность окраски измеряли спектрофотометрически при $\lambda=450$ нм.

Содержание глюкозы в биологическом материале определялось ферментативным (гексокиназный) ультрафиолетовым методом ($\lambda=340$ нм, $l=10$ мм) [30]. Метод основан на том, что глюкоза под влиянием гексокиназы и аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) превращается в глюкозо-6-фосфат, который при взаимодействии с окисленным никотинамидадениндинуклеотидом (НАД) под воздействием глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы преобразуется в глюконат-6-фосфат и восстановленный никотинамид-аденин-динуклеотид (НАДН). Расчет концентрации глюкозы (ммоль/л) осуществлялся по формуле:

$$\text{Глюкоза} = \frac{A_{\text{оп}}}{A_{\text{кал}}} \cdot 10 \quad (16)$$

где $A_{\text{оп}}$ – адсорбция опытной пробы; $A_{\text{кал}}$ – адсорбция калибровочной пробы; 10 (ммоль/л) – концентрация глюкозы в калибраторе.

Определение концентрации молочной кислоты в плазме проводилось энзиматическим колориметрическим методом (набор реагентов ЛАКТАТ-01-ВИТАЛ). Метод основан на использовании лактатоксидазы, который катализирует превращение молочной кислоты в пируват с одновременным восстановлением НАД^+ до НАДН ($\lambda=505$ нм, $l=10$ мм) [164]. Расчет концентрации молочной кислоты (ммоль/л) проводился по формуле:

$$\text{Молочная кислота} = \frac{A_{\text{оп}}}{A_{\text{кал}}} \cdot 3,3 \quad (17)$$

где $A_{\text{оп}}$ – адсорбция опытной пробы; $A_{\text{кал}}$ – адсорбция калибровочной пробы; 3,3 (ммоль/л) – концентрация молочной кислоты в калибраторе.

Определение уровня церулоплазмينا в плазме крови осуществлялось методом Равина [263]. Принцип данного метода основан на окислении р-фенилендиамина при участии церулоплазмينا. Ферментативная реакция останавливалась добавлением фторида натрия ($\lambda=540$ нм, $l=10$ мм). Расчет концентрации церулоплазмينا (мг/л) осуществлялся по формуле:

$$\text{Церулоплазмин} = \frac{A_{\text{оп}}}{A_{\text{кал}}} \cdot 875 \quad (18)$$

где $A_{\text{оп}}$ – адсорбция опытной пробы; $A_{\text{кал}}$ – адсорбция калибровочной пробы; 875 (мг/л) – концентрация церулоплазмина в калибраторе.

Количественное определение адреналина и норадреналина в плазме крови проводилось с помощью наборов Rat Epinephrine/Adrenaline, EPI ELISA Kit., CSB-E08678r (адреналин), 3-RAT ELISA Fast Track (Labor Diagnostika Nord (LDN)) (норадреналин). Принцип метода основан на том, что адреналин и норадреналин экстрагируются цис-диол-специфичным аффинным гелем, ацилируются и затем ферментативно модифицируются ($\lambda=450$ нм и референтной $\lambda=620-650$ нм) [155].

Количественное определение кортикостерона в плазме крови провели с помощью диагностического набора производства IDS Corticosterone EIA AC-14F1 фирмы Immunodiagnostic System (IDS, Великобритания) методом твердофазного ИФА [236]. На поверхности лунок планшета иммобилизованы моноклональные антитела к кортикостерону. Кортикостерон из образца конкурирует с конъюгатом за центры связывания, образуя комплекс, содержащий пероксидазу. При инкубации с субстратом тетраметилбензидином происходит окрашивание раствора. Концентрацию кортикостерона в пробах определяли по калибровочному графику зависимости оптической плотности от содержания аналита при $\lambda=450$ нм.

Определение пировиноградной кислоты (ПВК) в цельной крови осуществлялось по Фридеману и Хаугену [170]. Пируват с 2,4-динитрофенилгидразином образует соответствующий гидразон, имеющий красно-бурое окрашивание в щелочной среде ($\lambda=415$ нм, $l=10$ мм). Содержание ПВК (ммоль/л) рассчитывалось по формуле:

$$\text{ПВК} = \frac{C \cdot 1000 \cdot 3}{4 \cdot 1000} \quad (19)$$

где C – количество ПВК в пробе, найденное по калибровочному графику, мкмоль; 1000 в числителе – коэффициент пересчета на литр крови; 1000 в знаменателе – коэффициент пересчета мкмоль в ммоль; 4 – объем

добавленного раствора карбоната натрия, мл; 3 – объем раствора карбоната натрия, отобранного для проведения реакции, мл.

Определение фруктозамина (ФА) в сыворотке крови проводилось с помощью набора BioSystems (Испания). ФА сыворотки представляет собой разновидность макромолекулярных аминосоединений. В щелочной среде он вызывает восстановление нитросинего тетразолий-хлорида до формаза [150].

Содержание ФА (мкмоль/л) определялось по формуле:

$$\text{ФА} = \frac{\Delta A_{\text{проба}}}{\Delta A_{\text{калибратор}}} \cdot C_{\text{калибратор}} \quad (20)$$

где $\Delta A_{\text{проба}}$ – изменение ОП пробы; $\Delta A_{\text{калибратор}}$ – изменение ОП калибратора; $C_{\text{калибратор}}$ – концентрация калибратора.

Определение уровня каталазы проводилось методом спектрометрического измерения активности каталазы, основанном на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс ($\lambda=410$ нм, $l=10$ мм) [48]. Активность каталазы (мкат/л) рассчитывалась по формуле:

$$E = (A_{\text{хол}} - A_{\text{оп}}) \cdot V \cdot t \cdot 22,2 \cdot 10^3 \quad (21)$$

где E – активность каталазы, $A_{\text{хол}}$ и $A_{\text{оп}}$ – экстинция холостой и опытной проб, V – объем вносимой пробы (0,1 мл), t – время инкубации (600 сек), $22,2 \cdot 10^3$ – коэффициент миллимолярной экстинции перекиси водорода.

Определение СОД основано на ее способности ингибировать восстановление нитросинего тетразолия в условиях генерации кислорода, которая осуществляется при окислении адреналина в адренохром при участии кислорода ($\lambda=540$ нм, $l=10$ мм) [87]. Активность СОД (у.е./ мг белка · мин) рассчитывалась по формуле:

$$\text{СОД} = \frac{2 \cdot (A_{\text{хол.пробы}} - A_{\text{опыт.пробы}})}{A_{\text{хол.пробы}} \cdot C \cdot V_s \cdot t} \quad (22)$$

$A_{\text{хол.пробы}}$ и $A_{\text{опыт.пробы}}$ – ОП холостой и опытной пробы; C – концентрация белка в плазме, мг/мл; V_s – объем плазмы, мл; t – время инкубации, мин.

Количественное определение содержания GSH проводилось методом, основанном на взаимодействии его SH-групп с 5,5'-дитиобис-(2-нитробензойной кислотой), в ходе которой при pH 8,0 происходит высвобождение тионитрофенильного аниона ($\lambda=412$ нм, $l=10$ мм) [88]. Содержание GSH (мкмоль/л) рассчитывалось по формуле:

$$\text{GSH} = \frac{A_{\text{опыт.пробы}}}{A_{\text{конт.пробы}}} \cdot C_{\text{ст.обр}} \cdot k \quad (23)$$

$A_{\text{конт.пробы}}$ и $A_{\text{опыт.пробы}}$ – ОП контрольной и опытной пробы; $C_{\text{ст.обр}}$ – концентрация стандартного раствора, мкмоль/л; k – коэффициент разбавления.

Определение общей активности глутатионпероксидазы (GPx) проводилось методом, основанном на измерении количества пероксида водорода, не прореагировавшего с GSH, который определяется реакцией с реактивом Элмана ($\lambda=412$ нм, $l=10$ мм) [121]. Расчет GPx (мкмоль/л) осуществлялся по формуле:

$$\text{GPx} = \frac{(A_{\text{конт.пробы}} - A_{\text{опыт.пробы}}) \cdot V_{\text{пробы}}}{\varepsilon \cdot l \cdot V_s} \cdot 1000 \quad (24)$$

$A_{\text{хол.пробы}}$ и $A_{\text{опыт.пробы}}$ – ОП контрольной и опытной пробы; $V_{\text{пробы}}$ – объем реакционной пробы, л; 1000 – коэффициент пересчета из моль в мкмоль; V_s – объем плазмы, мл; ε – молярный коэффициент экстинкции для продукта реакции (желтого соединения) при 412 нм, $14,15 \cdot 10^3$ моль/л⁻¹ · см⁻¹; l – длина оптического пути кюветы, см.

2.8 Методы статистической обработки полученных результатов

Для первичной оценки данных рассчитывались средние значения и стандартные ошибки ($M \pm m$). Проверка на соответствие закону нормального распределения (тест Шапиро-Уилка) позволила обоснованно применять t-критерий Стьюдента для межгрупповых сравнений. Обработка данных проводилась в пакетах Statistica 5.0-10.0 и Microsoft Excel. При работе с категориальными данными (процент животных с выработанным УРПИ) использовался двусторонний вариант критерия Фишера. Все выводы о значимости эффектов делались при условии $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 ИССЛЕДОВАНИЕ ФЛАВОНОИДНОГО СОСТАВА *SCUTELLARIA BAICALENSIS* GEORGI

Флавоноиды – биологически активные метаболиты с высоким терапевтическим потенциалом [111]. Ввиду широкого спектра фармакологических свойств скутеллярина, лютеолина и байкалина, проведено количественное определение суммы флавоноидов в сырье, культивированном на территории Астраханской области, в пересчете на указанные маркеры (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Флавоноиды растительного сырья *SBG*

Год сбора	Содержание флавоноидов (М±m) в пересчёте на				
	Скутеллярин, %		Лютеолин-7-гликозид, %		Байкалин, %
	Надземная часть	Подземная часть	Надземная часть	Подземная часть	Подземная часть
2019	5,4±0,63	9,7±0,36 ▲	3,9±0,28	5,9±0,32 ▲	10,9±0,53
2020	9,8±0,57*	14,3±0,42*▲	5,5±0,30*	7,4±0,41*▲	18,4±0,81 *
2021	16,9±0,89**	20,7±0,98**▲	7,2±0,35*	11,2±0,51*▲	29,7±1,49**
2022	20,4±1,07**	28,1±1,16**▲	7,6±0,41**	12,0±0,69**▲	30,2±1,49**

Примечание – различия содержания флавоноидов относительно * – 2019 года сбора; ▲ – надземной части. * (▲) – при $p < 0,05$; ** (▲▲) – при $p < 0,01$.

Изучение динамики накопления флавоноидов позволяет определить оптимальный возраст заготовки сырья. Оценен уровень аккумуляции биофлавоноидов в образцах *SBG* Астраханской области. Сравнительная оценка полученных результатов указывает на то, что флавоноиды в большей степени накапливаются в подземной части и достигают своего максимального значения на четвертый год развития растения в пересчете на скутеллярин ($p < 0,05-0,01$). В ходе исследования установлено, что накопление лютеолин-7-гликозида в максимальной степени характерно для подземной части трех- и четырехлетнего растения ($p < 0,05-0,01$). Превалирующее содержание флавоноидов в пересчете на байкалин присуще корням

исследуемого растения третьего и четвертого годов сбора ($p < 0,05-0,01$) в сравнении с остальными годами.

В связи с полученными данными провели более детальный анализ полученных экстрактов из надземной и подземной частей трехлетнего экстракта *SBG* методом ВЭЖХ. Полученные данные свидетельствуют о том, что в экстракте из надземной части *SBG* присутствуют фенольные соединения (рисунок 3.1, А): лютеолин (1); лютеолин-7-гликозид (2); скутеллареин (3); хризин (4); апигенин (5); сальвигенин (6); байкалин (7); байкалеин (8); изоскутеллареин (9); гиполаетин (10).

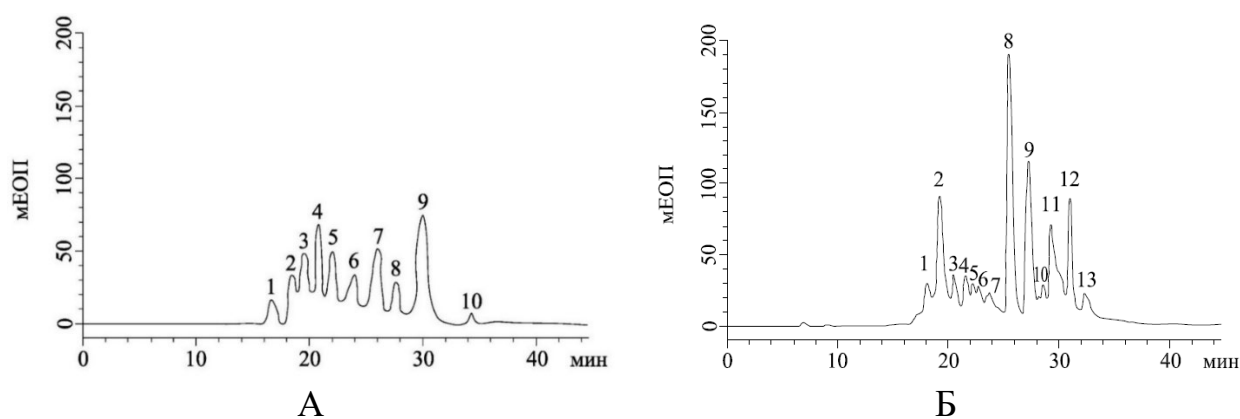


Рисунок 3.1 – ВЭЖХ-хроматограмма экстракта *SBG* (2021 г.)

Результаты исследований показали, что экстракт, полученный из подземной части *SBG*, содержит такие флавоноиды (рисунок 12, Б) – лютеолин-7-гликозид (1); скутеллареин (2); хризин (3); вогонин (4); тенаксин II (5); ривулярин (6); байкалин (7); байкалеин (8); вогонозид (9); изоскутеллареин (10); 5,7-дигидрокси-6-метоксифлаван (11); скулкапфлаван II (12); висцидулин III (13). Количественное определение содержания флавоноидов в экстракте (подземная часть) показало преобладание байкалина, байкалеина и скутеллареина (таблица 3.2). Зафиксировали, что в надземной части имеются такие флавоноиды как лютеолин, апигенин, сальвигенин и гиполаетин, которые отсутствуют в подземной части и

наоборот вогонин, тенаксин II, ривулярин, ороксиллин А, скуллакапфлавон II и висцидулин III не идентифицированы в надземной части.

Таблица 3.2 – Содержание флавоноидов водно-спиртового экстракта *SBG*

Компонент	Время удерживания, мин	Содержание ($M \pm m$), мкг/см ³	
		Надземная часть	Подземная часть
Апигенин	22,11	9,93 $\pm$ 0,43	–
Гиполастин	34,19	2,02 $\pm$ 0,08	–
Лютеолин	16,27	3,70 $\pm$ 0,14	–
Сальвигенин	24,05	6,91 $\pm$ 0,31	–
Скутеллареин	19,30	9,64 $\pm$ 0,45	14,93 $\pm$ 0,69
Висцидулин III	30,57	–	1,21 $\pm$ 0,07
Тенаксин II	23,01	–	3,80 $\pm$ 0,09
Ривулярин	23,87	–	3,46 $\pm$ 0,11
Вогонин	22,05	–	3,91 $\pm$ 0,12
Вогонозид	28,51	–	3,90 $\pm$ 0,14
Лютеолин-7-гликозид	18,20	7,11 $\pm$ 0,29	3,97 $\pm$ 0,16
Скуллакапфлавон II	32,21	–	2,64 $\pm$ 0,16
Изоскутеллареин	28,70	14,17 $\pm$ 0,57	3,55 $\pm$ 0,27
Ороксиллин А	31,00	–	9,02 $\pm$ 0,41
Хризин	20,35	12,16 $\pm$ 0,51	5,69 $\pm$ 0,53
Байкалеин	27,30	5,99 $\pm$ 0,58	15,31 $\pm$ 0,58
Байкалин	25,70	10,05 $\pm$ 0,54	19,34 $\pm$ 1,02

Анализ возрастной динамики изменения содержания флавоноидов в растительном материале *SBG* показал, что накопление соединений, обладающих различными видами фармакологического действия, происходило в зависимости от возраста и морфологической части растительного объекта. Вероятно, увеличение содержания одних компонентов и снижение концентрации других можно объяснить тем, что с возрастом у растения меняется время биосинтеза БАВ.

Выявленные изменения в составе *SBG* позволили установить, что наиболее подходящим является водно-спиртовое извлечение с последующем отделением спирта, полученное методом мацерации из подземной части *SBG* третьего и четвертого года сбора, что связано с максимальным накоплением флавоноидов.

ГЛАВА 4 ИЗУЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА И ДЕЙСТВИИ ЭКСТРАКТА *SCUTELLARIA BAICALENSIS* GEORGI

Известно, что кортикостерон, адреналин и норадреналин являются ключевыми биомаркерами тревожности, отражающими активацию ГГНС при стрессе. Исследование показало, что в отсутствие стрессовых факторов введение экстракта *SBG*, темгиколурила и комбинации пирацетам+циннаризин способствовало снижению уровней адреналина, норадреналина и кортикостерона относительно контроля ($p<0,05$) (таблицы 4.1, 4.2).

Таблица 4.1 – Изменения гормональных маркеров в плазме ($M\pm m$)

Параметр	Контрольная	Экстракт <i>SBG</i>	Темгиколурил	Пир-м+Цин-н
Адреналин, нмоль/л	5,5±0,27	4,3±0,21 *▲▲☹☹	4,0±0,33 *▲▲☹☹	4,4±0,14 *▲▲☹☹
Норадреналин, нмоль/л	89,9±4,11	66,7±4,09 *▲▲☹☹	65,2±4,97 *▲▲☹☹	67,9±3,51 *▲▲☹☹
Кортикостерон, нмоль/л	239,5±8,49	184,3±8,41 *▲▲☹☹	169,7±9,03 *▲▲☹☹	191,4±9,05 *▲▲☹
Стресс-Агрессоры				
Адреналин, нмоль/л	20,3±1,43 **	6,3±0,57 ▲▲☹☹	5,5±0,41 ▲▲☹☹	17,9±1,27 ☹■
Норадреналин, нмоль/л	142,2±10,23 **	88,4±6,17 ▲☹☹	97,6±5,84 ▲☹	127,9±7,27 ☹
Кортикостерон, нмоль/л	362,6±17,26 *	237,2±15,09 ▲☹	214,5±12,67 ▲☹	264,9±16,74 ☹■
Стресс-Жертвы				
Адреналин, нмоль/л	33,5±2,03 **	10,9±0,46 ▲▲☹☹	9,4±0,54 ▲▲☹☹	27,9±1,67 ☹■
Норадреналин, нмоль/л	183±12,11 **	116,3±7,02 ▲☹	118,7±7,47 ▲☹	165,3±11,69 ☹
Кортикостерон, нмоль/л	449,5±20,31 *	301,7±17,24 ▲☹	264,1±11,49 ▲☹	339,8±19,74 ☹■

Примечание – различия достоверны по сравнению с данными группы: * – контрольной; ▲ – стресс-агрессоры; ☹ – стресс-жертвы; ■ – Пирацетам+Циннаризин; ** – стресс-агрессоры относительно стресс-жертвы. *(▲, ☹, ■; **) – при $p<0,05$; ** (▲▲, ☹☹, ■■; ***) – при $p<0,01$.

Моделирование СцС в группах «стресс-агрессоры» и «стресс-жертвы» вызвало выраженную активацию стресс-лимитирующих систем, что проявилось в повышении концентраций адреналина ($p<0,01$), норадреналина ($p<0,05-0,01$), кортикостерона ($p<0,05$), а также метаболических показателей: глюкозы ($p<0,05$), ФА ($p<0,05-0,01$) и ПВК ($p<0,01$) в сравнении с контролем. При этом уровни адреналина, норадреналина, глюкозы и ФА у «агрессоров» были достоверно ниже, чем у особей с субмиссивным типом поведения ($p<0,05$).

Таблица 4.2 – Показатели гормональной системы ($M\pm m$)

Параметр	Контрольная	Экстракт <i>SBG</i>	Темгиколурил	Пир-м+Цин-н
Глюкоза, ммоль/л	4,9 $\pm$ 0,19	4,5 $\pm$ 0,21 ▲☼	4,7 $\pm$ 0,17 ▲☼	4,8 $\pm$ 0,24 ▲☼
ПВК, ммоль/л	0,28 $\pm$ 0,012	0,31 $\pm$ 0,017 ▲▲☼☼	0,30 $\pm$ 0,010 ▲▲☼☼	0,29 $\pm$ 0,011 ▲▲☼☼
ФА, мкмоль/л	290,1 $\pm$ 12,61	291,9 $\pm$ 11,17 ▲☼☼	285,8 $\pm$ 13,22 ▲☼☼	289,4 $\pm$ 10,34 ▲☼☼
Стресс-Агрессоры				
Глюкоза, ммоль/л	6,5 $\pm$ 0,28 * **	4,7 $\pm$ 0,19 ▲☼	4,5 $\pm$ 0,14 ▲☼	6,0 $\pm$ 0,20 ☼■
ПВК, ммоль/л	0,79 $\pm$ 0,023 **	0,34 $\pm$ 0,021 ▲▲☼☼	0,39 $\pm$ 0,014 ▲▲☼☼	0,46 $\pm$ 0,017 ☼■
ФА, мкмоль/л	370,2 $\pm$ 16,02 * **	295,3 $\pm$ 12,75 ▲☼☼	294,1 $\pm$ 13,09 ▲☼☼	315,1 $\pm$ 10,55 ☼
Стресс-Жертвы				
Глюкоза, ммоль/л	8,5 $\pm$ 0,31 *	4,8 $\pm$ 0,23 ▲☼	4,9 $\pm$ 0,18 ▲☼	6,8 $\pm$ 0,17 ☼
ПВК, ммоль/л	0,99 $\pm$ 0,034 **	0,48 $\pm$ 0,024 ▲☼☼	0,61 $\pm$ 0,016 ▲☼☼	0,65 $\pm$ 0,020 ☼■■
ФА, мкмоль/л	592,6 $\pm$ 20,71 **	301,5 $\pm$ 14,09 ▲☼☼	320,7 $\pm$ 12,11 ▲☼☼	326,9 $\pm$ 11,31 ☼

Примечание – различия достоверны по сравнению с данными группы: * – контрольной; ▲ – стресс-агрессоры; ☼ – стресс-жертвы; ■ – Пирацетам+Циннаризин; ** – стресс-агрессоры относительно стресс-жертвы. *(▲, ☼, ■; **) – при $p<0,05$; ** (▲▲, ☼☼, ■■; ***) – при $p<0,01$.

Применение экстракта *SBG* и темгиколурила в условиях СцС эффективно нивелировало гормональный дисбаланс, снижая уровень катехоламинов, кортикостерона и метаболических маркеров относительно

соответствующих стресс-групп ($p < 0,05-0,01$). Введение ноотропной комбинации без стресса оказывало аналогичное корректирующее действие. Однако на фоне СцС у животных, получавших ноотроп, наблюдался значительный рост уровней гормонов и глюкозы относительно группы без стрессовой нагрузки ($p < 0,05-0,01$), хотя их показатели оставались ниже значений группы «стресс-жертвы» ($p < 0,05$). У «агрессоров», получавших ноотроп, отмечалось снижение всей совокупности исследуемых параметров, тогда как у «жертв» – преимущественно кортикостерона, глюкозы, ФА и ПВК ($p < 0,05$).

Таким образом, межсамцовые конфронтации существенно дестабилизируют гормональный профиль крыс. Экстракт *SBG* и темгиколурил демонстрируют выраженные стресс-протекторные свойства, эффективно ограничивая чрезмерную активацию ГГНС и метаболический сдвиг в условиях СцС. Корректирующий эффект ноотропной терапии в условиях стресса выражен в меньшей степени по сравнению с действием экстракта *SBG* и анксиолитика.

ГЛАВА 5 ОЦЕНКА НЕЙРОПСИХОПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ В УСЛОВИЯХ СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА ПОД ВЛИЯНИЕМ ЭКСТРАКТА *SCUTELLARIA BAICALENSIS* GEORGI

Исследование посвящено анализу влияния экстракта *SBG* на нейропсихофизиологические маркеры стресса и когнитивно-поведенческие реакции. Методология включает стресс-моделирование и верифицированное тестирование.

5.1 Исследование поведения в тесте «Подвешивание за хвост»

В тесте ПЗХ проведено комплексное изучение действия экстракта *SBG* на самцов крыс в сравнении с темгиколурилом и комбинацией пирацетам+циннаризин в условиях СцС. Анализ данных показал (таблица 5.1), что введение *SBG* и темгиколурила как в условиях стресса, так и без него, достоверно увеличивало ЛтП до иммобилизации ($p<0,05$), снижало период замирания ($p<0,01$) и количество дефекаций ($p<0,05$). У животных без формирования стресса данные препараты повышали физическую активность ($p<0,05$). Отмечено, что применение ноотропа у нестрессированных крыс также приводило к росту ЛтП, сокращению времени неподвижности и числа болюсов ($p<0,05$).

Моделирование СцС (группы «агрессоры» и «жертвы») вызывало угнетение активности, снижение ЛтП, рост времени иммобилизации и количества дефекаций ($p<0,05$) относительно контроля, что подтверждает деструктивное влияние СцС на поведение и метаболизм. Введение *SBG* и анксиолитика на фоне СцС нивелировало негативные изменения. У доминантных и субмиссивных особей, получавших данные средства, наблюдался рост физической активности и ЛтП ($p<0,05$) при снижении времени иммобильности ($p<0,01$) и числа болюсов ($p<0,05-0,01$) в сравнении

с группой «агрессоры». Относительно группы «жертвы» эффект был еще более выраженным ($p<0,05-0,01$).

Таблица 5.1 – Показатели поведенческой активности самцов крыс в тесте ПЗХ ($M\pm m$)

Параметр	Контрольная	Экстракт <i>SBG</i>	Темгиколурил	Пир-м+Цин-н
Физическая активность, с	190,3 $\pm$ 10,21	240,6 $\pm$ 13,16 *▲☞☞	244,4 $\pm$ 11,29 *▲☞☞	232,7 $\pm$ 10,19 ▲☞☞
Время иммоб-ции, с	90,9 $\pm$ 6,74	47,1 $\pm$ 4,01 **▲▲☞☞	35,7 $\pm$ 3,42 **▲▲☞☞	54,9 $\pm$ 5,19 *▲▲☞☞
ЛтП до 1-й иммоб-сти,с	130,3 $\pm$ 10,01	179,1 $\pm$ 14,12 *▲☞☞	185,6 $\pm$ 12,95 *▲☞☞	177,0 $\pm$ 13,21 *▲☞☞
Количество болюсов, шт	3,3 $\pm$ 0,35	2,2 $\pm$ 0,17 *▲▲☞☞	2,1 $\pm$ 0,16 *▲▲☞☞	2,0 $\pm$ 0,21 *▲▲☞☞
Стресс-Агрессоры				
Физическая активность, с	135,4 $\pm$ 8,67 **	225,7 $\pm$ 11,13 ▲☞☞	213,3 $\pm$ 14,47 ▲☞	160,4 $\pm$ 11,49 ☞■
Время иммоб-ции, с	135,9 $\pm$ 11,95 *	54,7 $\pm$ 5,74 *▲▲☞☞	46,1 $\pm$ 6,39 **▲▲☞☞	121,5 $\pm$ 8,81 ☞■■
ЛтП до 1-й иммоб-сти,с	91,2 $\pm$ 6,23 **	176,6 $\pm$ 15,52 *▲☞☞	178,7 $\pm$ 13,09 *▲☞☞	119,7 $\pm$ 12,35 ☞■
Количество болюсов, шт	4,6 $\pm$ 0,42 *	2,4 $\pm$ 0,19 *▲☞☞	2,3 $\pm$ 0,21 *▲▲☞☞	3,5 $\pm$ 0,29 ■
Стресс-Жертвы				
Физическая активность, с	90,9 $\pm$ 9,03 *	207,4 $\pm$ 12,25 ▲☞	196,1 $\pm$ 13,07 ▲☞	149,5 $\pm$ 12,62 ☞■
Время иммоб-ции, с	165,3 $\pm$ 12,41 *	60,2 $\pm$ 6,23 *▲▲☞☞	42,3 $\pm$ 5,32 **▲▲☞☞	130,2 $\pm$ 9,96 ■■
ЛтП до 1-й иммоб-сти,с	60,9 $\pm$ 3,56 *	164,0 $\pm$ 11,97 *▲☞☞	166 $\pm$ 12,73 *▲☞☞	101,3 $\pm$ 11,81 ■
Количество болюсов, шт	4,8 $\pm$ 0,54 *	2,5 $\pm$ 0,20 *▲☞	2,5 $\pm$ 0,26 *▲☞	3,8 $\pm$ 0,37 ■

Примечание – различия достоверны по сравнению с данными группы: * – контрольной; ▲ – стресс-агрессоры; ☞ – стресс-жертвы; ■ – Пирацетам+Циннаризин; ** – стресс-агрессоры относительно стресс-жертвы. *(▲, ☞, ■; **) – при $p<0,05$; ** (▲▲, ☞☞, ■■; ***) – при $p<0,01$.

У крыс, получавших ноотроп, СцС всё же вызывал снижение активности и ЛтП при росте иммобилизации ($p<0,05-0,01$) по сравнению с аналогичной группой без стресса. Однако у «агрессоров» на фоне ноотропа показатели активности были выше, а иммобилизации – ниже ($p<0,05$), чем у

«жертв». Применение ноотропа у «жертв» достоверно повышало физическую активность относительно контроля стресса ($p < 0,05$).

Различия между группами «агрессоры» и «жертвы» (увеличение активности и сокращение ЛтП у доминантов, $p < 0,05$) указывают на вариативность адаптивных механизмов и сохранность мотивации в зависимости от иерархического статуса.

Результаты исследования показали, что введение экстракта *SBG* и анксиолитика не только увеличило уровень физической активности и ЛтП до первой иммобилизации, но и значительно снизило время неподвижности и количество актов дефекации у особей, подвергавшихся СцС и без его участия. Моделирование СцС способствовало его значительному влиянию на поведение животных групп «стресс-агрессоры» и «стресс-жертвы», что выражалось в сокращении времени физической активности и ЛтП до первого замирания и росте времени иммобильности и актов дефекаций. Однако, особи группы «стресс-агрессоры» демонстрировали более высокие показатели физической активности и ЛтП до первой иммобильности по сравнению с жертвами, что подчеркивает необходимость углубленного учета социальной динамики в исследованиях.

5.2 Изучение поведенческих реакций в тесте «Вынужденное плавание»

В тесте ВП исследована антидепрессантная активность экстракта *SBG* на самцах крыс в условиях СцС. Анализ данных (таблица 5.2, рисунок 5.1) показал, что СцС (группы «агрессоры» и «жертвы») вызывает выраженные депрессивноподобные изменения: рост ЛтП до первого движения, общей продолжительности иммобилизации, пассивного плавания, числа замираний и дефекаций ($p < 0,05-0,01$). Одновременно снижались ЛтП до первой иммобилизации, время активного плавания и количество подныриваний ($p < 0,05-0,01$).

Таблица 5.2 – Поведенческая активность самцов крыс в тесте ВП
(M±m)

Параметр	Контрольная	Экстракт <i>SBG</i>	Темгиколурил	Пир-м+Цин-н
Активное плавание, с	209,7±10,24	269,3±9,71 *▲☼	248,9±21,42 ▲☼	242,2±23,04 ▲☼
Пассивное плавание, с	58,9±2,86	11,9±1,04 **▲▲☼☼	12,5±1,39 **▲▲☼☼	20,4±1,83 **▲▲☼☼
Иммобильность, с	32,0±1,12	14,6±0,77 *▲▲☼☼	17,3±1,49 *▲▲☼☼	23,1±1,84 *▲▲☼☼
Периоды иммоб-ти, шт	6,4±0,43	4,3±0,31 *▲▲☼☼	5,0±0,52 ▲▲☼☼	6,2±0,52 ▲☼☼
Подныривания, шт	4,1±0,36	7,2±0,46 *▲▲☼☼	8,0±0,71 **▲▲☼☼	5,0±0,49 ▲▲☼☼
Болюсы, шт	0,8±0,09	0,4±0,05 **▲▲☼☼	0,6±0,10 ▲▲☼☼	1,0±0,14 ▲▲☼☼
Стресс-Агрессоры				
Активное плавание, с	150,1±12,43 *	257,1±19,55 ▲☼	240,3±22,07 ▲☼	151,9±12,14 *■
Пассивное плавание, с	85,4±6,26 *	12,6±0,99 **▲▲☼☼	13,9±1,65 **▲▲☼☼	30,5±2,61 *▲▲☼☼■
Иммобильность, с	51,9±3,96 *	19,3±1,65 *▲▲☼☼	22,7±2,15 *▲▲☼☼	49,5±3,88 *■
Периоды иммоб-ти, шт	10,3±0,81 *	5,0±0,46 ▲▲☼☼	5,3±0,49 ▲▲☼☼	9,8±0,89 *■
Подныривания, шт	2,3±0,19 **	6,0±0,57 *▲▲☼☼	7,3±0,67 *▲▲☼☼	3,0±0,23 *■
Болюсы, шт	3,9±0,51 **	0,6±0,09 ▲▲☼☼	0,7±0,09 ▲▲☼☼	3,3±0,45 *■
Стресс-Жертвы				
Активное плавание, с	142,9±11,93 *	260,0±20,91 ▲☼	236,7±21,65 ▲☼	146,3±13,27 *■
Пассивное плавание, с	83,6±5,73 *	14,0±1,25 **▲▲☼☼	15,1±1,40 **▲▲☼☼	32,9±2,75 *▲▲☼☼■
Иммобильность, с	69,6±5,23 **	22,4±2,01 *▲▲☼☼	25,0±2,45 *▲▲☼☼	57,0±4,61 *■
Периоды иммоб-ти, шт	18,6±1,29 **	6,1±0,52 ▲▲☼☼	5,0±0,34 ▲▲☼☼	12,4±1,16 *■
Подныривания, шт	1,7±0,15 **	5,7±0,43 *▲▲☼☼	6,8±0,54 *▲▲☼☼	2,4±0,18 *■
Болюсы, шт	6,0±0,81 **	0,7±0,11 ▲▲☼☼	0,6±0,05 ▲▲☼☼	5,0±0,61 *■

Примечание – различия достоверны по сравнению с данными группы: * – контрольной; ▲ – стресс-агрессоры; ☼ – стресс-жертвы; ■ – Пирацетам+Циннаризин; ** – стресс-агрессоры относительно стресс-жертвы. *(▲, ☼, ■, **) – при p<0,05; ** (▲▲, ☼☼, ■■, ***) – при p <0,01.

Сравнение типов поведения выявило, что у «агрессоров» число подныриваний выше, а количество болюсов ниже ($p < 0,05$), чем у «жертв», что отражает вариативность адаптации к конфликту. Введение экстракта *SBG* и темгиколурила как на фоне СдС, так и без него, достоверно увеличивало ЛтП до иммобилизации и количество подныриваний ($p < 0,05-0,01$). Установлено значимое снижение времени иммобилизации и пассивного плавания относительно контроля ($p < 0,05-0,01$). Примечательно, что только в группе *SBG* отмечен рост уровня активного плавания при снижении частоты замираний и дефекаций ($p < 0,05-0,01$).

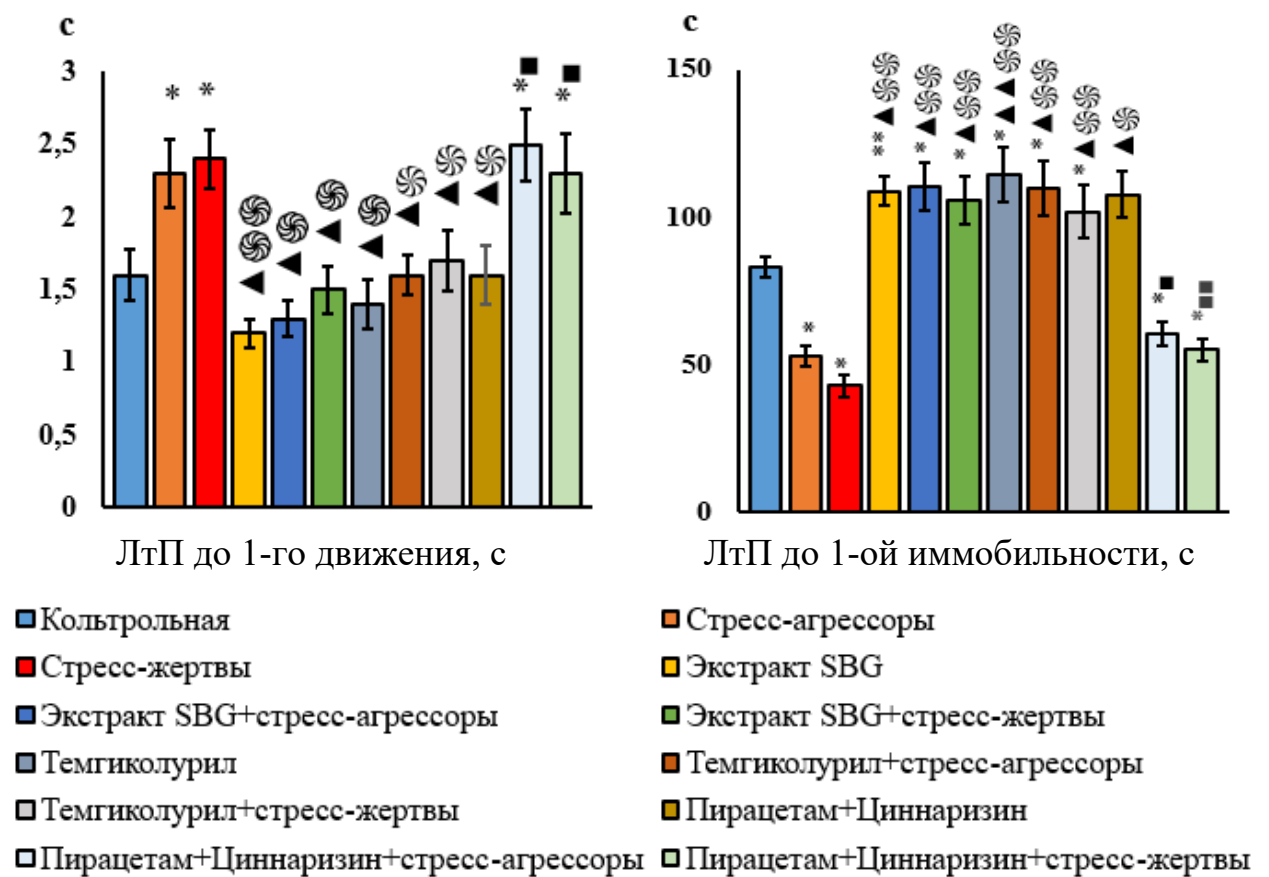


Рисунок 5.1 – Динамика ЛтП в тесте ВП ($M \pm m$)

Примечание – различия достоверны по сравнению с данными группы: * – контрольной; ▲ – стресс-агрессоры; ☼ – стресс-жертвы; ■ – Пирацетам+Циннаризин; ** – стресс-агрессоры относительно стресс-жертвы. *(▲, ☼, ■, **) – при $p < 0,05$; ** (▲▲, ☼☼, ■■, ***) – при $p < 0,01$.

Применение ноотропа без стрессового воздействия также сокращало время иммобилизации и пассивного плавания ($p < 0,05-0,01$). В сравнении со стрессированными группами («агрессоры» и «жертвы»), животные, получавшие препараты (*SBG*, темгиколурил, ноотроп) вне стресса, демонстрировали более низкие показатели ЛтП первого движения, иммобильности и пассивного плавания ($p < 0,05-0,01$) при росте ЛтП до иммобилизации, активного плавания и числа подныриваний ($p < 0,05-0,01$).

У крыс, получавших ноотроп в условиях СцС, зафиксирована депрессивно-подобная динамика относительно группы «пирацетам+циннаризин»: увеличение ЛтП первого движения, времени иммобильности, частоты замираний и дефекаций при снижении ЛтП до иммобилизации и сокращении плавательной активности ($p < 0,05-0,01$). Однако введение ноотропа в условиях СцС способствовало снижению времени пассивного плавания ($p < 0,01$) по сравнению с группами «стресс-агрессоры» и «стресс-жертвы».

Анализ результатов проведенного исследования в условиях в отсутствия СцС показал, что введение экстракта *SBG* и темгиколурила увеличивало ЛтП до первой иммобильности и число подныриваний при снижении времени пассивного плавания и неподвижности. Только у группы *SBG* отмечен рост активного плавания и снижение частоты замираний и дефекаций. Применение ноотропа вне стресса достоверно сокращало время иммобильности и периоды замиранья. Моделирование СцС приводило к депрессивноподобным изменениям: росту ЛтП до первого движения, иммобильности, пассивного плавания и числа болюсов на фоне снижения активного плавания и подныриваний. Введение *SBG* и темгиколурила в условиях СцС нормализовало показатели адаптивной мотивации, эффективно снижая уровни тревоги и стресса. В отличие от них, ноотроп на фоне СцС не проявил значимой стресс-протекторной активности. Результаты подтверждают высокую эффективность экстракта *SBG* в коррекции поведенческих нарушений, сопоставимую с действием анксиолитика.

5.3 Оценка психоэмоционального состояния крыс в тесте

«Экстраполяционное избавление»

В тесте ЭПИ изучено влияние экстракта *SBG* на психоэмоциональное состояние крыс в условиях СдС (таблица 5.3, рисунки 5.2, 5.3).

Таблица 5.3 – Изменения поведенческих показателей животных в тесте ЭПИ

Параметр	Контрольная	Экстракт <i>SBG</i>	Темгиколурил	Пир-м+Цин-н
Карабкания, шт	30,1±3,89	18,7±2,51 * ▲▲ ☼☼	17,7±2,39 * ▲▲ ☼☼	24,6±3,82 ▲▲ ☼☼
Прыжки, шт	1,8±0,23	5,0±0,45 ** ▲▲ ☼☼	4,9±0,43 ** ▲▲ ☼☼	2,0±0,30 ▲▲ ☼☼
Подныривания, шт	2,0±0,19	3,1±0,28 * ▲▲ ☼☼	3,0±0,26 * ▲▲ ☼☼	2,3±0,18 ▲☼☼
Стресс-Агрессоры				
Карабкания, шт	57,3±6,64 *	21,1±2,93 * ▲▲ ☼☼	20,4±3,24 * ▲▲ ☼☼	50,9±6,98 * ■■
Прыжки, шт	1,0±0,14 *	4,7±0,40 ** ▲▲ ☼☼	4,9±0,51 ** ▲▲ ☼☼	1,3±0,23 * ■
Подныривания, шт	1,2±0,15 **	2,9±0,32 * ▲▲ ☼☼	3,2±0,35 * ▲▲ ☼☼	1,5±0,14 ■
Стресс-Жертвы				
Карабкания, шт	64,9±7,39 **	20,9±3,05 * ▲▲ ☼☼	18,1±2,81 * ▲▲ ☼☼	58,0±6,46 * ■■
Прыжки, шт	0,7±0,11 *	4,5±0,39 ** ▲▲ ☼☼	4,7±0,47 ** ▲▲ ☼☼	1,2±0,19 * ■
Подныривания, шт	0,9±0,14 **	2,7±0,30 * ▲▲ ☼☼	2,9±0,30 * ▲▲ ☼☼	1,3±0,16 ■

Примечание – различия достоверны по сравнению с данными группы: * – контрольной; ▲ – стресс-агрессоры; ☼ – стресс-жертвы; ■ – Пирацетам+Циннаризин. *(▲, ☼, ■) – при $p < 0,05$; ** (▲▲, ☼☼, ■■) – при $p < 0,01$.

Установлено, что применение *SBG* и темгиколурила как на фоне СдС, так и без него, приводит к сокращению ЛтП первого движения, уменьшению числа карабканий ($p < 0,05$) и росту интервала до первого замирания, количества прыжков, а также частоты и длительности подныриваний ($p < 0,05$ -

0,01) относительно контроля. Вне стресса *SBG* дополнительно снижал ЛтП до первого подныривания и время иммобильности ($p < 0,05$), тогда как анксиолитику было свойственно лишь сокращение ЛтП до первого подныривания ($p < 0,05$).

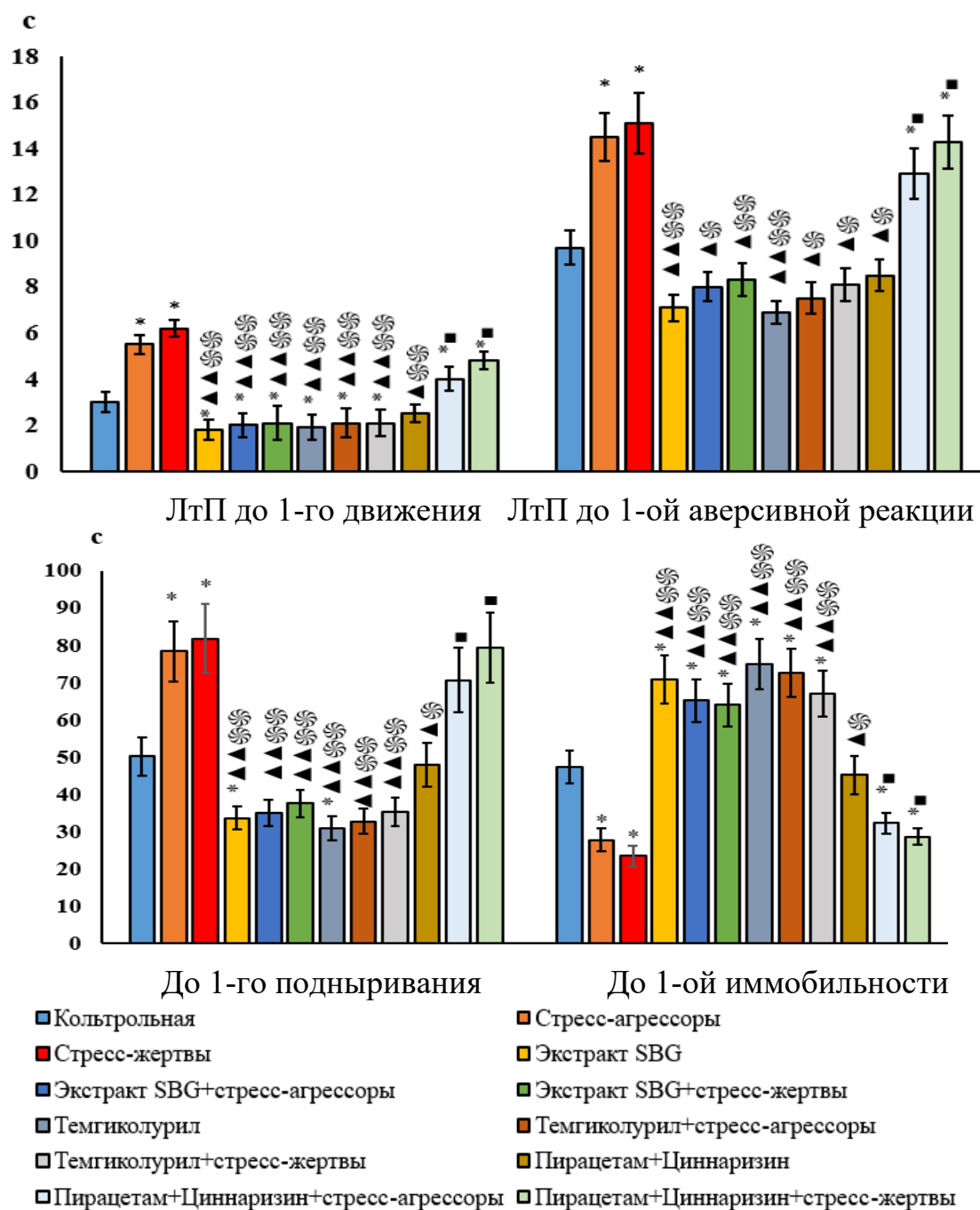


Рисунок 5.2 – Динамика ЛтП в тесте ЭПИ ($M \pm m$)

Примечание – различия достоверны по сравнению с данными группы: * – контрольной; ▲ – стресс-агрессоры; ☼ – стресс-жертвы; ■ – Пирацетам+Циннаризин. *(▲, ☼, ■) – при $p < 0,05$; ** (▲▲, ☼☼, ■■) – при $p < 0,01$.

У стрессированных животных групп «агрессоры» и «жертвы» выявлены глубокие нарушения: рост ЛтП первого движения, подныриваний и аверсивных реакций, увеличение числа карабканий, длительности некоординированных реакций и иммобильности ($p < 0,05-0,01$). Наблюдалось снижение ЛтП до первой иммобильности, сокращение прыжков и эпизодов подныривания ($p < 0,05-0,01$).

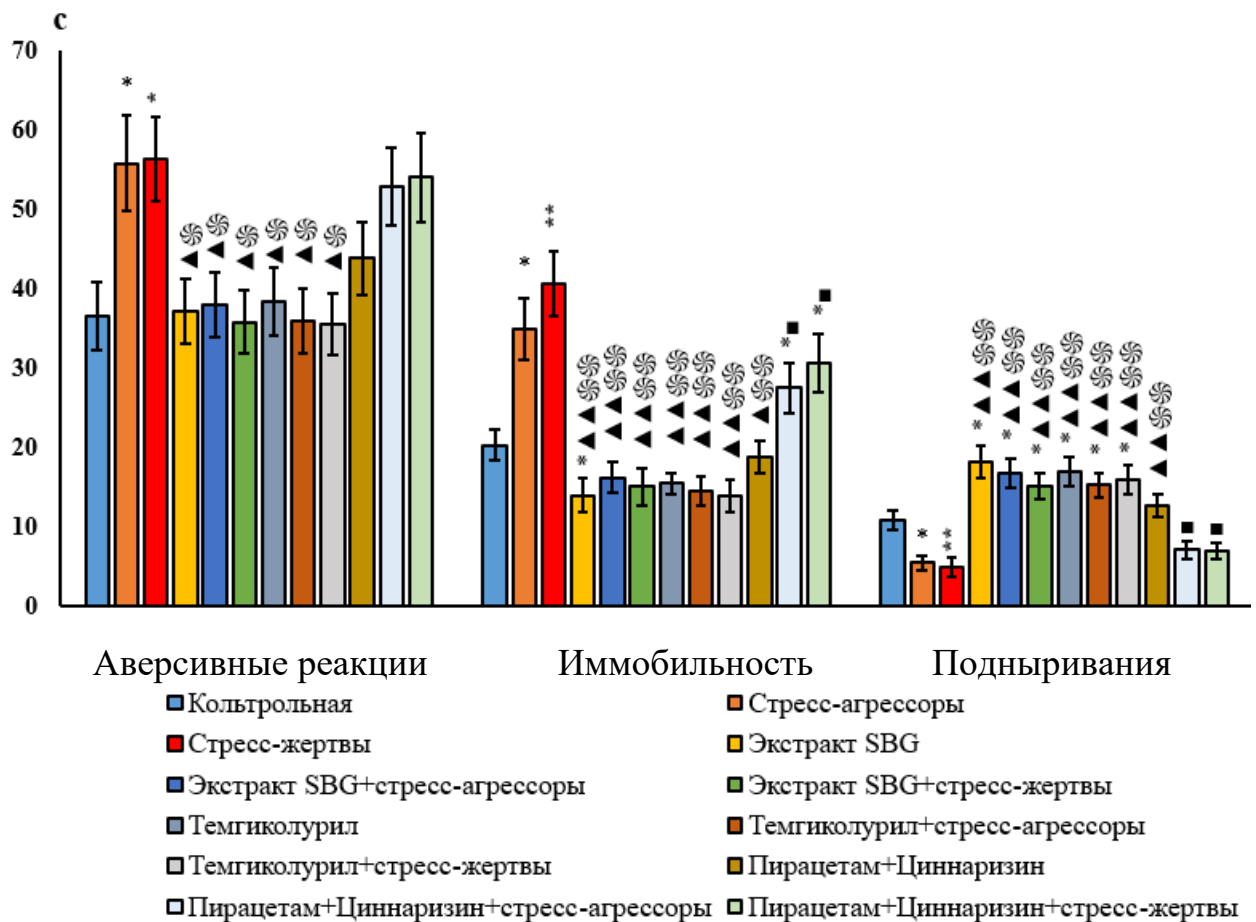


Рисунок 5.3 – Временные показатели в тесте ЭПИ ($M \pm m$)

Примечание – различия достоверны по сравнению с данными группы: * – контрольной; ▲ – стресс-агрессоры; ⌘ – стресс-жертвы; ■ – Пирацетам+Циннаризин. *(▲, ⌘, ■) – при $p < 0,05$; ** (▲▲, ⌘⌘, ■■) – при $p < 0,01$.

Применение SBG и темгиколурила нивелировало стрессорные изменения в сравнении с группами «агрессоры» и «жертвы» без лечения: отмечено удлинение ЛтП до замирания, рост количества прыжков и общего

времени под водой ($p < 0,01$) на фоне снижения ЛтП первого движения, подныривания и аверсивных реакций ($p < 0,05-0,01$). Введение ноотропа вне СцС также улучшало показатели адаптации в сравнении со стрессированными группами, способствуя росту активности и снижению иммобильности ($p < 0,05-0,01$). Однако моделирование межсамцовых конфронтаций на фоне ноотропа приводило к ухудшению динамики: росло ЛтП первого движения и аверсивных реакций, увеличивалось время иммобильности при сокращении ЛтП до замирания и числа прыжков ($p < 0,05$). Сравнение групп, получавших комбинацию пирацетам+циннаризин в условиях СцС и без него, подтвердило неблагоприятное влияние СцС на фармакологические эффекты ноотропа, что выражалось в росте пассивных реакций и угнетении исследовательского поведения ($p < 0,05-0,01$).

Данные экспериментов показали, что в отсутствие СцС введение экстракта *SBG* и темгиколурила существенно увеличивало число прыжков, подныриваний и их общую длительность, одновременно снижая количество аверсивных реакций, время иммобильности, ЛтП первого движения, карабканий и погружений относительно контроля. Моделирование СцС вызвало у животных депрессивное состояние (рост иммобильности, снижение активности). Применение *SBG* и темгиколурила нивелировало влияние СцС, нормализуя поведение. Результаты подтверждают антидепрессантное и стресс-протекторное действие экстракта *SBG*, восстанавливающего психоэмоциональный статус в условиях социальной дезадаптации.

5.4 Исследование активности в тесте «Темно-светлая камера»

В тесте ТСК изучено влияние экстракта *SBG* на психоэмоциональное состояние крыс при СцС и в его отсутствие в сравнении с темгиколурилом и ноотропным препаратом (рисунки 5.4, 5.5).

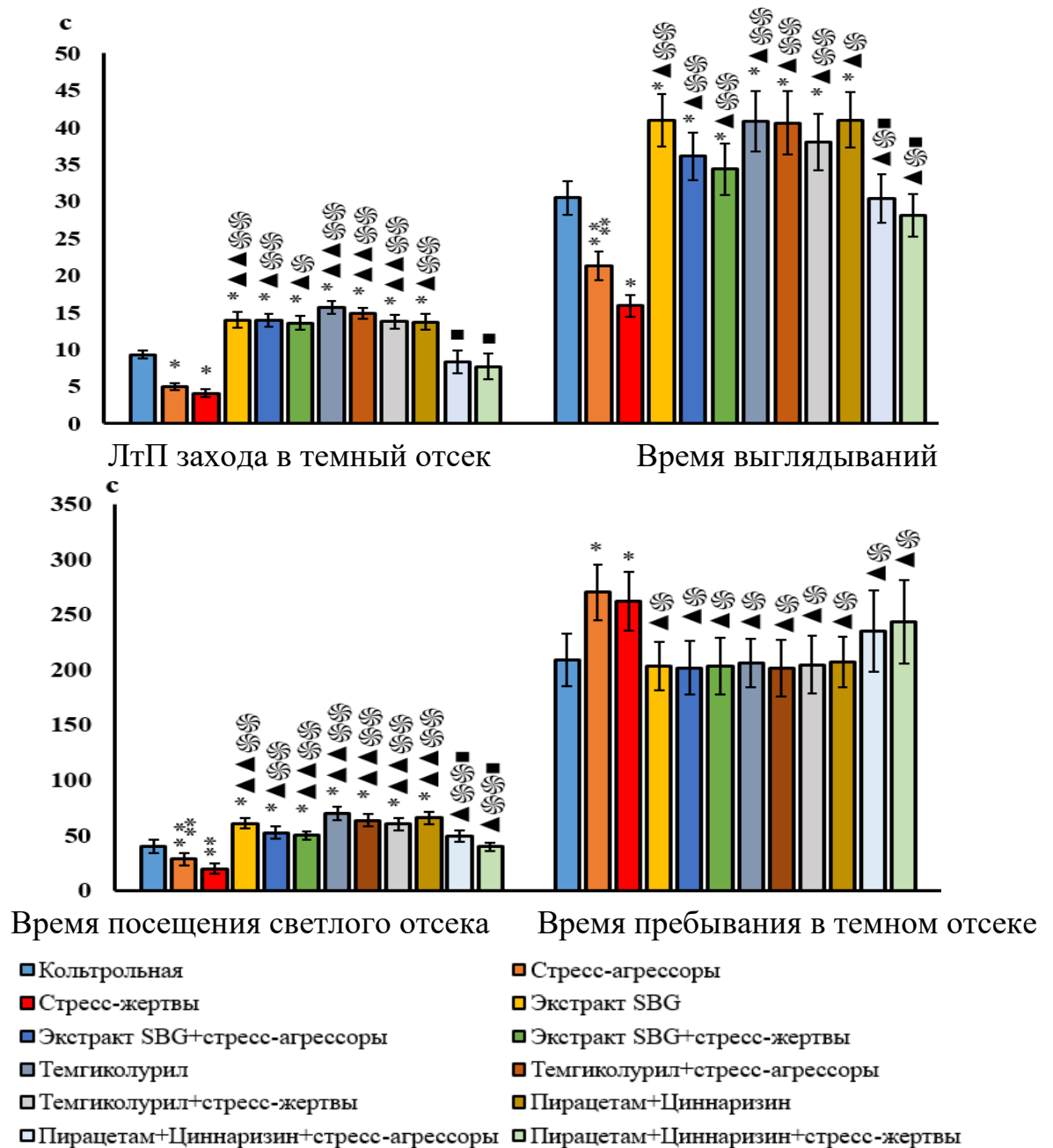


Рисунок 5.4 – Сравнительная характеристика временных характеристик поведения животных в тесте ТСК ($M \pm m$)

Примечание – различия достоверны по сравнению с данными группы: * – контрольной; ▲ – стресс-агрессоры; ☼ – стресс-жертвы; ■ – Пирацетам+Циннаризин; ** – стресс-агрессоры относительно стресс-жертвы. *(▲, ☼, ■; **) – при $p < 0,05$; ** (▲▲, ☼☼, ■■; ***) – при $p < 0,01$.

Установили, что применение *SBG* и темгиколурила вне зависимости от наличия стресса приводило к росту ЛтП захода в темный отсек, увеличению частоты и длительности выглядываний, числа переходов в светлый отсек и

времени пребывания в нем ($p < 0,05-0,01$). Одновременно значимо снижалось количество актов дефекации и мочеиспускания ($p < 0,05-0,01$) относительно контроля.

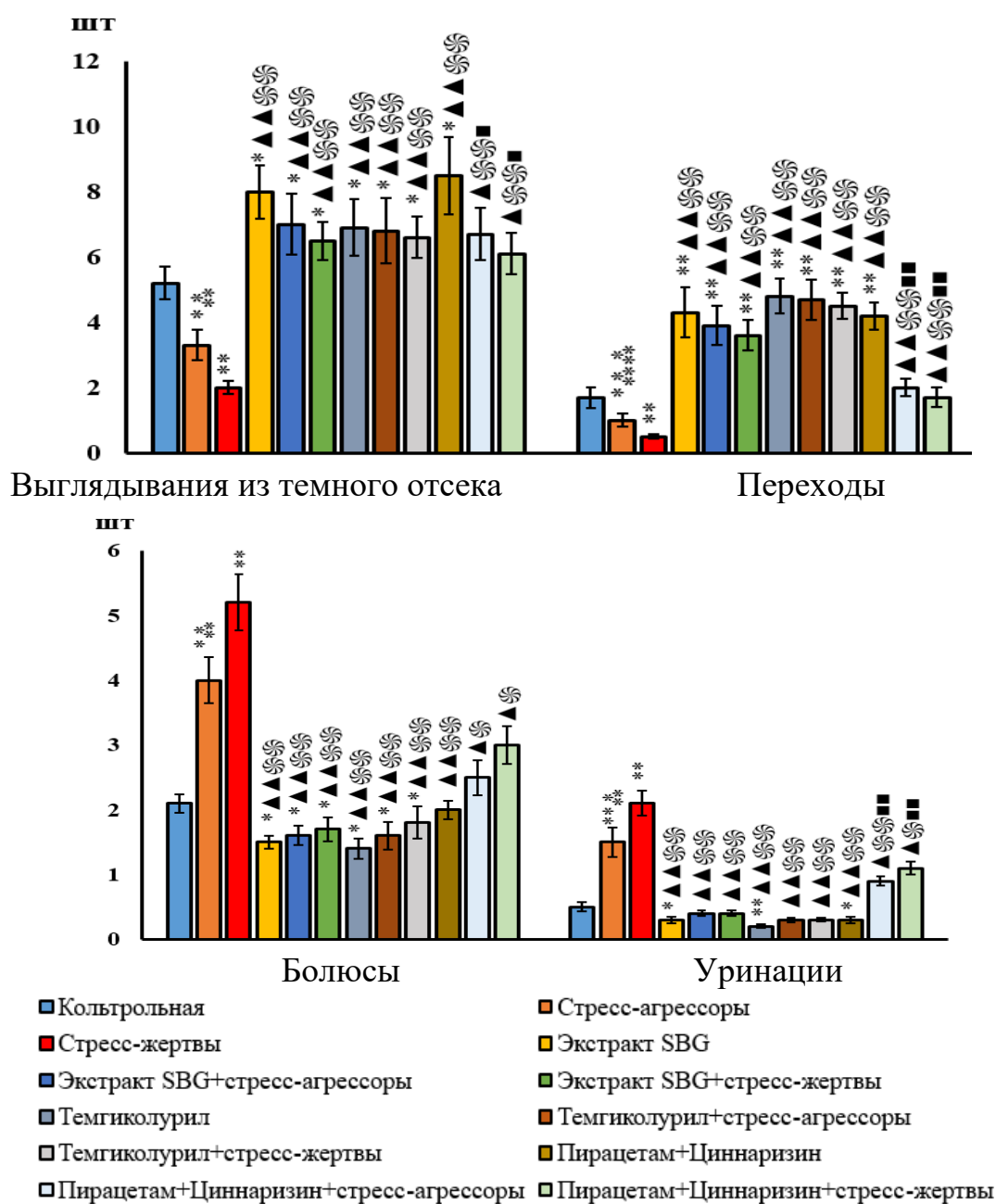


Рисунок 5.5 – Динамика показателей двигательной активности и вегетативного статуса животных в тесте ТСК ($M \pm m$)

Примечание – различия достоверны по сравнению с данными группы: * – контрольной; ▲ – стресс-агрессоры; ☼ – стресс-жертвы; ■ – Пирацетам+Циннаризин; ** – стресс-агрессоры относительно стресс-жертвы. *(▲, ☼, ■; **) – при $p < 0,05$; ** (▲▲, ☼☼, ■■; ***) – при $p < 0,01$.

Моделирование СцС вызвало выраженные стрессогенные эффекты у агрессоров и жертв: сокращение ЛтП входа в темный отсек, уменьшение исследовательской активности (выглядываний и переходов) и времени нахождения в светлой зоне ($p < 0,05-0,01$) на фоне роста времени пребывания в темноте и вегетативных проявлений стресса (дефекации, уринации). Межгрупповой анализ показал, что агрессоры отличались от жертв большей продолжительностью выглядываний и пребывания в светлом отсеке при меньшем числе переходов и вегетативных реакций ($p < 0,05-0,01$).

Введение *SBG* и анксиолитика купировало последствия СцС: наблюдался рост ЛтП захода в темный отсек, увеличение частоты и времени выглядываний, количества переходов и пребывания в светлой камере ($p < 0,05-0,01$). Также зафиксировано снижение времени нахождения в темном отсеке и числа болюсов.

Ноотропный препарат вне стресса оказывал эффекты, сходные с действием *SBG*, достоверно повышая исследовательскую активность и снижая уровень тревожности ($p < 0,05-0,01$). Однако в условиях СцС эффективность ноотропа значительно снижалась: у животных сохранялись низкие значения ЛтП выхода из темной камеры и дефицит ориентировочно-исследовательского поведения по сравнению с группой без формирования стресса ($p < 0,05-0,01$). Тем не менее, относительно стрессированных групп без препаратов, ноотроп способствовал умеренному росту числа выглядываний и переходов при снижении вегетативных показателей стресса ($p < 0,05-0,01$).

Результаты эксперимента указывают на то, что в отсутствии стрессового воздействия применение экстракта *SBG* и ЛП сравнения способствует достоверному увеличению показателей, отвечающих за проявление исследовательской деятельности животных. Показано, что введение темгиколурила и экстракта *SBG*, способствовало снижению уровня тревожности при отсутствии СцС. Воспроизведение межсамцовых конфронтаций привело к проявлению у особей групп «стресс-агрессоры» и

«стресс-жертвы» тревожного состояния и снижению ориентировочно-исследовательской деятельности. Введение особям экстракта *SBG* и темгиколурила в условиях СцС способствовало нормализации показателей, отвечающих за стрессоустойчивость и исследовательскую активность.

5.5 Изучение поведенческих параметров в тесте «Открытое поле»

В тесте ОтП была изучена поведенческая активность крыс при моделировании СцС и в его отсутствие на фоне введения экстракта *SBG*, анксиолитика (темгиколурила) и ноотропа (пирацетам+циннаризин) (таблица 5.4, рисунки 5.6, 5.7). Введение экстракта *SBG* и темгиколурила вне зависимости от стрессового воздействия способствовало росту горизонтальной и вертикальной активности, поискового поведения при одновременном снижении числа актов груминга, частоты и длительности замираний, а также вегетативных реакций (дефекаций и уринаций) относительно контроля ($p < 0,05$). Моделирование СцС привело к выраженной депрессии поведения у агрессоров и жертв: зафиксировано снижение двигательной и поисковой активности ($p < 0,05-0,01$) на фоне увеличения ЛтП выхода из центра, частоты и продолжительности груминга и замираний. У агрессоров, получавших плацебо (вода), отмечались более высокие показатели горизонтальной активности и низкий ЛтП по сравнению с жертвами ($p < 0,05$). Применение экстракта *SBG* и темгиколурила в условиях СцС обеспечивало нормализацию поведения: наблюдался рост числа пересеченных квадратов, вертикальных стоек и обследований отверстий при сокращении ЛтП выхода из центра, времени фризинга и груминга ($p < 0,05-0,01$) по сравнению со стрессированными группами без коррекции. Ноотропный препарат в отсутствие стресса вызывал эффекты, аналогичные экстракту *SBG*, повышая двигательную активность ($p < 0,05$). В условиях СцС ноотроп также способствовал росту вертикальной и поисковой активности и

снижению характеристик замирания и груминга относительно групп «стресс-агрессоры» и «стресс-жертвы» ($p < 0,05-0,01$).

Таблица 5.4 – Изменения этологических параметров в тесте ОтП

Параметр	Контрольная	Экстракт <i>SBG</i>	Темгиколурил	Пир-м+Цин-н
Вертикальная дв-ная ак-ть, шт	4,2±0,27	6,3±0,47 * ▲▲ ☼☼	6,7±0,45 * ▲▲ ☼☼	7,0±0,82 * ▲▲ ☼☼
Обследование отверстий, шт	4,9±0,51	7,4±0,61 ▲▲ ☼☼	6,0±0,98 ▲▲ ☼☼	7,5±0,69 ▲▲ ☼☼
Груминг, шт	2,3±0,27	1,0±0,11 ** ▲▲ ☼☼	1,2±0,14 * ▲▲ ☼☼	2,0±0,17 ▲▲ ☼☼
Замираний, шт	3,5±0,37	2,0±0,21 * ▲▲ ☼☼	1,8±0,22 * ▲▲ ☼☼	1,7±0,22 * ▲▲ ☼☼
Стресс-Агрессоры				
Вертикальная дв-ная ак-ть, шт	2,0±0,20 *	6,2±0,49 * ▲▲ ☼☼	6,5±0,70 * ▲▲ ☼☼	4,8±0,70 ▲▲ ☼☼■
Обследование отверстий, шт	2,4±0,32 **	6,3±0,88 ▲▲ ☼☼	5,8±0,79 ▲▲ ☼☼	4,6±0,64 ▲☼☼■
Груминг, шт	4,5±0,44 **	1,2±0,18 * ▲▲ ☼☼	1,3±0,25 * ▲▲ ☼☼	2,8±0,38 ▲☼☼
Замираний, шт	5,7±0,49 *	2,5±0,19 * ▲▲ ☼☼	1,6±0,15 * ▲▲ ☼☼	3,9±0,57 ▲☼■
Стресс-Жертвы				
Вертикальная дв-ная ак-ть, шт	1,6±0,17 **	5,8±0,57 * ▲▲ ☼☼	6,0±0,63 * ▲▲ ☼☼	3,6±0,53 ▲☼☼■
Обследование отверстий, шт	1,9±0,26 **	6,0±0,91 ▲▲ ☼☼	5,6±0,87 ▲▲ ☼☼	3,7±0,55 ▲☼☼■
Груминг, шт	5,9±0,70 **	1,3±0,21 * ▲▲ ☼☼	1,3±0,20 * ▲▲ ☼☼	3,3±0,50 ▲☼
Замираний, шт	6,1±0,75 *	2,3±0,33 * ▲▲ ☼☼	1,9±0,13 * ▲▲ ☼☼	4,0±0,43 ▲☼■

Примечание – различия достоверны по сравнению с данными группы: * – контрольной; ▲ – стресс-агрессоры; ☼ – стресс-жертвы; ■ – Пирацетам+Циннаризин.
*(▲, ☼, ■) – при $p < 0,05$; ** (▲▲, ☼☼, ■■) – при $p < 0,01$.

Однако эффективность ноотропа при стрессе была ограничена: у агрессоров и жертв сохранялись более высокие значения ЛтП, вегетативных реакций и груминга по сравнению с аналогичной группой без стресса

($p < 0,05-0,01$). Специфическим эффектом ноотропа в условиях СцС стало увеличение числа пересеченных квадратов и сокращение ЛтП выхода в центр в сравнении с группой «пирацетам+циннаризин-стресс-жертвы» ($p < 0,05$).

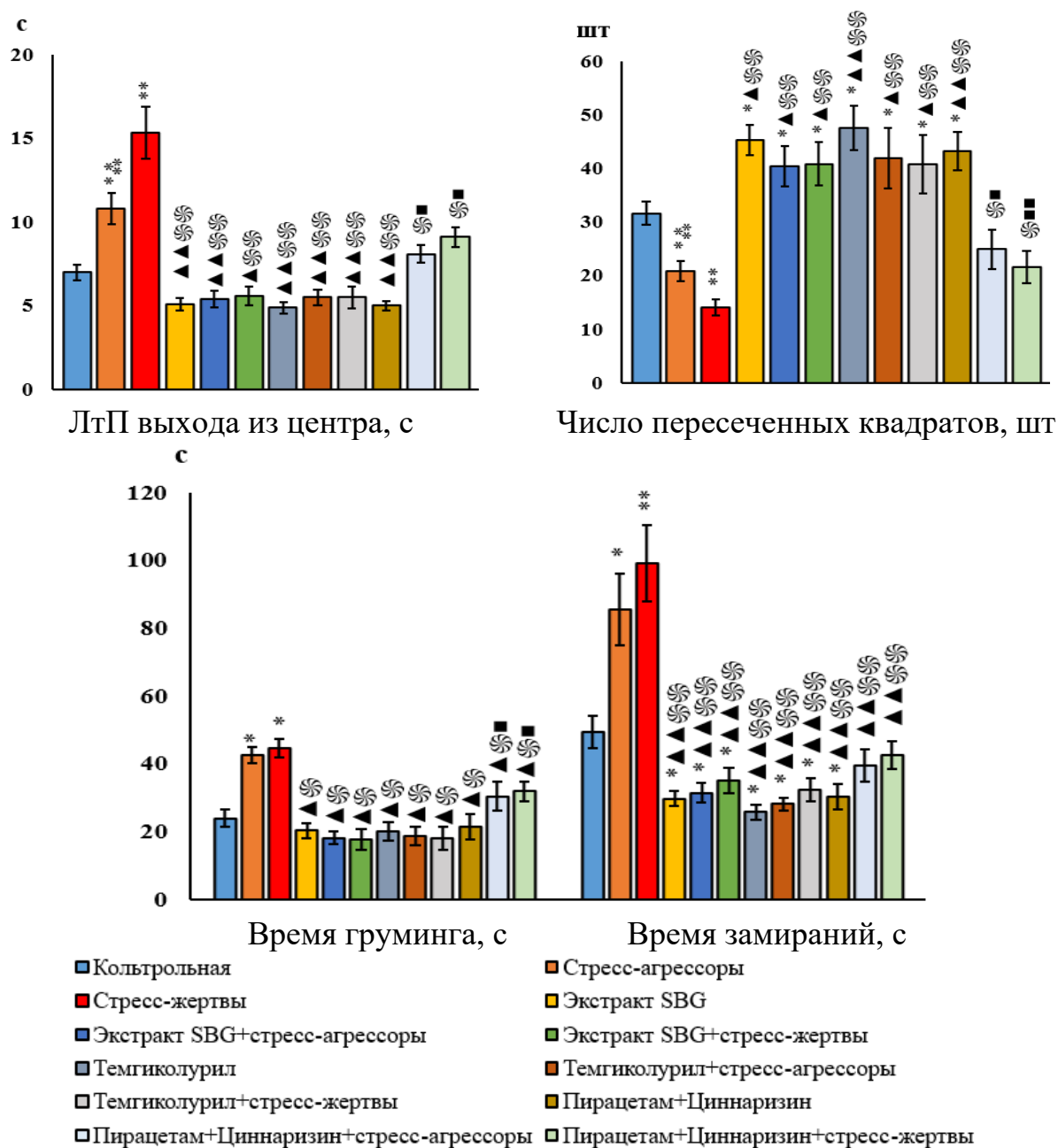


Рисунок 5.6. – Временные и количественные показатели поведения животных в тесте ОтП

Примечание – различия достоверны по сравнению с данными группы: * – контрольной; ▲ – стресс-агрессоры; ☼ – стресс-жертвы; ■ – Пирацетам+Циннаризин; ** – стресс-агрессоры относительно стресс-жертвы. *(▲, ☼, ■, **) – при $p < 0,05$; ** (▲▲, ☼☼, ■■, ***) – при $p < 0,01$.

Таким образом, данные, полученные в тесте ОтП, позволили объективно оценить анксиолитическую активность экстракта *SBG* на поведенческом уровне. Введение экстракта *SBG* и ЛП сравнения в условиях отсутствия стрессового воздействия привело к увеличению общей активности и исследовательского поведения, а также уменьшению уровня тревожности.

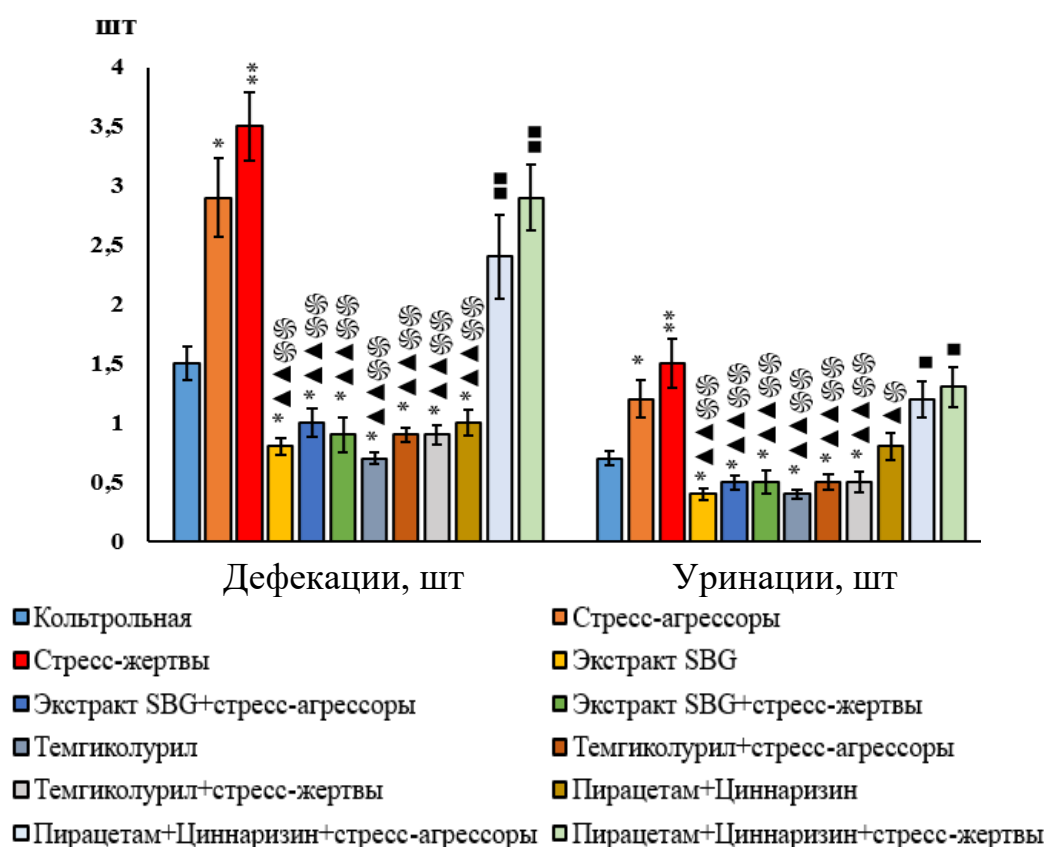


Рисунок 5.7 – Показатели вегетативной реактивности животных в тесте ОтП

Примечание – различия достоверны по сравнению с данными группы: * – контрольной; ▲ – стресс-агрессоры; ☼ – стресс-жертвы; ■ – Пирацетам+Циннаризин. *(▲, ☼, ■) – при $p < 0,05$; ** (▲▲, ☼☼, ■■) – при $p < 0,01$.

Моделирование СцС в группах, которым вводили воду для инъекций, способствовало изменению изучаемых показателей, свидетельствующих о статистически значимом уменьшении горизонтальной и вертикальной двигательной активности, обследования отверстий. Под влиянием стресса определен рост тревожности у особей, что выразилось в увеличении

количества и времени груминга и замираний, актов дефекаций и уринаций. Введение экстракта *SBG* и анксиолитика при формировании межсамцовых конфронтаций способствовало нормализации изучаемых поведенческих показателей. Введение ноотропа оказало свой эффект в меньшей степени.

5.6 Оценка поведенческих особенностей в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт»

В тесте ПКЛ изучено поведение крыс при моделировании СдС и в его отсутствие на фоне введения экстракта *SBG*, темгиколурила (анксиолитика) и ноотропа (пирacetам+циннаризин) (таблицы 5.5, 5.6, рисунки 5.8-5.10).

Таблица 5.5 – Частота заходов в рукава лабиринта разного типа в тесте ПКЛ (M±m)

Параметр	Контрольная	Экстракт <i>SBG</i>	Темгиколурил	Пир-м+Цин-н
Пос-е отк-ых рукавов, шт	1,7±0,23	2,9±0,44 * ▲▲ ☼☼	3,0±0,38 * ▲▲ ☼☼	1,6±0,19 ▲ ☼☼
Пос-е закр-х рукавов, шт	3,0±0,45	4,9±0,61 * ▲▲ ☼☼	4,1±0,54 * ▲▲ ☼☼	4,2±0,66 * ▲▲ ☼☼
Стресс-Агрессоры				
Пос-е отк-ых рукавов, шт	1,0±0,14 *	2,6±0,39 * ▲▲ ☼☼	2,8±0,46 * ▲▲ ☼☼	1,1±0,17 ■
Пос-е закр-х рукавов, шт	1,7±0,27 *	3,8±0,51 ▲▲ ☼☼	3,7±0,58 ▲▲ ☼☼	2,2±0,31 ■
Стресс-Жертвы				
Пос-е отк-ых рукавов, шт	0,8±0,11 **	2,3±0,29 * ▲▲ ☼☼	2,5±0,30 * ▲▲ ☼☼	0,9±0,15 ■
Пос-е закр-х рукавов, шт	1,4±0,15 **	3,7±0,51 ▲▲ ☼☼	3,6±0,53 ▲▲ ☼☼	2,0±0,29 ■

Примечание – различия достоверны по сравнению с данными группы: * – контрольной; ▲ – стресс-агрессоры; ☼ – стресс-жертвы; ■ – Пирacetам+Циннаризин.
*(▲, ☼, ■) – при $p < 0,05$; ** (▲▲, ☼☼, ■■) – при $p < 0,01$.

Моделирование СцС вызвало выраженное тревожное состояние у агрессоров и жертв. Относительно контроля зафиксировано увеличение времени пребывания в закрытых рукавах, рост частоты и длительности груминга и замираний, усиление вегетативных реакций (дефекаций и уринаций) при снижении ЛтП выхода из центра ($p<0,05-0,01$). У стрессированных животных сократилось число посещений открытых и закрытых рукавов, время нахождения в открытых зонах, количество свешиваний и стоек ($p<0,05-0,01$). Специфическим отличием агрессоров от жертв стало меньшее количество актов груминга ($p<0,05$).

Таблица 5.6 – Поведенческие характеристики в тесте ПКЛ ($M\pm m$)

Параметр	Контрольная	Экстракт SBG	Темгиколурил	Пир-м+Цин-н
Груминг, шт	2,6 $\pm$ 0,35	1,3 $\pm$ 0,21 * ▲▲ ☹☹	1,5 $\pm$ 0,25 * ▲▲ ☹☹	2,3 $\pm$ 0,38 ▲ ☹☹
Свешивания, шт	3,0 $\pm$ 0,38	5,9 $\pm$ 0,86 * ▲▲ ☹☹	6,0 $\pm$ 0,78 * ▲▲ ☹☹	3,5 $\pm$ 0,55 ▲ ☹
Время нах-я в центре, с	8,9 $\pm$ 1,44	10,6 $\pm$ 1,35 ▲ ☹	11,3 $\pm$ 1,68 ▲▲ ☹☹	8,8 $\pm$ 1,39 ▲ ☹
Стресс-Агрессоры				
Груминг, шт	3,8 $\pm$ 0,55 * **	1,5 $\pm$ 0,24 * ▲▲ ☹☹	1,6 $\pm$ 0,22 * ▲▲ ☹☹	3,1 $\pm$ 0,48 ■
Свешивания, шт	2,0 $\pm$ 0,33 *	6,0 $\pm$ 0,77 * ▲▲ ☹☹	5,8 $\pm$ 0,82 * ▲▲ ☹☹	2,1 $\pm$ 0,32 * ■
Время нах-я в центре, с	5,1 $\pm$ 0,70 *	9,0 $\pm$ 1,47 ▲ ☹	11,0 $\pm$ 1,36 ▲▲ ☹☹	5,0 $\pm$ 0,76 * ■
Стресс-Жертвы				
Груминг, шт	5,2 $\pm$ 0,68 **	1,6 $\pm$ 0,26 * ▲▲ ☹☹	1,6 $\pm$ 0,20 * ▲▲ ☹☹	3,6 $\pm$ 0,55 ■
Свешивания, шт	1,8 $\pm$ 0,30 *	5,8 $\pm$ 0,96 * ▲▲ ☹☹	4,7 $\pm$ 0,79 * ▲▲ ☹☹	2,0 $\pm$ 0,29 * ■
Время нах-я в центре, с	4,8 $\pm$ 0,79 *	8,5 $\pm$ 1,12 ▲▲ ☹☹	11,1 $\pm$ 1,38 ▲▲ ☹☹	4,6 $\pm$ 0,72 * ■

Примечание – различия достоверны по сравнению с данными группы: * – контрольной; ▲ – стресс-агрессоры; ☹ – стресс-жертвы; ■ – Пирацетам+Циннаризин; ** – стресс-агрессоры относительно стресс-жертвы. *(▲, ☹, ■; **) – при $p<0,05$; ** (▲▲, ☹☹, ■■; ***) – при $p<0,01$.

Введение экстракта *SBG* и темгиколурила как при СцС, так и в его отсутствие, привело к значимому росту числа заходов в открытые рукава, времени пребывания в них, увеличению количества свешиваний и стоек ($p < 0,05$) в сравнении с контролем.

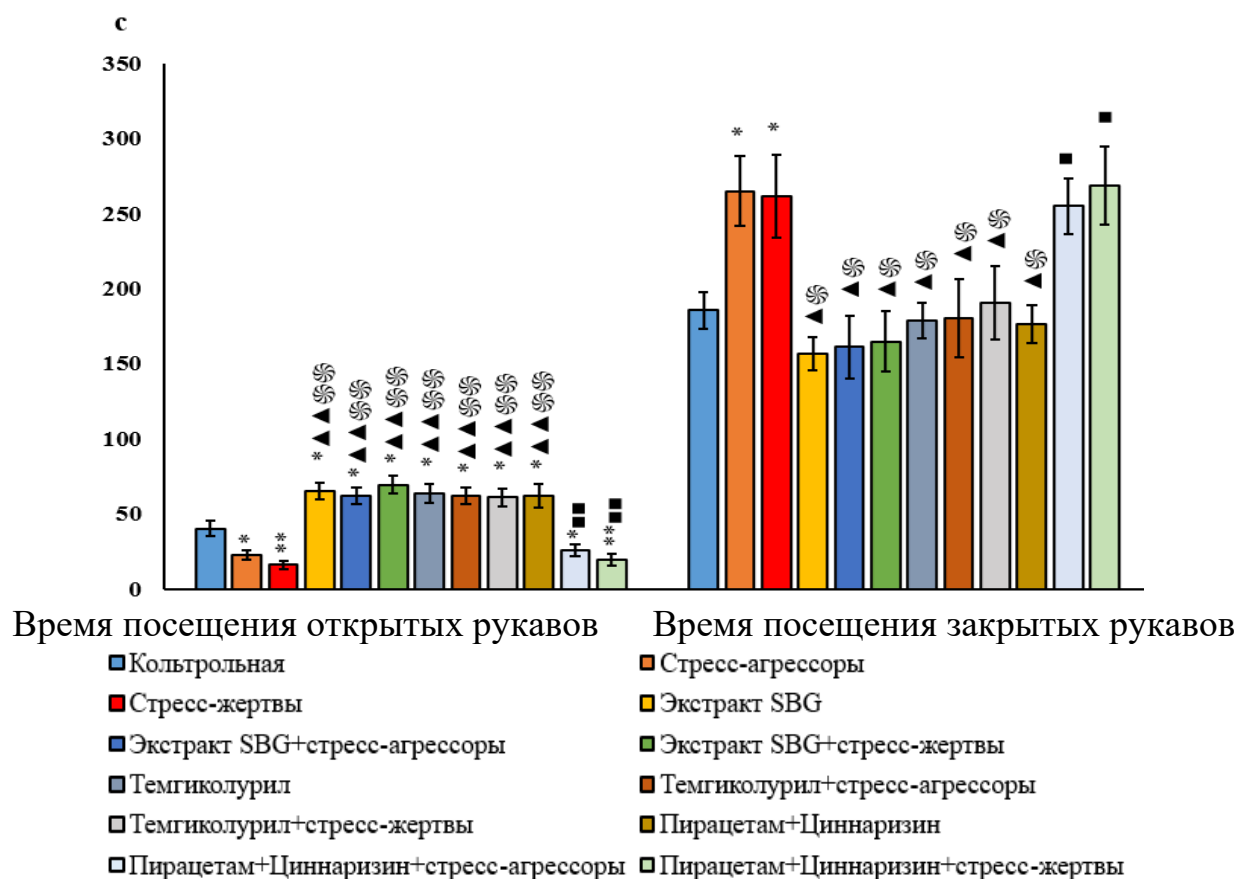


Рисунок 5.8 – Основные этологические показатели в тесте ПКЛ

Примечание – различия достоверны по сравнению с данными группы: * – контрольной; ▲ – стресс-агрессоры; ⌘ – стресс-жертвы; ■ – Пирацетам+Циннаризин. *(▲, ⌘, ■) – при $p < 0,05$; ** (▲▲, ⌘⌘, ■■) – при $p < 0,01$.

Наблюдалось снижение показателей груминга, замираний и вегетативных проявлений тревожности ($p < 0,05$). Применение указанных веществ в условиях СцС относительно стрессированных групп, получавших плацебо, способствовало росту времени нахождения в центре и открытых рукавах, увеличению общей двигательной активности (заходы в рукава) и исследовательских реакций (свешивания, стойки) при снижении времени

пребывания в закрытых пространствах и купировании фризинга ($p < 0,05-0,01$).

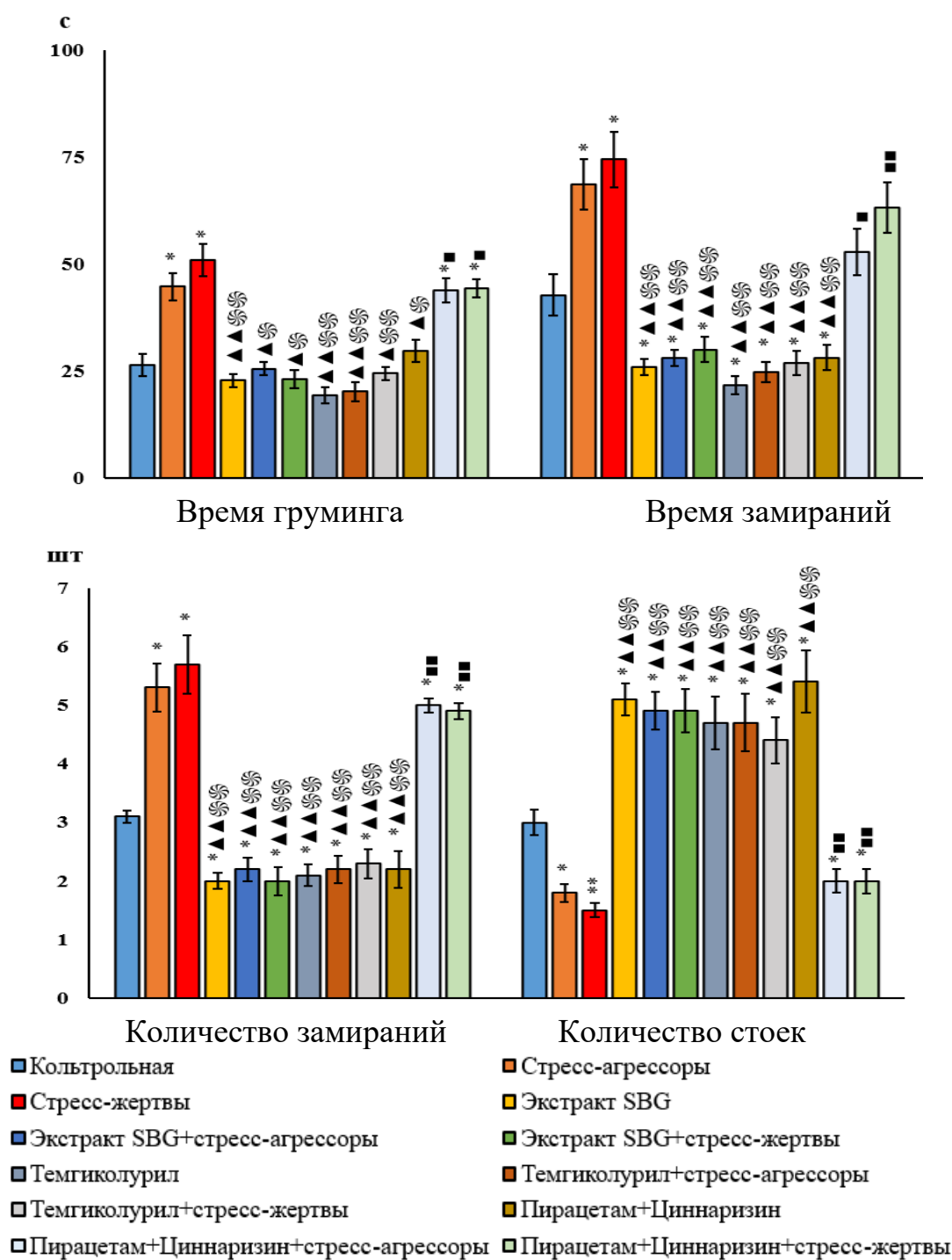


Рисунок 5.9 – Характеристика поведения в тесте ПКЛ

Примечание – различия достоверны по сравнению с данными группы: * – контрольной; ▲ – стресс-агрессоры; ☼ – стресс-жертвы; ■ – Пирацетам+Циннаризин. *(▲, ☼, ■) – при $p < 0,05$; ** (▲▲, ☼☼, ■■) – при $p < 0,01$.

Полученные данные, позволяют доказать, что экстракт *SBG* проявляет выраженную анксиолитическую активность, сопоставимую с темгиколурилом и превосходящую эффект ноотропа при СцС. В тесте ПКЛ введение *SBG* без стрессовой нагрузки стимулировало двигательную и поисковую активность (рост числа и времени посещения открытых рукавов, свешиваний и стоек) при снижении признаков тревожности (груминга, фризинга, вегетативных реакций).

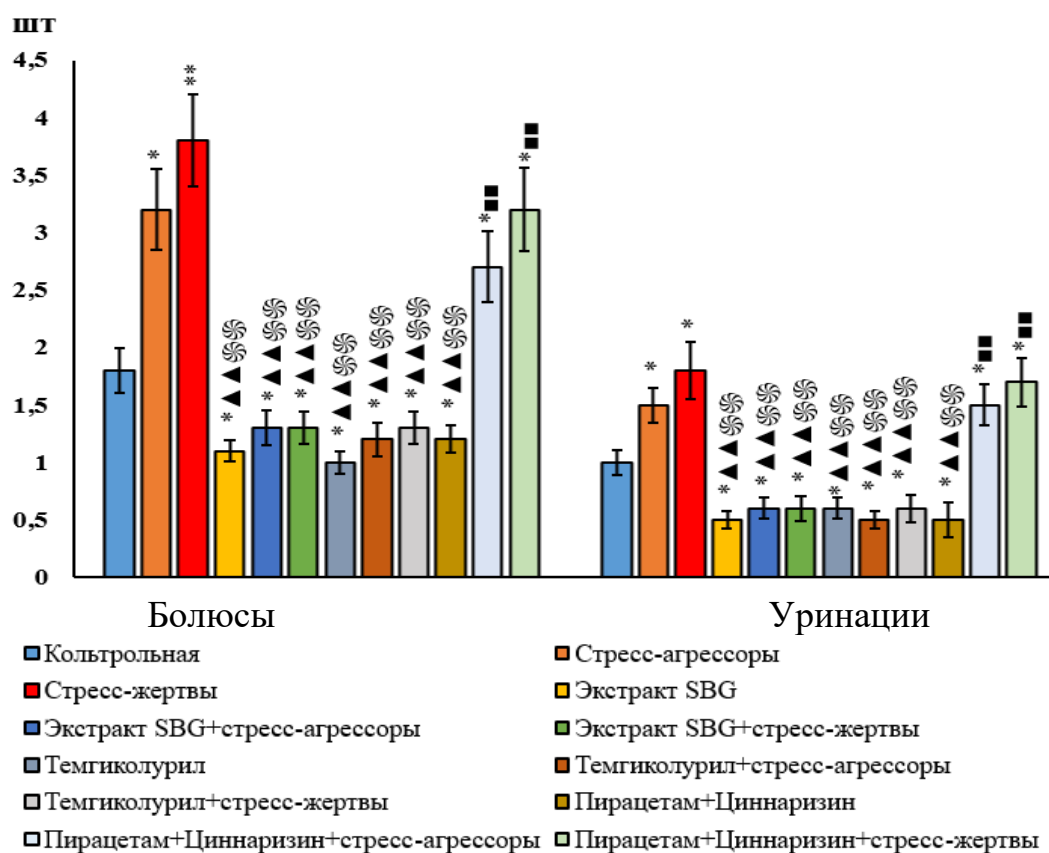


Рисунок 5.10 – Основные этологические показатели в тесте ПКЛ

Примечание – различия достоверны по сравнению с данными группы: * – контрольной; ▲ – стресс-агрессоры; ☼ – стресс-жертвы; ■ – Пирацетам+Циннаризин. *(▲, ☼, ■) – при $p < 0,05$; ** (▲▲, ☼☼, ■■) – при $p < 0,01$.

Моделирование СцС вызывало у агрессоров и жертв тревожно-депрессивное поведение и избегание открытых пространств. Применение *SBG* и темгиколурила эффективно нивелировало последствия стресса, нормализуя поведенческие показатели до уровня контрольной группы.

Ноотропная поддержка в условиях конфронтации продемонстрировала меньшую эффективность. Таким образом, *SBG* является перспективным стресс-протектором с анксиолитическим действием.

5.7 Изучение формирования «памятного» следа в тесте «Условный рефлекс пассивного избегания»

Тест УРПИ был применен для оценки влияния СцС и экстракта *SBG* на формирование и сохранность «памятного» следа у самцов крыс. В тесте УРПИ выявлено, что экстракт *SBG*, темгиколурил и ноотроп значительно увеличивают латентный период захода в авersiveный отсек на этапе выработки рефлекса ($p < 0,05-0,01$). Без стресса эффект *SBG* был наиболее выражен ($14,4 \pm 1,46$ с против $7,4 \pm 0,82$ с в контроле). При СцС экстракт стабилизировал латентность на уровне $10,3 \pm 0,65$ с у «агрессоров» и «жертв», превышая контрольные показатели. Сопоставимую эффективность показал темгиколурил ($13,8 \pm 0,94$ с у «агрессоров»), а у «жертв» максимум отмечен для комбинации пирацетам+циннаризин ($15,06 \pm 1,11$ с). Данные подтверждают способность *SBG* модулировать когнитивные функции в условиях СцС.

Через 24 часа после обучения ЛтП захода в авersiveный отсек достоверно увеличился во всех опытных группах. Применение экстракта *SBG*, темгиколурила и ноотропа привело к значимому росту показателя относительно контроля ($p < 0,01$). В сериях с СцС введение средств обеспечило существенный прирост ЛтП у «агрессоров» ($p < 0,01$) и «жертв» ($p < 0,01$) по сравнению с соответствующими контрольными значениями. Выявленные отличия между «агрессорами» и «жертвами» (***) были нивелированы фармакотерапией, что указывает на эффективное формирование «памятного» следа и антиамнестическое действие препаратов.

На 15-е сутки в контрольных группах отмечено угасание рефлекса (рисунок 5.11): ЛтП достоверно сократился относительно уровня после 24 ч.

Наилучшую сохранность рефлекса обеспечил экстракт *SBG*, при использовании которого показатели ЛтП остались стабильно высокими у всех животных. Темгиколурил и комбинация пирацетам и цинаризин также значительно замедлили процесс забывания, однако к концу исследования их эффективность была ниже, чем в группе экстракт *SBG* ($p < 0,05-0,01$).

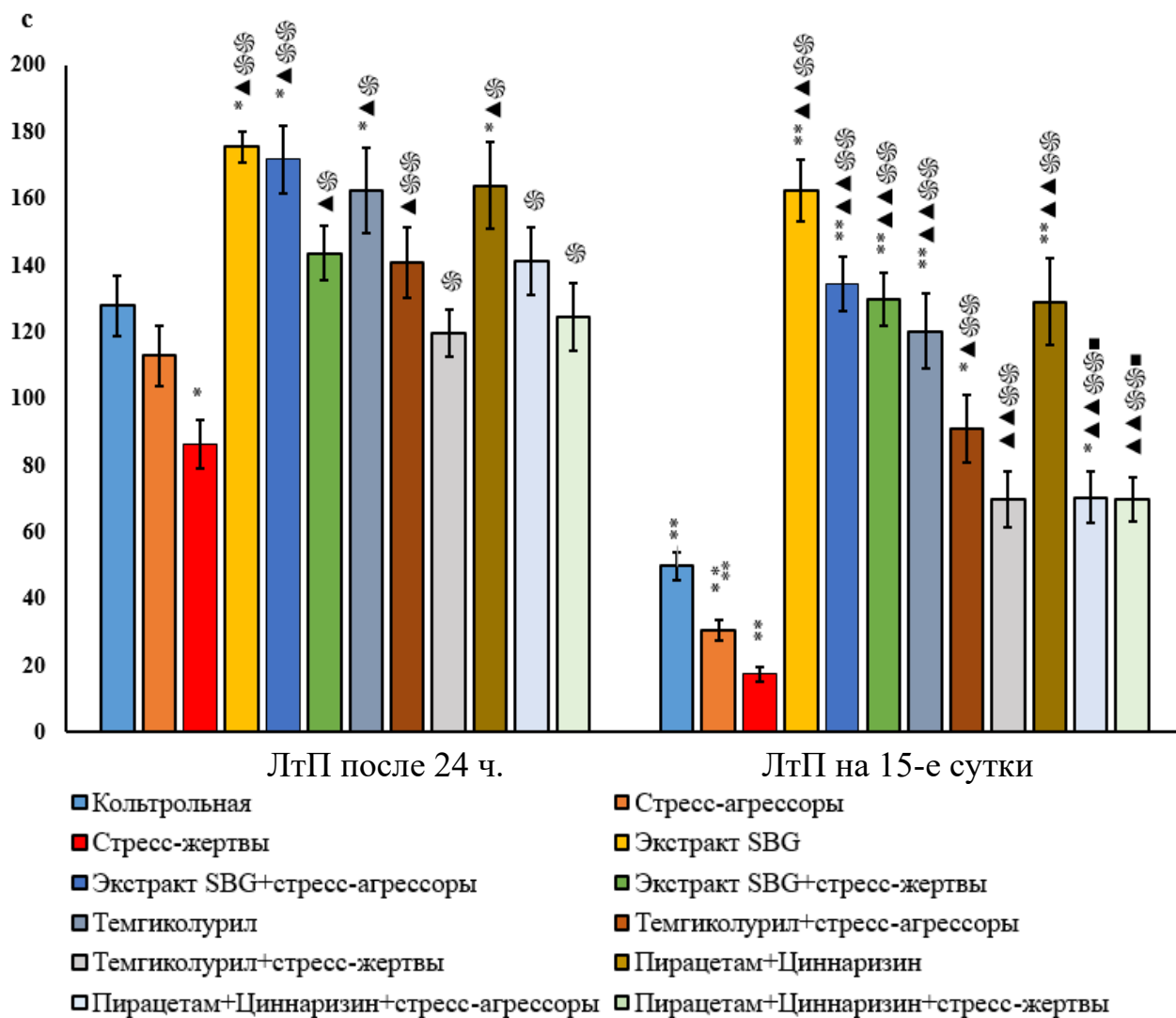


Рисунок 5.11 – Динамика ЛтП до захода в аверсивный отсек установки в тесте УРПИ

Примечание – различия достоверны по сравнению с данными группы: * – контрольной после 24 ч. ▲ – стресс-агрессоры после 24 ч. ☼ – стресс-жертвы после 24 ч. ■ – Пирацетам+Циннаризин; ** – стресс-агрессоры относительно стресс-жертвы. *(▲, ☼; **) – при $p < 0,05$; ** (▲▲, ☼☼; ■■; ***) – при $p < 0,01$.

Анализ сохранности рефлекса по количеству особей показал, что в контроле к 15-м суткам число животных с сохраненным УРПИ существенно снизилось ($p<0,05$), а в группах «стресс-агрессоры» и «стресс-жертвы» все особи посетили аверсивный отсек (таблица 5.7). Напротив, в группах, получавших *SBG*, темгиколурил и ноотроп без воздействия стресса, процент сохранности «памятного» следа был достоверно выше контроля на всех этапах ($p<0,05$). В условиях стресса экстракт *SBG* обеспечивал значительное увеличение доли особей, не посетивших темную камеру, по сравнению с группами «стресс-агрессоры» и «стресс-жертвы» ($p<0,05$).

Таблица 5.7 – Процент животных с сохранившимся УРПИ

Параметр	Контрольная	Экстракт <i>SBG</i>	Темгиколурил	Пир-м+Цин-н
После 24 ч, с	50	95 *▲☼	90*▲☼	95*▲☼
15-е сутки, с	15*	90*▲☼	85*▲☼	85*▲☼
Стресс-Агрессоры				
После 24 ч, с	40	90*▲☼	60	80*▲☼
15-е сутки, с	0	80*▲☼	40▲☼	50▲☼
Стресс-Жертвы				
После 24 ч, с	30	70*☼	50	60
15-е сутки, с	0	70*▲☼	40▲☼	40▲☼

Примечание – различия достоверны по сравнению с данными группы: * – контрольной после 24 ч проверки рефлекса * – при $p<0,05$. ▲ – стресс-агрессоры после 24 ч проверки рефлекса ▲ – при $p<0,05$. ☼ – стресс-жертвы после 24 ч проверки рефлекса ☼ – при $p<0,05$.

Аналогичный эффект наблюдался у агрессоров на фоне приема сочетания пираретама с циннаризином ($p<0,05$). На 15-е сутки экспериментальный анализ подтвердил преимущество *SBG*, анксиолитика и ноотропа: во всех случаях процент животных с сохраненным УРПИ существенно превышал показатели групп стресса и контроля ($p<0,05$). Особи с субмиссивным типом поведения («жертвы») на фоне приема ноотропа и анксиолитика также демонстрировали более высокую сохранность рефлекса относительно животных групп «стресс-агрессоры» и «стресс-жертвы» ($p<0,05$).

Таким образом, экстракт *SBG* (100 мг/кг) проявил выраженную ноотропную, психостимулирующую и нейропротекторную активность, улучшая когнитивные функции крыс в норме и в условиях СцС. Эффективность *SBG* в тесте УРПИ сопоставима с действием темгиколурила и комбинации пирацетам+циннаризин, а в ряде случаев превосходит их. Применение экстракта *SBG* обеспечило стабильную сохранность «памятного» следа на 15 сутки эксперимента. К 15-му дню рефлекс сохранили 90% особей в норме, а в условиях СцС – 80% «агрессоров» и 70% «жертв», что достоверно выше показателей групп «стресс-агрессоры» и «стресс-жертвы». Результаты подтверждают способность экстракта *SBG* повышать стрессоустойчивость и защищать нейрональные структуры от повреждений, вызванных межсамцовыми конфронтациями. Улучшение когнитивных показателей свидетельствует о высоком терапевтическом потенциале экстракта *SBG*.

ГЛАВА 6 ИЗУЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА И ДЕЙСТВИИ ЭКСТРАКТА *SCUTELLARIA BAICALENSIS* GEORGI

Исследования подтверждают, что стресс оказывает как положительное, так и отрицательное воздействие на функции организма, активируя различные физиологические процессы. Актуальность представляют исследования, направленные на выявление особенностей функционирования систем организма под воздействием стрессовых факторов. В рамках исследования была поставлена задача оценить динамику метаболических показателей в плазме лабораторных животных при применении экстракта корней *SBG* в экспериментальной модели СцС.

6.1 Анализ функциональных показателей печени лабораторных крыс

Анализ полученных результатов показал на отсутствие статистически значимых изменений в показателях функционального состояния печени без воздействия СцС под влиянием как ЛП сравнения, так и экстракта *SBG* (таблица 6.1, 6.2). Однако, моделирование СцС в группах «стресс-агрессоры» и «стресс-жертвы» способствовало снижению содержания S-Prot и ALB и повышению уровня BilT ($p < 0,05$) в сравнении с контрольными показателями. Оценка активности ALT ($p < 0,05$), AST ($p < 0,05$) и ЩФ ($p < 0,05-0,01$) у особей групп «стресс-агрессоры» и «стресс-жертвы» по сравнению с контролем показала на их существенное увеличение. Вместе с тем, оказалось, что уровень ЩФ у животных группы «стресс-агрессоры» был достоверно ниже, чем у особей с подавленным типом поведения ($p < 0,05$). Применение экстракта *SBG* и темгиколурила привело к коррекции стрессогенного состояния, вызванного межсамцовыми конфронтациями, в сравнении с группами «стресс-агрессоры» и «стресс-жертвы».

Таблица 6.1 – Биохимические маркеры функционального состояния печени

Параметр	Контрольная	Экстракт <i>SBG</i>	Темгиколурил	Пир-м+Цин-н
S-Prot, г/л	77,9±1,95	75,4±1,76 ▲ ☼	78,3±2,13 ▲ ☼	79,1±1,93 ▲ ☼
ALB, г/л	30,7±0,86	29,2±0,74 ▲ ☼	29,5±0,99 ▲ ☼	31,6±1,18 ▲ ☼
BilT, мкмоль/л	1,1±0,04	1,0±0,03 ▲ ☼	1,1±0,03 ▲ ☼	1,1±0,04 ▲ ☼
Стресс-Агрессоры				
S-Prot, г/л	51,5±1,31*	80,1±1,61 ▲ ☼	79,3±1,91 ▲ ☼	63,9±1,75
ALB, г/л	20,4±0,74*	30,5±0,65 ▲ ☼	32,1±0,87 ▲ ☼	26,3±0,59
BilT, мкмоль/л	1,6±0,06*	1,1±0,04 ▲ ☼	1,0±0,05 ▲ ☼	1,3±0,05
Стресс-Жертвы				
S-Prot, г/л	48,3±1,37*	79,6±1,59 ▲ ☼	80,4±2,18 ▲ ☼	62,2±1,99
ALB, г/л	17,5±0,46*	31,9±0,79 ▲ ☼	33,0±0,81 ▲ ☼	25,2±0,70
BilT, мкмоль/л	1,7±0,05*	1,1±0,04 ▲ ☼	1,1±0,04 ▲ ☼	1,3±0,06

Примечание – Различия достоверны по сравнению с данными группы: * – контрольной; ▲ – стресс-агрессоры; ☼ – стресс-жертвы; ** – стресс-агрессоры относительно стресс-жертвы. *(▲, ☼, ■; **) – при $p<0,05$; ** (▲▲, ☼☼, ***) – при $p<0,01$.

Указанные изменения проявлялись снижением уровней BilT, ALT, AST, ЩФ и повышением содержания S-Prot, ALB у животных с агрессивным и субмиссивным типом поведения ($p<0,05$). Анализ полученных результатов позволил установить, что внутрижелудочное введение ноотропа без формирования межсамцовых конфронтаций, в сравнении с группами «стресс-агрессоры» и «стресс-жертвы» вызывало значительное снижение содержания BilT, ALT, AST, ЩФ ($p<0,05$) и увеличение концентраций S-Prot и ALB ($p<0,05$). Введение ноотропа животным в условиях СцС не оказало влияния на адаптивные механизмы, сопровождаясь, напротив, тенденцией повышения показателей функций печени BilT, ALT, AST и снижения S-Prot и ALB относительно контроля.

Таблица 6.2 – Активность сывороточных ферментов

Параметр	Контрольная	Экстракт <i>SBG</i>	Темгиколурил	Пир-м+Цин-н
ALT, Ед/л	63,1±1,03	60,3±0,81 ▲ ☼	58,3±0,94 ▲ ☼	60,0±1,09 ▲ ☼
AST, Ед/л	100,8±2,81	96,2±2,57 ▲ ☼	104,2±4,03 ▲ ☼	105,1±2,99 ▲ ☼
ЩФ, Ед/л	172,3±6,06	183,7±5,17 ▲ ☼	185,1±4,84 ▲ ☼	178,9±5,91 ▲ ☼
Стресс-Агрессоры				
ALT, Ед/л	97,2±1,29*	62,5±1,07 ▲ ☼	60,5±1,05 ▲ ☼	81,0±1,45
AST, Ед/л	151,2±3,29*	101,9±3,14 ▲ ☼	109,1±4,37 ▲ ☼	121,1±4,37
ЩФ, Ед/л	237,9±7,15***	183,4±5,01 ▲ ☼	186,9±5,01 ▲ ☼	190,3±6,23
ВilT, мкмоль/л	1,6±0,06*	1,1±0,04 ▲ ☼	1,0±0,05 ▲ ☼	1,3±0,05
Стресс-Жертвы				
ALT, Ед/л	110,7±2,06*	62,8±1,11 ▲ ☼	62,4±1,16 ▲ ☼	81,3±1,61
AST, Ед/л	172,4±4,03*	103,4±3,51 ▲ ☼	111,7±4,49 ▲ ☼	123,4±4,09
ЩФ, Ед/л	339,1±9,07**	189,6±5,41 ▲ ☼	189,4±5,22 ▲ ☼	196,0±4,95

Примечание – Различия достоверны по сравнению с данными группы: * – контрольной; ▲ – стресс-агрессоры; ☼ – стресс-жертвы; *** – стресс-агрессоры относительно стресс-жертвы. *(▲, ☼, ■; ***) – при $p < 0,05$; ** (▲▲, ☼☼, ***) – при $p < 0,01$.

Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод о том, что моделирование СцС вызывало дисфункцию печени (гипопротеинемию, рост уровней ВilT, ALT, AST и ЩФ), при этом у «жертв» отмечалась более высокая активность ЩФ. Экстракт *SBG* и темгиколурил проявили селективную гепатопротекторную эффективность, действуя только в условиях стрессовой дисфункции.

6.2 Изучение показателей, характеризующих работу выделительной системы

Оценка результатов проведенного анализа показала, что без участия стрессового воздействия введение экспериментальным животным изучаемого экстракта и ЛП сравнения статистически значимо не влияло на показатели

функционального состояния выделительной системы. Установлено, что в условиях СцС у особей групп стресс-агрессоры и стресс-жертвы сравнительно с контролем содержания мочевины ($p<0,05$), креатинина ($p<0,05-0,01$) и МК ($p<0,05$) существенно возросли (таблица 6.3).

Таблица 6.3 – Биохимические показатели функционального состояния выделительной системы

Параметр	Контрольная	Экстракт <i>SBG</i>	Темгиколурил	Пир-м+Цин-н
Мочевина, ммоль/л	6,3±0,17	5,9±0,14 ▲ ☼	6,0±0,14 ▲ ☼	6,2±0,14 ▲ ☼
Креатинин, мкмоль/л	63,6±1,65	60,3±1,49 ▲ ☼☼	65,2±1,59 ▲ ☼☼	64,0±1,35 ▲ ☼☼
МК, мкмоль/л	76,1±2,36	74,9±2,04 ▲ ☼	76,9±1,85 ▲ ☼	75,3±1,71 ▲ ☼
Стресс-Агрессоры				
Мочевина, ммоль/л	9,7±0,35*	6,1±0,23 ▲ ☼	6,3±0,25 ▲ ☼	8,5±0,23 ■
Креатинин, мкмоль/л	118,1±3,41**	65,0±2,54 ▲ ☼☼	66,4±2,46 ▲ ☼☼	109,1±2,87 ■
МК, мкмоль/л	120,3±3,36*	77,1±1,95 ▲ ☼	80,4±2,24 ▲ ☼	113,1±2,33 ■
Стресс-Жертвы				
Мочевина, ммоль/л	11,3±0,43*	6,5±0,28 ▲ ☼	6,7±0,30 ▲ ☼	9,9±0,28 ■
Креатинин, мкмоль/л	137,9±3,97**	66,0±2,23 ▲ ☼☼	67,6±1,99 ▲ ☼☼	118,4±3,29 ■
МК, мкмоль/л	140,0±4,09*	80,3±2,45 ▲ ☼	81,7±2,63 ▲ ☼	125,2±2,41 ■

Примечание. Различия достоверны по сравнению с данными группы: * – контрольной; ▲ – стресс-агрессоры; ☼ – стресс-жертвы; ■ – Пирацетам+Циннаризин. *(▲, ☼, ■) – при $p<0,05$; ** (▲▲, ☼☼, ■■) – при $p<0,01$.

Изучение влияния экстракта *SBG* и темгиколурила на крыс показало на снижение содержания мочевины ($p<0,05$), креатинина ($p<0,05-0,01$) и МК ($p<0,05$) при стрессогенном воздействии и без его участия в сравнении с теми же показателями у особей групп «стресс-агрессоры» и «стресс-жертвы». Введение препарата с выраженной ноотропной активностью привело к достоверно выраженному снижению значений биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние выделительной системы, только вне воздействия СцС относительно групп «стресс-агрессоры» и «стресс-жертвы» ($p<0,05-0,01$). Отмечено, что в группах «пирацетам+циннаризин+ стресс-агрессоры» и «пирацетам+циннаризин+стресс-жертвы»

наблюдалось существенное увеличение уровня мочевины, креатинина и МК в сравнении с той же группой без участия стресса ($p < 0,05$).

Анализ полученных результатов продемонстрировал, что у животных, которым вводили экстракт *SBG* и темгиколурил в условиях СцС и без него, уровни мочевины, креатинина и МК были сопоставимы с теми же показателями у особей контрольной группы. Сравнение полученных данных с результатами уровней показателей у особей групп «стресс-агрессоры» и «стресс-жертвы», показало снижение концентраций мочевины, креатинина и МК у особей групп, которые получали экстракт *SBG* и анксиолитик при моделировании межсамцовых конфронтаций.

6.3 Исследование биохимических маркеров, характеризующих состояние липидного метаболизма

Анализ липидного обмена у крыс в условиях СцС выявил значительные метаболические нарушения (таблица 6.4, рисунок 6.1). Моделирование межсамцовых конфронтаций привело к выраженной дислипидемии: в группах «стресс-агрессоры» и «стресс-жертвы» зафиксирован рост концентраций ТГ, ХС, ХС ЛПНП, инсулина и глюкагона при существенном снижении ХС ЛПВП ($p < 0,05$) относительно контроля. Применение экстракта *SBG* и темгиколурила продемонстрировало выраженный терапевтический эффект. В условиях СцС данные вещества способствовали нормализации показателей: наблюдалось достоверное снижение уровней ТГ, ХС, ХС ЛПНП ($p < 0,05$), инсулина ($p < 0,05-0,01$), глюкагона ($p < 0,05$) и рост ХС ЛПВП ($p < 0,05$) в сравнении с необработанными стрессированными животными. В отсутствие стрессогенного воздействия введение *SBG* и анксиолитика не вызывало значимых изменений липидного профиля. Эффективность нейрометаболического стимулятора (пирацетам+циннаризин) оказалась ограниченной.

Таблица 6.4 – Динамика уровней липидного профиля

Параметр	Контрольная	Экстракт <i>SBG</i>	Темгиколурил	Пир-м+Цин-н
ТГ, ммоль/л	1,2±0,05	1,1±0,03 ▲ ☼	1,0±0,04 ▲ ☼	1,2±0,05 ▲ ☼
ХС, ммоль/л	2,0±0,09	1,8±0,05 ▲ ☼	1,9±0,05 ▲ ☼	2,1±0,07 ▲ ☼
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,7±0,03	0,7±0,02 ▲ ☼	0,7±0,03 ▲ ☼	0,7±0,03 ▲ ☼
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,5±0,01	0,5±0,03 ▲ ☼	0,5±0,02 ▲ ☼	0,5±0,03 ▲ ☼
Стресс-Агрессоры				
ТГ, ммоль/л	1,8±0,07*	1,2±0,05 ▲ ☼	1,1±0,04 ▲ ☼	1,7±0,03 ■
ХС, ммоль/л	3,0±0,11*	1,9±0,04 ▲ ☼	2,0±0,06 ▲ ☼	2,9±0,06 ■
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,5±0,02*	0,7±0,02 ▲ ☼	0,7±0,03 ▲ ☼	0,5±0,03 ■
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,7±0,04*	0,5±0,02 ▲ ☼	0,5±0,03 ▲ ☼	0,7±0,02 ■
Стресс-Жертвы				
ТГ, ммоль/л	1,9±0,06*	1,2±0,06 ▲ ☼	1,2±0,04 ▲ ☼	1,7±0,04 ■
ХС, ммоль/л	3,5±0,09*	2,0±0,05 ▲ ☼	1,9±0,07 ▲ ☼	3,1±0,08 ■
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,4±0,02*	0,7±0,03 ▲ ☼	0,7±0,02 ▲ ☼	0,5±0,02 ■
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,8±0,03*	0,5±0,03 ▲ ☼	0,5±0,02 ▲ ☼	0,7±0,02 ■

Примечание. Различия достоверны по сравнению с данными группы: * – контрольной; ▲ – стресс-агрессоры; ☼ – стресс-жертвы; ■ – Пирацетам+Циннаризин. *(▲, ☼, ■) – при $p < 0,05$; ** (▲▲, ☼☼, ■■) – при $p < 0,01$.

В отсутствие стресса препарат способствовал поддержанию нормальных уровней липидов и гормонов. Однако при воздействии СсС в данной группе зафиксировано существенное ухудшение показателей (рост ТГ, ХС, ХС ЛПНП, инсулина, глюкагона и снижение ХС ЛПВП) по сравнению с аналогичной группой без стресса ($p < 0,05$). Сравнительный анализ показал, что экстракт *SBG* и темгиколурил эффективно нивелируют стресс-индуцированные нарушения липидного метаболизма у особей с различными типами поведения. В то же время комбинация пирацетам+циннаризин не обеспечивает должной метаболической защиты в условиях активного социального конфликта.

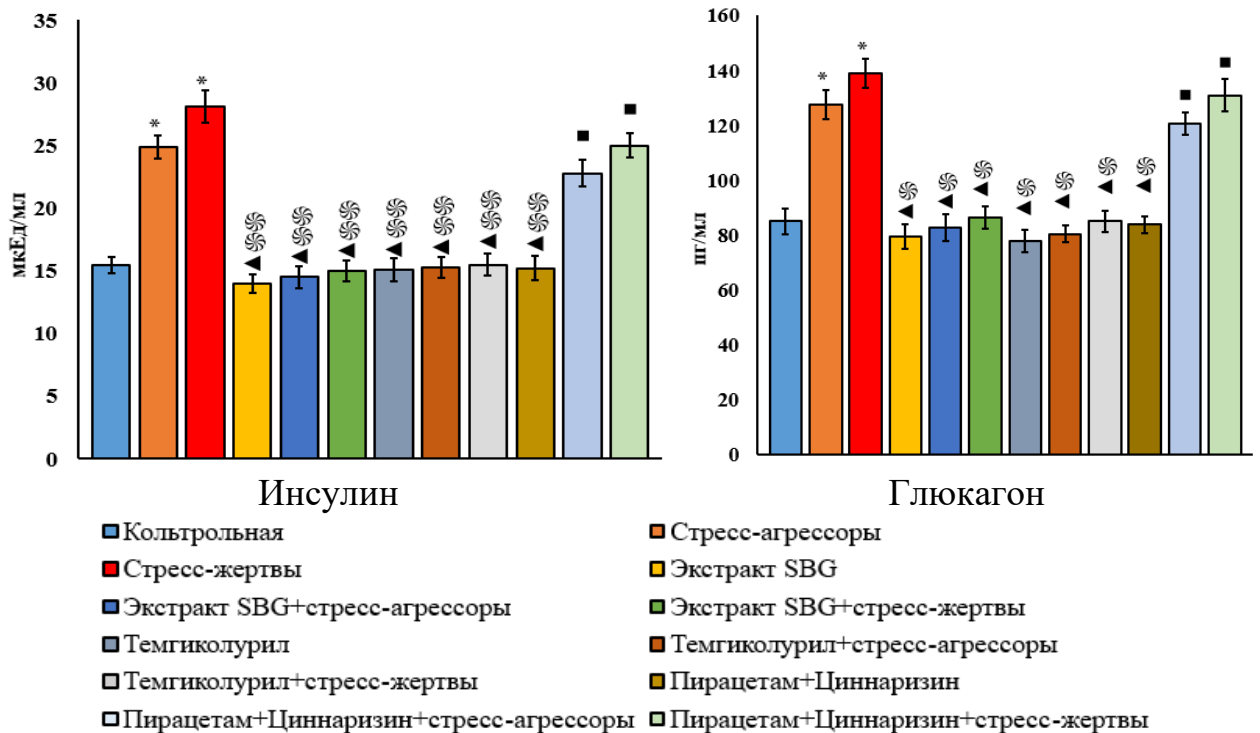


Рисунок 6.1 - Маркеры, характеризующие состояние липидного метаболизма

Примечание. Различия достоверны по сравнению с данными группы: * – контрольной; ▲ – стресс-агрессоры; ☼ – стресс-жертвы; ■ – Пирацетам+Циннаризин. *(▲, ☼, ■) – при $p < 0,05$; ** (▲▲, ☼☼, ■■) – при $p < 0,01$.

Полученные данные подтверждают высокий корректирующий потенциал экстракта *SBG* в отношении негативных последствий СдС на гормонально-липидный статус организма.

6.4 Оценка функционального состояния углеводного обмена

Исследование углеводного обмена у крыс в условиях СдС показало, что межсамцовые конфронтации вызывают значительную гипергликемию и рост уровней молочной кислоты и церулоплазмينا в плазме крови ($p < 0,05$) относительно контроля. При этом уровень глюкозы у «жертв» был достоверно выше, чем у «агрессоров» ($p < 0,05$), что отражает специфику метаболического ответа в зависимости от типа поведения (таблица 6.5).

Введение экстракта *SBG* и темгиколурила в условиях СцС оказывало выраженное нормализующее действие: зафиксировано статистически значимое снижение уровней глюкозы, церулоплазмينا и лактата ($p < 0,05$ - $0,01$; $p < 0,05$ - $0,01$; $p < 0,05$ - $0,01$) по сравнению со стрессированными группами, не получавшими препараты. В отсутствие стресса данные вещества не влияли на изучаемые показатели.

Таблица 6.5 – Показатели углеводного обмена

Параметр	Контрольная	Экстракт <i>SBG</i>	Темгиколурил	Пир-м+Цин-н
Глюкоза, ммоль/л	4,9±0,19	4,5±0,21 ▲ ☼	4,7±0,17 ▲ ☼	4,8±0,24 ▲ ☼
Молочная к-та, ммоль/л	0,8±0,03	0,7±0,02 ▲ ▲ ☼☼	0,8±0,02 ▲ ☼	0,9±0,04 ▲ ☼
Церулоплазмин, мг/л	290,7±14,03	281,5±11,71 ▲ ☼	300,9±12,68 ▲ ☼	316,1±14,01 ▲ ☼
Стресс-Агрессоры				
Глюкоза, ммоль/л	6,5±0,28* **	4,7±0,19 ▲ ☼	4,5±0,14 ▲ ☼	6,0±0,20 ☼■
Молочная к-та, ммоль/л	1,4±0,05*	0,8±0,02 ▲ ☼	0,8±0,03 ▲ ☼	1,2±0,05 ■
Церулоплазмин, мг/л	390,3±15,61*	300,2±10,96 ▲ ☼	316,0±11,94 ▲ ☼	361,0±12,04
Стресс-Жертвы				
Глюкоза, ммоль/л	8,5±0,31*	4,8±0,23 ▲ ☼	4,9±0,18 ▲ ☼	6,8±0,17 ☼
Молочная к-та, ммоль/л	1,6±0,04*	0,7±0,04 ▲ ▲ ☼☼	0,8±0,02 ▲ ▲ ☼	1,4±0,04 ■
Церулоплазмин, мг/л	410,1±17,19*	319,4±11,40 ▲ ☼	319,1±10,05 ▲ ☼	381,2±11,01

Примечание – различия достоверны по сравнению с данными группы: * – контрольной; ▲ – стресс-агрессоры; ☼ – стресс-жертвы; ■ – Пирацетам+Циннаризин; ** – стресс-агрессоры относительно стресс-жертвы. *(▲, ☼, ■; **) – при $p < 0,05$; ** (▲▲, ☼☼, ■■; ***) – при $p < 0,01$.

Применение комбинации пирацетам+циннаризин в условиях СцС привело к существенному росту уровней глюкозы и молочной кислоты относительно аналогичной группы вне стрессового воздействия ($p < 0,05$), что указывает на недостаточную эффективность ноотропа в коррекции углеводного обмена при активном стрессе. Таким образом, экстракт *SBG* и

темгиколурил эффективно предотвращают дезорганизацию углеводного метаболизма, вызванную социальным конфликтом, в то время как поведенческий статус животного («агрессор» или «жертва») определяет выраженность метаболических сдвигов.

6.5 Анализ антиоксидантного статуса в плазме крыс

Исследование динамики антиоксидантной защиты организма показало, что СцС, вызванный межсамцовыми конфронтациями, приводит к существенному истощению звеньев АОС (рисунок 6.2). В группах «стресс-агрессоры» и «стресс-жертвы» зафиксировано достоверное снижение содержания каталазы, СОД, GSH и GPx относительно контроля ($p < 0,05-0,01$). При этом уровни каталазы и GSH у «агрессоров» были достоверно выше, чем у особей с субмиссивным типом поведения ($p < 0,05$). Применение экстракта *SBG* и анксиолитика темгиколурила продемонстрировало выраженный протекторный эффект: у животных данных групп, как в условиях СцС, так и без него, показатели АОС сохранялись на уровне контроля без статистически значимых отклонений. Сравнительный анализ выявил достоверный рост уровней каталазы ($p < 0,05-0,01$), СОД ($p < 0,05-0,01$), GSH ($p < 0,05-0,01$) и GPx ($p < 0,05$) у животных, получавших *SBG* и анксиолитик, по сравнению с группами «стресс-агрессоры» и «стресс-жертвы». Эффективность нейрометаболического стимулятора (пирацетам+циннаризин) оказалась зависимой от наличия стрессогенного фактора. В отсутствие стресса ноотроп способствовал росту активности антиоксидантов относительно стрессированных групп ($p < 0,05-0,01$). Однако в условиях СцС применение данной комбинации приводило к достоверному снижению уровней каталазы, СОД, GSH и GPx по сравнению с аналогичной группой без стресса ($p < 0,05$).

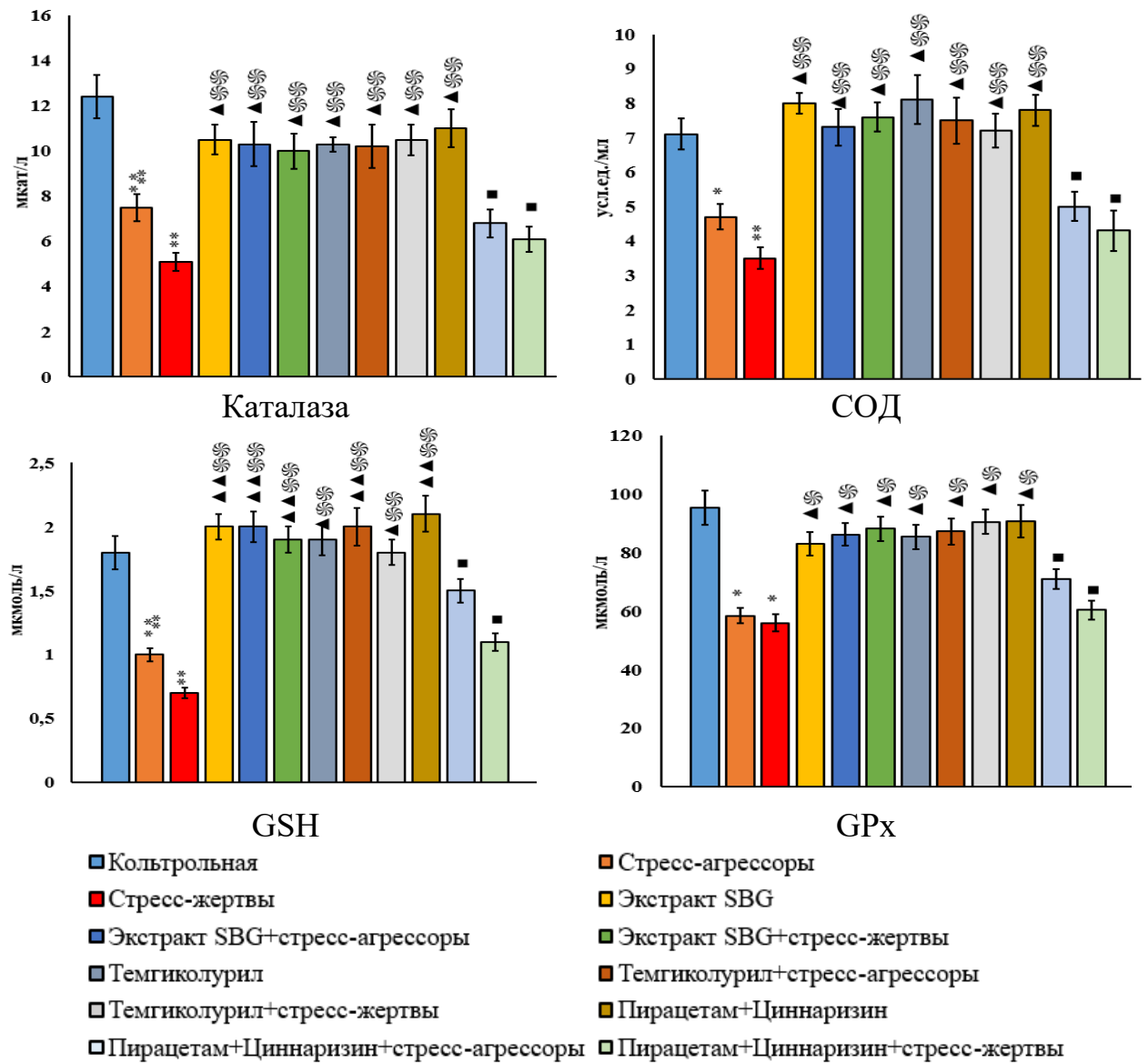


Рисунок 6.2 – Антиоксидантный статус плазмы нелинейных крыс

Примечание – различия достоверны по сравнению с данными группы: * – контрольной; ▲ – стресс-агрессоры; ☼ – стресс-жертвы; ■ – Пирацетам+Циннаризин; ** – стресс-агрессоры относительно стресс-жертвы. *(▲, ☼, ■; **) – при $p < 0,05$; ** (▲▲, ☼☼, ■■; ***) – при $p < 0,01$.

Таким образом, СцС инициирует оксидативное повреждение клеток вследствие истощения резервов АОС. Экстракт *SBG* и темгиколурил эффективно предотвращают деградацию антиоксидантной защиты в условиях конфронтации. В то же время сочетание пирацетама с циннаризином не обеспечивает адекватной защиты АОС при воздействии СцС.

ГЛАВА 7 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изучение влияния СдС на психофизиологические механизмы и биохимические пути формирования ТДР значимо при разработке стратегии предотвращения воздействия его последствий на организм [256]. СдС, возникающий в результате взаимодействия человека с социумом, может вызывать соматические реакции, активируя экспрессию стрессовых гормонов и нарушение баланса нейротрансмиттеров [262]. Регуляция процесса гиперсекреции кортикостероидов, повышающей риск возникновения депрессии, а также абдоминального ожирения, остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний является одним из направлений поиска методов контроля возникновения подобного рода последствий, а также минимизации их воздействия на организм [168, 266]. Понимание механизма развития нежелательных реакций, вызванных стрессом, составляет теоретическую основу поиска путей их предотвращения, а также коррекции протекания.

Принимая на рассмотрение легкость преодоления гематоэнцефалического барьера глюкокортикоидами, выделяющимися при стрессовых эпизодах, и связывание их с минералокортикоидными МР и ГР в лимбических областях мозга, подавление данного процесса представляется как перспективное направление предотвращения возникновения физиологического ответа организма на действие внешних факторов.

Активация катехоламинов, проникновение которых через гематоэнцефалический барьер невозможно в условиях стресса [31], вследствие чего подавляется активация адренорецепторов на афферентах блуждающего нерва, заканчивающегося в ядре одиночного пути, также составляет основу концепции предупреждения развития постстрессовых последствий [266]. Разрушение стероидами надпочечников нейронов, вследствие чего нарушается работа гиппокампа и, как следствие, подавление когнитивных функций, является отправной точкой в поиске медикаментозной регуляции последствий воздействия стресса.

Малая степень риска возникновения побочных эффектов при применении веществ растительного происхождения, проявляющих корректирующее действие, направленное на устранение последствий СдС, определяет необходимость их дальнейшего поиска [70].

Способность *SBG* оказывать воздействие на нервную систему, проявлять гепатопротекторный, антидепрессивный, антиоксидантный эффекты при разнообразии химического состава (флавоноидов – байкалина, вогонина, ороксилина А, хризина и др.) мотивировала на рассмотрение его в качестве объекта изучения при поиске нового противотревожного средства [162, 175].

Обоснование разработки новых антистрессорных средств требует глубокого изучения мультимодального действия фитокомпонентов *SBG*. В рамках теории адаптационного синдрома особое значение приобретает способность природных комплексов БАВ воздействовать одновременно на несколько биологических мишеней, что делает растительное сырье перспективным источником для создания эффективных протекторов [268].

Изучена токсичность экстракта, полученного из корней растения *SBG*, в концентрациях 100-4000 мг/кг. Показано, что он практически нетоксичен (V класс безопасности) для лабораторных животных, что подтверждается отсутствием значительных признаков острого токсического воздействия, а также установлением LD₅₀, равной 5000 мг/кг, на основании гибели 50% животных в группе [106]. Данные результаты подтверждаются клиническими исследованиями (I фаза), в ходе которых установлена безопасность экстракта *SBG* для человека в дозах до 2800 мг при однократном приеме и до 1000 мг/сут при курсовом применении. Терапевтическое окно, обеспечивающее антиоксидантный и противовоспалительный эффекты у людей, находится в диапазоне 200-600 мг/сут. Относительно безопасности проапоптотического действия *SBG* следует отметить его высокую избирательность: БАВ экстракта (байкалин, байкалеин) запускают апоптоз специфически в трансформированных (опухолевых) клетках через активацию

каспазозависимых путей и ингибирование онкопротеинов, тогда как в здоровых тканях они выступают как цитопротекторы, стабилизируя мембраны и снижая уровень окислительного стресса. Таким образом, высокий терапевтический индекс и структурно-функциональная селективность действия подтверждают безопасность профилактических дозировок *SBG* для применения у человека без риска повреждения интактных клеточных популяций [44, 73, 76, 122].

Проведение нами экспериментальных исследований позволило установить повышенную секрецию кортикостерона, адреналина и норадреналина в условиях СцС, осуществляемую при участии эндоканнабиноидной системы нейротрансмиссии, играющей важную роль в высвобождении перечисленных веществ [4].

Проведена оценка комплексного метаболического статуса организма по функциональным показателям, характеризующим состояние печени, выделительной, гормональной и антиоксидантной систем, а также липидного и углеводного обмена и ОМБ, что отражено на рисунке 7.1. Полученные результаты показали, что происходило повышение секреции адреналина, норадреналина и кортикостерона при стрессовой нагрузке, что вероятно, стимулирует распад белков в печени и периферических тканях с образованием аминокислот, участвующих в глюконеогенезе, сопровождающимся синтезом гликогена, что сопряжено со снижением уровня плазменных белков, включая ALB и S-Prot, что и было подтверждено нашим исследованием. Принимая во внимание улучшение перфузии жизненно важных органов за счёт перераспределения крови, снижение гипоксии в печени или микроциркуляторную дисрегуляцию и локальные нарушения кровоснабжения в ней, обоснованным является повышение уровня ALT и AST в плазме.

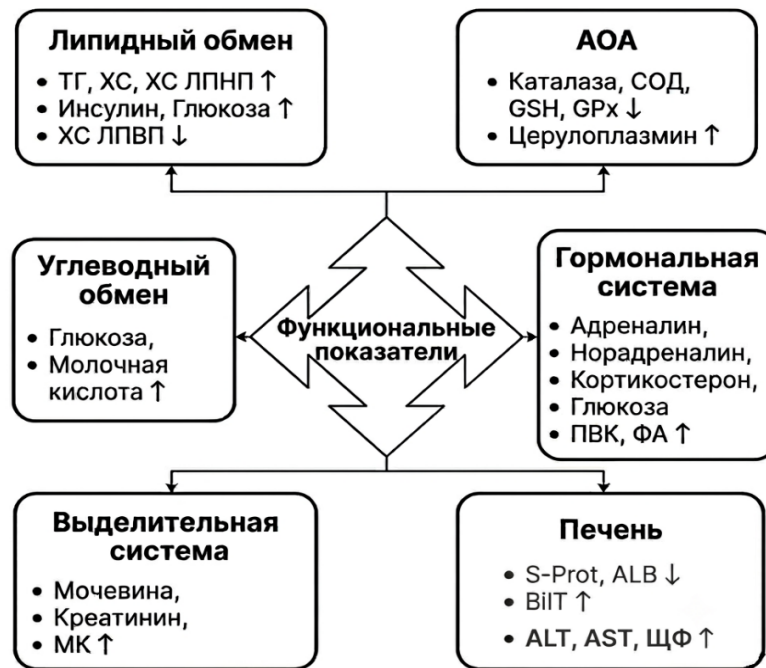


Рисунок 7.1 – Изменения уровней биохимических маркеров, характеризующих функциональное состояние организма, в условиях СцС

Примечание – ↑ – увеличение уровня показателя; ↓ – снижение уровня показателя

Повышение адреналина и кортикостероидов оказывает влияние на обмен желчи и функционирование билиарной системы, что способствует увеличению активности ЩФ [109]. Стимуляция мобилизации аминокислот из мышц и их участие в катаболизме под воздействием катехоламинов (адреналина и норадреналина), а также кортикостероидов опосредует повышение аминокислотного пула в крови и повышение концентрации мочевины в плазме по орнитиновому циклу. Стрессовый ответ также усиливает распад нуклеотидов и пуриновых оснований до мочевой кислоты. Показано усиление липолиза и ускорение обмена пуринов под воздействием катехоламинов и кортикостероидов. Активация иммунной системы в ответ на стресс влечет усиление образования мочевой кислоты в условиях стресса. Повышение креатинина может отражать временное снижение клубочковой фильтрации при стрессовой гипоперфузии, обезвоживании или шоке, а также увеличение мышечного распада [156].

Повышение уровней кортикостерона, адреналина и норадреналина в стрессовых условиях приводит к активации метаболических процессов, протекающих с образованием энергии, используемой организмом при угрозе или нагрузке. Данная закономерность объяснима повышением концентрации глюкозы в крови под воздействием кортикостероидов, в частности кортизола, усиливающих глюконеогенез и гликогенолиз в печени. Активация адренергических рецепторов в печени адреналином и норадреналином в мышцах и жировой ткани ускоряет гликогенолиз и расщепление триацилглицеролов до глицерола и свободных жирных кислот, которые являются дополнительным источником энергии для клеток скелетной мускулатуры и других тканей. Усиление глюконеогенеза, требующего энергии, способствует образованию лактата в условиях усиленного гликолиза, особенно в мышцах и приводит к повышению концентрации молочной кислоты в крови.

Повышение кортикостероидов и катехоламинов опосредует изменение концентрации ионов меди в плазме и, как следствие, функционирование некоторых медьсвязывающих белков – церулоплазмينا. Повышение уровня кортикостерона, адреналина и норадреналина при стрессе стимулирует биохимический ответ, в результате которого повышается концентрация ТГ, ХС, инсулина и глюкагона, что объяснимо активацией липолиза в адипоцитах и печени, сопровождаемого высвобождением из резервов свободных жирных кислот. Обоснованным является изменение активности ферментов, участвующих в синтезе ХС и липопротеиновом обмене в печени, который сопровождается увеличением концентрации ВЛТ и общего ХС под воздействием гормонов, продуцируемых при стрессовом воздействии, в ответ на усиленный глюкозный и липидный обмен, а также на сопутствующие воспалительные реакции [109, 156].

Таким образом, экскреция кортикостерона, адреналина и норадреналина, опосредующая усиленную выработку глюкозы, а также активацию липидного обмена, приводит к повышению концентраций ТГ и

ХС в крови. Большого внимания заслуживает возможность нарушения регуляторного баланса, устанавливаемого при секреции инсулина и глюкагона, контролирующего уровень глюкозы. Показано, что продолжительное воздействие стрессовых факторов способствует и развитию инсулинорезистентности.

Особый интерес вызывает зафиксированное в работе сочетанное повышение уровней инсулина и глюкагона, что свидетельствует о дезорганизации классических реципрокных отношений в системе гормональной регуляции углеводного обмена. Стойкая гиперглюкагонемия обусловлена непрерывной стимуляцией α -клеток островков Лангерганса под влиянием симпатoadреналовой системы, что необходимо для постоянной мобилизации энергетических ресурсов в условиях хронического социального конфликта. Параллельный рост концентрации инсулина в данном случае носит компенсаторный характер и связан с развитием системной инсулинорезистентности под действием избытка контринсулярных факторов (глюкокортикоидов и катехоламинов). В результате хронизации стресса глюкозозависимый сигнал к инсулиногенезу преодолевает первичное тормозное влияние симпатoadреналовой системы на β -клетки, формируя состояние метаболического диссонанса. Подобный гормональный сдвиг верифицирует глубокую системную дезадаптацию и является предиктором формирования метаболического синдрома стрессовой этиологии [109, 209].

Показано, что активация глюконеогенеза, гликогенолиза и липолиза приводит к образованию АФК и стимуляции сигнальных путей, функционирование которых предполагает протекание каталитических процессов с участием антиоксидантных ферментов. Последние, вызывая экспрессию генов, кодирующих каталазу, СОД, GPx и GSH, способствуют нейтрализации перекиси водорода и супероксидных анионов, снижая риск повреждения липидов, белков и ДНК, поддерживая баланс между повышенной продукцией АФК в ответ на стресс и усиленной работой компонентов ферментативных систем антиоксидантной защиты [162].

Принимая на рассмотрение возможность использования величины S-Prot, как достоверного маркера стрессовой реакции организма, рефлекторно и гуморально активизирующей процессы распада белка, снижение его уровня позволяет диагностировать признаки у лабораторных животных острого катаболического стресса [17]. Известно, что под воздействием стресса происходит подавление синтеза ALB в печени, который участвует в поддержании рН и осмотического давления, а также переносе различных стероидов, гормонов, жирных кислот и субстрата для образования АТФ в митохондриях, возникновении воспаления и других процессах [11]. Изучен механизм нарушения синтетического пути образования ALB, в основе которого лежит накопление в клетках и внеклеточной жидкости свободных радикалов и других АФК, являющихся неспецифическими модификаторами структуры и функции белков. Модификация белков, сопровождающаяся изменением их конформации и, соответственно, физико-химических свойств, способствует активации защитного потенциала организма возникновением воспалительной реакции [101]. Показано, что модификация структуры ALB является следствием разрыва дисульфидных связей в глобулярной структуре под воздействием активных сигнальных молекул. Снижение количества специфических мест связывания определяет нарушение транспортной функции ALB. Обоснованным является высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и фактор некроза опухоли альфа при возникновении воспалительного ответа. Известно, что данные молекулы повышают сосудистую проницаемость, обуславливая выход белков из кровеносного русла в интерстициальное пространство и усиление гипопроteinемии. Большого внимания заслуживает изменение концентрации белков острой фазы в крови вследствие протекания каскада реакций под воздействием стресса, активирующих экспрессию генов, кодирующих их трансляцию [8, 264].

Стресс-индуцированные изменения в организме сопровождались, по нашим данным, гиперферментемией (ростом ALT, AST, ЩФ) и накоплением

BilT. Физиологическая целесообразность повышения концентрации общего билирубина объясняется его биохимической природой: как продукт катаболизма гема, высвобождающийся при эритроцитоллизе, он активно подавляет окислительный стресс и воспалительные явления за счет связывания АФК [109]. Наблюдалась интенсификация окисления ЛПНП и пролиферации гладких мышц сосудов на фоне значительной редукции содержания глюкозы и общего холестерина в плазме. Данные показатели служат индикатором системной реабилитации организма в ответ на стрессовые воздействия. Показано, что под воздействием стресса происходит стимуляция экспрессии индуцируемой формы фермента гемооксигеназы-1 (НО-1), участвующего в расщеплении гема с образованием биливердина, который затем восстанавливается до неконъюгированного «свободного» BilT, который, в свою очередь, по принципу обратной связи подавляет окислительный стресс [231].

Большого внимания заслуживает увеличение активности ALT и AST при воздействии факторов СцС. Известно, что повышение уровня кортизола, наблюдаемое в условиях стресса, опосредует поступление аланина из непеченочных тканей в печень при увеличении скорости его транспорта в гепатоцит. Однако повреждение мембраны клетки, сопряженное с растяжением кальциевых каналов, а также увеличением продукции NO под воздействием стресса, сопровождается поступлением внеклеточного кальция в неё. Данный процесс сопровождается выходом в экстрацеллюлярное пространство AST и ALT. Участвуя в реакциях трансаминирования при глюконеогенезе, АЛТ сосредоточена в основном в цитозоле клеток печени и, частично, в миоцитах [21, 158]. Обоснованным является нарушение процесса глюконеогенеза в клетке при снижении в ней концентрации ALT и, как следствие, энергообеспечения органов и тканей. Показано, что стабилизация клеточных мембран за счёт активации GSH, как компонента её антиоксидантной системы, представляется стратегией предотвращения последствий воздействия стрессовых факторов [21]. Отмечается, что

регуляция механизмов механотрансдукции клетки также составляет основу контроля процесса поступления ALT в кровяное русло [158].

Принимая на рассмотрение больший период полураспада печеночной изоформы по сравнению с кишечной, почечной и костной, обусловленный наличием остатков сиаловой кислоты в печени, большого внимания заслуживает поступление ЩФ в кровеносное русло из печени [166]. Известно, что повышение концентрации последней может быть описано концепцией индукции ферментов под воздействием глюкокортикоидов, воздействие которых приводит к повышению концентрации в крови так называемой кортикостероид-индуцированной ЩФ (стероидной ЩФ). Показано, что глюкокортикоиды влияют на тканевую активность ЩФ как на уровне генной транскрипции, так и посттранскрипционно, в зависимости от органа и вовлеченной изоформы ЩФ. Установлено, что воздействие стрессовых стимулов, приводящих к повышению базального уровня кортизола, является одной из причин повышения концентрации ЩФ в крови [109].

Активация адреногипофизарной системы и свободнорадикальных процессов, вызванная влиянием стресса, способствующая нарушению функционально-структурной целостности мембран клеток, рассматривается одной из причин отклонения значений перечисленных показателей от нормальных [47]. Установлено увеличение концентраций ТГ, ХС, ХС ЛПНП и снижение ХС ЛПВП в результате формирования ежедневных межсамцовых конфронтаций. Показано, что синтез катехоламинов из тирозина в мозговом веществе надпочечников и в окончаниях симпатических нервных волокон в условиях стресса, ингибируя аполипопротеин С-III, активирует липопротеиновую липазу (ЛПЛ) в жировой ткани, участвующую в гидролизе ТГ, и, как результат – высвобождение свободных жирных кислот в плазму. Последние, вовлекаясь в окисление, стимулируют экспрессию рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPARs), вследствие чего установлено, что активация PPAR- α способствует повышению фракции

ЛПВП за счет активации синтеза основных аполипопротеинов, входящих в их состав (апоА-I и апоА-II), являющихся основными акцепторами ХС, и снижению ЛПНП, а также ТГ плазмы крови. Стимуляция PPAR- α , опосредующая экспрессию сквенджер рецептора BI (SR-BI)/CLA-1 в гепатоцитах, обуславливает захват ЛПВП печенью, а также приводит к активации печеночной 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы, вследствие которой происходит стимуляция синтеза ХС в печени [149].

Зафиксировано повышение концентрации глюкозы, молочной кислоты и церулоплазмينا в крови в условиях СцС. Показано, что в основу стратегии предотвращения последствий воздействия стрессовых факторов, протекающих по данному биохимическому пути, положена активация гликогенеза, как разрешение гипергликемического синдрома, определяющая протекание метаболизма глюкозы с образованием конечных продуктов – пирувата, который при отсутствии кислорода может превращаться в молочную кислоту (лактат) [36, 69].

Обоснованным является повышение концентрации церулоплазмينا в плазме как ответной реакции организма на оксидативный стресс [52]. Известно, что ионы железа и меди, принимая участие в реакции Фентона, определяют образование гидроксильного радикала, как одной из наиболее реактивных АФК. Известно, что избыток клеточной меди приводит к окислительному стрессу и токсическим эффектам [259]. Очевидной является ключевая роль церулоплазмينا, являющегося основным плазменным неферментативным белком-переносчиком данных ионов, в предотвращении образования внеклеточных АФК путем окисления Fe^{2+} до Fe^{3+} , способствующего связыванию железа апотрансферрином.

Моделирование СцС позволило установить снижение концентрации каталазы, СОД, GSH и GPx, что может быть обосновано знанием ключевой роли антиоксидантных систем органов и тканей, включающих в себя ферменты, участвующих в подавлении процессов свободнорадикального окисления, протекающего в условиях 21-дневного воспроизведения СцС.

Рост уровня СОД и GРх при введении экстракта свидетельствует о повышении степени превращения супероксида, как одной из форм АФК, в перекись водорода, которая впоследствии превращается в присутствии каталазы или пероксиредоксина в воду и кислород и, как следствие, перераспределении энергетических и восстановительных путей для поддержания жизнеспособности клеток [53].

Активация сигнальных путей, задействованных в формировании ответа на воздействие стрессовых факторов, порождающих экскрецию гормонов и цитокинов, определяет повышение уровня каталазы в плазме крови, участвующей в разложении перекиси водорода, что определяет системную адаптацию организма к усилению оксидативных процессов. Известно, что снижение стресс-индуцированного гемолитического нарушения стабильности эритроцитов способствует повышению проницаемости их мембран и сопровождается выходом каталазы в плазму крови [14].

Полученные нами данные, характеризующие снижение S-Prot и ALB, могут свидетельствовать об ограничении аминокислотного пула и снижении доступности аминокислот, что влияет на ферментативные и неферментативные механизмы нейтрализации АФК. Тот факт, что у групп стресс-агрессоров и стресс-жертв регистрируются сниженные уровни указанных биомаркеров, поддерживает гипотезу о существенной нагрузке окислительного стресса и сниженном потенциале детоксикации [94].

Проведенное исследование показало формирование полного спектра депрессивной симптоматики (увеличение времени и числа актов иммобильности, а также сокращение ЛтП до первого замирания в тестах ПЗХ, ВП и ЭПИ) у лабораторных особей за 21 день экспериментального исследования в условиях межсамцовых конфронтаций, в наибольшей степени выраженной у жертв, в соответствии со значением некоторых аналогичных показателей агрессоров (рисунок 7.2). Анализ полученных данных, согласующихся с результатами, представленными в работах других авторов, которые проводили экспериментальные исследования с

применением разнообразных моделей стресса, позволил установить возникновение состояния выраженной депрессии у лабораторных особей [31, 27, 107, 115].

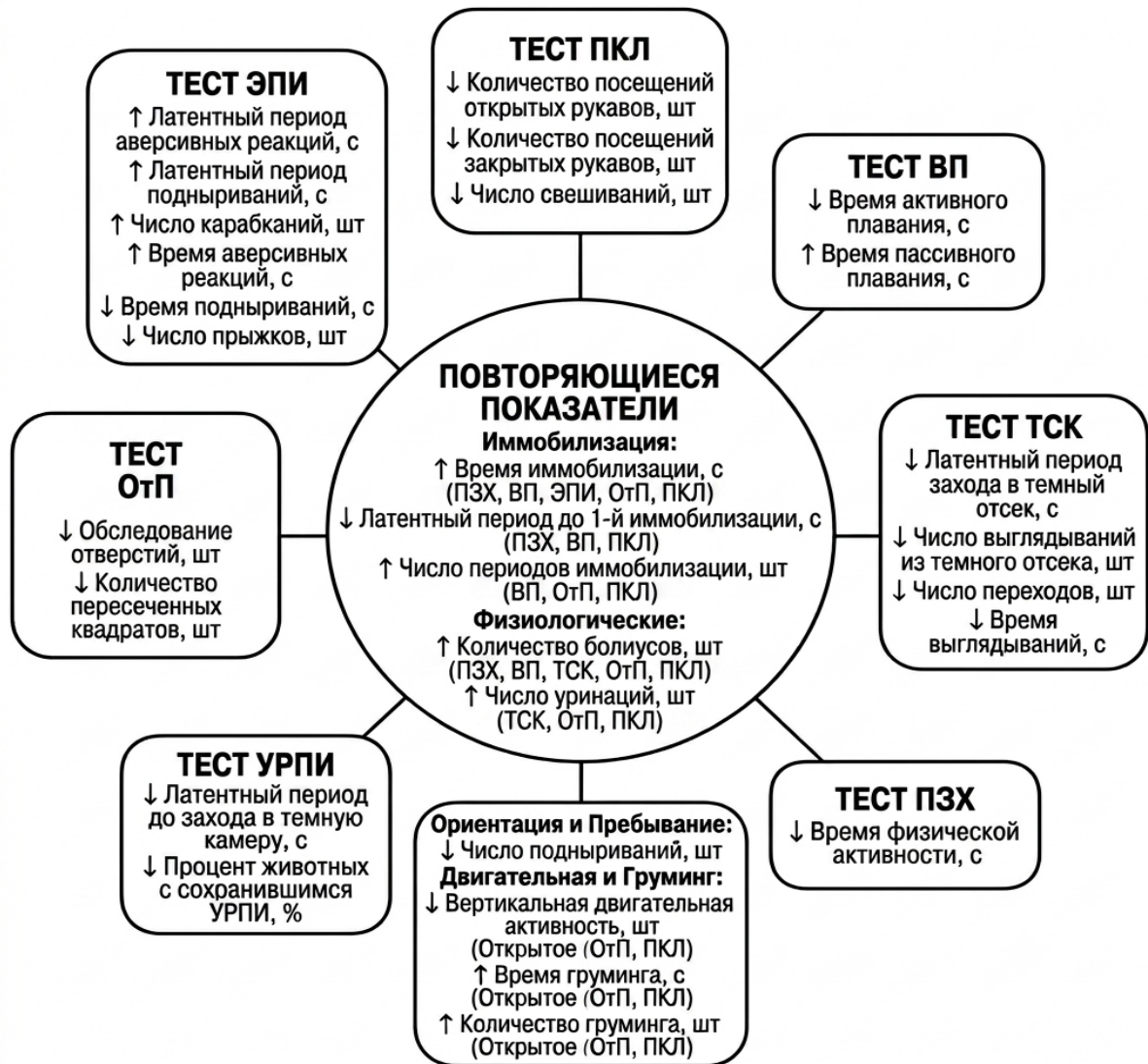


Рисунок 7.2 – Изменения показателей поведения, установленных в условиях СцС у особей групп «стресс-агрессоры» и «стресс-жертвы»

Примечание – ↑ – увеличение значения показателя; ↓ – снижение значения показателя

Установлено, что ежедневный парный сенсорный контакт в течение 21 дня способствовал формированию ТДР у животных, как в доминантном, так и в субмиссивном типах поведения в виде ангедонии, проявляющейся снижением потребления раствора сахарозы [104]. Активация эмоциональной

индифферентности представляется причиной возникновения ТДР в созданных условиях. Проведение тестов ПЗХ, ВП, ЭПИ, ТСК, ОтП и ПКЛ позволило зафиксировать нарушение двигательной активности (снижение времени физической активности, активного плавания, числа прыжков, пересеченных квадратов и увеличение ЛтП до 1-ого движения) у особей-агрессоров и жертв вследствие возникших ТДР. Сопоставление полученных данных с результатами исследований зарубежных и отечественных ученых, показало их аналогию [61-63, 71, 113].

Выполненные испытания позволили прийти к заключению, что хронический стресс влияет на нейрональные и нейромедиаторные системы, особенно на серотонинергическую, норадренергическую и дофаминергическую передачи, приводя к снижению мотивации к активной попытке выбраться из воды, что сопоставимо с данными, представленными в литературных источниках [117]. Данное заключение базируется на корреляции периферических гормональных сдвигов с этологическим статусом. Гиперкатехоламинемия отражает тонус центральных норадренергических структур (нисходящая эфферентная регуляция и афферентная обратная связь). Стойкий подъем уровня кортикостерона инициирует функциональную перестройку серотонинергической системы путем модуляции активности триптофангидроксилазы. Специфический паттерн поведения (агрессия или субмиссия) выступает проявлением состояния дофаминергической передачи. Интегральный анализ зафиксированных параметров позволяет верифицировать изменения в медиаторных системах мозга. Известно, что ослабевание и исчезновение мотивационных сигналов, связанных с целью, стимулами и вознаграждением, приводит к более ранним и более частым переходам в состояние неподвижности [90]. Истощение энергетических запасов, вызванное стрессом, ограничивает двигательную активность, которая реализуется с затратой большего времени иммобилизации. Изменение способности к плавному выполнению моторных задач и поддержанию ритма

движений может быть объяснено влиянием факторов хронического стресса на работу префронтальной коры и базальных ганглиев [72].

Моделирование СцС сделало возможным установить снижение общей ориентировочно-исследовательской активности, что, вероятно, связано с компенсаторной стратегией энергетического баланса и определения безопасного места. Процесс сопровождается выработкой гормонов стресса и нейропептидов, которые, возможно, активируют биохимические пути, опосредующие изменение стратегии поведения в сторону избегания опасности и осторожности, а также уменьшения мотивации к активному исследованию новых объектов и пространства, снижения связанных с риском движений и повышения внимания к окружающим угрозам. Приведенные факты согласуются с продолжительностью нахождения особей-агрессоров и жертв в безопасных зонах и периферийных частях установок тестов, более редким исследованием отверстий, выполнением актов свешиваний и стоек при проведении испытаний в условиях тестов ОтП, ПКЛ и ТСК. Данные тестов ЭПИ и ВП демонстрируют подавление ориентировочно-исследовательской активности у животных, выражаемое в сокращении времени и числа подныриваний, как результата снижения эффективности поведенческого поиска выхода из стрессовой ситуации. Сравнение результатов собственных исследований с данными, полученными отечественными и зарубежными исследователями, применявшими для экспериментальной работы различные модели стресса, показало их сходство [72, 90].

Последующее изучение показателей вегетативной деятельности, отражающих уровень эмоциональности (дефекация, мочеиспускание, груминг) [57] у животных, находившихся в условиях СцС, показало их более высокие значения, чем у особей контрольной группы во всех проведенных физиологических тестах, что, вероятно, может быть объяснено возникновением у них реакции тревожности. Проведение тестов ВП и ТСК позволило установить более высокие значения числа дефекационных

болюсов и актов мочеиспусканий у особей-жертв сравнительно с показателями агрессоров. Зафиксировано, что в тесте ПКЛ у животных, имеющих субмиссивный тип поведения, наблюдался рост количества актов груминга в сравнении с особями-агрессорами. Согласно литературным данным, раскрывающим взаимосвязь агрессии и депрессии, первая представляется как фактор универсального риска развития депрессии. Изучена роль ситуационной конфликтной агрессии как одного из важных путей, ведущих к депрессивным эпизодам [177]. Рассмотрение конфликтной агрессии, как правило, проводится в двух аспектах: как формы реактивного, связанного с тревогой и фрустрацией, и проактивного поведения, направленного на контроль или защиту границ. Отмечается, что обе разновидности сопряжены с риском развития депрессивных эпизодов в виде изоляции, ухудшения социальных связей, формирующих состояние хронического стресса [10, 61]. Показано доминирование у животных механизмов адаптации к социальной иерархии и стрессорной среде, при которых субмиссивность может служить стратегией избегания физического конфликта. Известно, что субмиссивное поведение часто сопровождается ригидностью в социальном статусе, избеганием агрессивных контактных ситуаций, повышенной тревожностью и изменением нейроэндокринной регуляции (например, гиперактивация ГГНС). Следствием является возникновение поведенческих паттернов, которые у животных характеризуются снижением активности, уменьшенной мотивацией к общению и любым целям, что сравнимо с депрессивными проявлениями. Описаны модели «социальной агрессии» или «социальной доминантности», в которых хронический стресс, являясь следствием субмиссивного поведения при неблагоприятном статусе в группе, способен вызывать изменение поведения, форма которого схожа с депрессивной патологией, характеризующейся снижением исследовательско-поисковой деятельности, ангедонией и усилением тревоги.

Проведение моделирования стрессовых состояний в условиях теста УРПИ позволило убедиться в возможности изменения пластичности синапсов в областях головного мозга в состоянии хронического стресса, в которых проводится обработка сигналов тревоги, а также формируется память, что приводит к возникновению прочной ассоциации сигнала и действия избегания [38].

Экспериментальная инициация социального конфликта, проводимая в условиях теста УРПИ, позволила установить снижение процента особей с сохранившимся «памятным» следом как у животных-агрессоров, так и у жертв, который полностью угасал на 15-е сутки. Определено, что длительные межсамцовые конфронтации оказывали неблагоприятное воздействие на пространственную «референс» память, что проявлялось увеличением времени нахождения скрытой платформы теста по сравнению с контролем [105]. Полученные результаты могут быть объяснены затруднением организации целевого действия избегания вследствие снижения исполнительных функций и контроля над поведением под воздействием стресса, которое провоцирует доминирование импульсивных или автоматизированных реакций. Активация ГНС и повышенный уровень кортизола вследствие хронического стресса способствует снижению нейропластичности и ухудшению формирования условных связей. Нарушение механизмов памяти и функциональной системы в целом, может быть рассмотрено как следствие депрессивного расстройства, вызванного чрезмерной или хронической негативной стимуляцией [26].

Проведение исследования позволило также установить ТДР у особей-агрессоров и жертв, связанные с повышенной возбудимостью. Выполнение эксперимента в условиях тестов ЭПИ, ОтП, ПКЛ продемонстрировало увеличение времени аверсивных реакций и иммобильности лабораторных особей. Повышение периода нахождения в темном отсеке и закрытых рукавах установки, снижение интервала пребывания в светлом отсеке открытых зон зафиксировано в ходе моделирования стресса в тестах ТСК,

ПКЛ. Проведено сравнение полученных результатов с данными экспериментальных исследований, выполненных другими учёными [67, 86].

Зафиксировано уменьшение активности симпатикоадреналовой системы при сниженном выбросе стрессовых гормонов, характерное для нейрогуморальной модуляции и антикризисной адаптации (рисунок 7.3). Установлено проявление антиоксидантного действия экстрактом *SBG*, способного снижать уровень АФК и, как следствие, уменьшать потребность в усиленной антиоксидантной защите, реализуемой при участии каталазы, СОД, GPx и GSH. Показана нормализация печёночных маркеров, липидного профиля и углеводного обмена при снижении анаболически-катаболических стрессовых сигналов, что сопряжено со снижением уровня BilT, ALT, AST и ЩФ, а также нормализации концентрации мочевины, креатинина и МК.



Рисунок 7.3 – Динамика уровней биохимических маркеров в условиях СцС у особей групп, получавших экстракт *SBG*

Примечание – ↑ – увеличение уровня показателя; ↓ – снижение уровня показателя

Нормализация содержания пирувата и молочной кислоты указывает на восстановление баланса между аэробным и анаэробным метаболизмом и улучшение общего энергетического метаболизма. Восстановление уровня S-Prot и ALB отражает улучшение синтетической функции печени и восстановление белкового статуса организма в условиях снятия стрессовой нагрузки.

Оценка способности имбиря (*Zingiber officinale*) ингибировать продукцию аспартама, активирующего окислительный стресс, и, как следствие, способствовать снижению концентрации ALT, AST, ЩФ, GSH, уровня ALB и общего BilT в крови, в сопряжении с анксиолитической активностью, доказывает возможность медикаментозной регуляции воздействия стрессовых факторов на организм человека [45]. Представленные в литературе данные свидетельствуют о проявлении антистеатозного действия байкалином. Отмечается, что *SBG*, практически не принимая участия в метаболических путях в ткани печени, проявляет гепатопротекторную активность за счет присутствия в его составе байкалеина, вогонина и ороксилена А [154, 175]. Установлена способность байкалина в концентрации 20 мМ увеличивать экспрессию гена 1, активируемого таурином (TUG1), длинной некодирующей РНК, которая действует как регулятор воспаления и, как результат, повышать жизнеспособность нормальных клеток печени человека [122]. Представленные данные свидетельствуют о способности экстракта *SBG*, показавшего анксиолитический эффект, устранять последствия стресса, проявляя многофункциональное действие на организм.

Данные литературных источников описывают успехи, достигнутые при применении *Astragali*, *Rhodiolae* и *Ligusticum*, проявляющих анксиолитическое действие, для снижения уровня ЩФ, повышение которой опосредовано выработкой АФК под воздействием стресса [9]. Способность *SBG* оказывать многофункциональный эффект позволила предполагать возможность коррекции уровня ЩФ, повышение которой рассматривается

как последствие стрессового воздействия. Однако анализ результатов, представленных в литературе, свидетельствует о способности *SBG* вызывать смешанный гепатоцеллюлярный и холестатический тип поражения печени, сопряженный с повышением активности ЩФ [251]. Присутствие терпеноидных производных в составе лекарственного сырья, проявляющих гепатотоксический эффект, представлялось основной причиной повышения данного биохимического показателя [119]. Оценка альтернативного изучения фармакологической активности *SBG* продемонстрировала снижение концентрации ЩФ в крови под воздействием экстракта *SBG*, что также подтверждается другими исследованиями [109, 163].

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о проявлении комбинированным растительным препаратом в виде экстракта коры *Terminalia Arjuna*, листьев *Datura stramonium* и корней *Withania somnifera* противотревожного эффекта, который сопоставим с противовоспалительной активностью, основанной на ингибировании синтеза 5-НТР, гистамина и простагландинов или циклооксигеназы [240]. Показано, что присутствие в *Urena sinuata* L. (семейство Мальвовые) флавоноидов (кверцетагетин-6,7-О-диметилэфир-3'- β -D-глюкопиранозида, кверцетагетин-6,7-О-диметилэфир-4'- β -D-глюкопиранозида (соединение II) и кверцетагетин-6,7-О-диметилэфир-3- β -D-глюкопиранозида), взаимодействующих с субъединицами ГАМК- $\alpha 3$, позволяет предотвратить апоптоз, окислительный стресс, нейровоспаление и снижение нейрогенеза, являющихся основными последствиями развития тревожности [187].

Полученные нами результаты указывают на снижение общего ХС в плазме и ХС ЛПНП при воздействии корня *SBG*, обусловленное содержанием в его составе флавоноидов, что также согласуется с имеющимися в литературе источниками [191]. В эксперименте было получено понижение уровня глюкозы в крови при действии *SBG*, это может быть связано с присутствием в составе *SBG* транс-коричной кислоты, что и определяет его гипогликемическую активность [213]. Данные литературы

указывают на сходство полученных результатов [202]. Способность *SBG* проявлять гипогликемическую активность, оказывая анксиолитический эффект, делает возможным предотвращать последствия воздействия СцС.

Таким образом, принимая на рассмотрение изложенные закономерности, наблюдаемые в условиях СцС, доказуемой представляется мобилизация энергии и усиление катаболических процессов вследствие стрессовой активации гормональных систем, что отражается в росте уровней глюкозы, лактата, пирувата, мочевины, креатинина, ТГ, ХС и маркеров окислительного стресса – церулоплазмينا, каталазы, СОД и GPx. Наблюдается одновременный рост секреции ALT, AST, ЩФ и BilT, что сигнализирует о функциональном напряжении. Показательным является снижение перечисленных показателей под воздействием экстракта *SBG*, их возвращение к уровню контрольной группы, что свидетельствует о проявлении им нейрогормональной регуляции, антиоксидантного и гепатопротекторного действия, опосредующего нормализацию углеводного и липидного обмена, аминокислотного распада и белкового статуса организма.

Представляется очевидным, что наличие в экстракте *SBG* широкого спектра БАВ, в частности флавоноидов, определяет проявление им перечисленных видов фармакологической активности. Согласно полученных нами данных, экстракт *SBG* обладает выраженными антидепрессивными свойствами. В условиях стресса, вызванного дефицитом сна, его применение способствует нормализации уровня кортикостерона и стимуляции экспрессии BDNF [233]. Особая роль в реализации защитных эффектов *SBG* принадлежит лютеолин-7-глюкозиду. По данным Zhou Y. et al. [272], это соединение блокирует процессы нейровоспаления и ферроптоза, воздействуя на ось IRF1/SLC7A11/GPX4. Было установлено, что лютеолин-7-глюкозид по эффективности сопоставим с флуоксетином: он не только снижает уровень тревожности и ангедонии, но и ограничивает активацию микроглии в гиппокампе, обеспечивая тем самым восстановление когнитивных способностей и памяти. Противовоспалительный потенциал данного

гликозида также связан с угнетением сигнальных путей TLR/HMGB-1/NF- κ B, что ведет к снижению хемотаксической активности макрофагов и нейтрофилов [221, 252].

При интерпретации полученных данных учитывались свойства хризина, присутствующего в экстракте *SBG*. Данный флавоноид известен своей способностью купировать воспалительные процессы, ингибировать апоптоз и защищать нейроны от окислительного стресса [135]. Механизм его анксиолитического и антидепрессивного влияния, вероятно, связан с активацией медиаторных систем в областях мозга, ответственных за эмоциональный контроль, таких как полосатое тело и гиппокампальные структуры [174].

Данные, представленные в литературе, определяют взаимодействие хризина со специфическими нейротрансмиттерными системами (ГАМК-ергической и серотонинергической), а также активацию им других нейротрофических факторов как механизм анксиолитического и антидепрессивного действия, проявляемого данным компонентом *SBG* [176, 232].

Обнаружено, что skutellarein подавляет вызванное ЛПС нейровоспаление в гиппокампе и смягчает депрессивноподобное поведение у мышей [204]. Доказана способность skutellarein ингибировать вызванное ЛПС повышение уровня фактора некроза опухоли, IL-1 β , IL-6 и индуцируемой синтазы оксида азота и препятствовать снижению уровня IL-4 и BDNF в астроцитах *in vitro* [194]. Описано подавление активированного пути TLR4/NF- κ B в обработанных ЛПС астроцитах под действием skutellarein. Анализ приведенных данных свидетельствует об облегчении депрессивно-подобного поведения, вызванного нейровоспалением, посредством ингибирования skutellareinom пути TLR4/NF- κ B в астроцитах [205, 252].

Исследовано антиоксидантное действие вогонина, опосредующего противовоспалительный, противоопухолевый, противовирусный и

нейропротекторный эффекты [152, 1812]. Доказано, что взаимодействие с участком связывания бензодиазепа рецептора ГАМК-А и модуляция активности этого рецептора лежит в основе механизма анксиолитической активности, проявляемой вогонином [224].

Описано восстановление памяти при мозговом повреждении при воздействии байкалина, уменьшение когнитивной дисфункции за счёт проявления им антинейровоспалительной активности [40]. Изучено психорегулирующее действие байкалина, способного оказывать анксиолитическое действие на мышей без седативного или миорелаксирующего эффекта [201]. Доказано, что он взаимодействует с ГАМК-рецепторами, действуя на GABAA- $\alpha 2$ и $\alpha 3$ подтипы, что объясняет релаксацию и снятие стресса без выраженной седатации или летаргии [128].

Показана способность байкалина связываться с ионами металлов, имеющих переменную валентность, опосредуя непрямой анксиолитический эффект, путем модуляции уровня свободных радикалов и окислительно-восстановительных процессов, снижая нейронное возбуждение и тревожность. Описано проявление анксиолитического и седативного эффекта байкалеина, входящего в состав *SBG*, реализуемого при его взаимодействии с бензодиазепиноподобными участками ГАМК-рецепторов. Описано сокращение амнестических нарушений, связанных с β -амилоидом под влиянием байкалеина и ороксилена А [184, 246].

Продемонстрирована способность вогонозида подавлять отек мозга и нейрональный апоптоз за счёт снижения экспрессии апоптотических белков [148]. Изучено ингибирование вогонозидом липополисахарид-индуцированной стимуляции Toll-подобного рецептора 4 (TLR4). Согласно данным Chen Y. et al. [146], нейропротекторный потенциал данного соединения реализуется через модуляцию внутриклеточных сигнальных путей. В частности, отмечается стимуляция митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) на фоне угнетения фосфорилирования JNK. Параллельное воздействие на p38 и киназы ERK приводит к супрессии

экспрессии проапоптотических факторов. В конечном итоге это препятствует дегенерации нейронов, уменьшает выраженность отека и обеспечивает сохранность нервной ткани.

Результаты, представленные в литературных источниках, свидетельствуют о способности изоскутеллареина ингибировать накопление сорбитола, образующегося при инкубации эритроцитов с высокими концентрациями глюкозы, имитирующими гипергликемические состояния [160]. Имеются сведения о противовоспалительной и антиоксидантной активности двух ацилированных глюкозидов изоскутеллареина [237]. Отмечается подавление воспалительных реакций в ишемизированной мозговой ткани, снижение образования NO, IL-1 β и TNF- α под воздействием флавоноидов *SBG*, что демонстрирует их антиоксидантную активность [246].

Корректирующее действие, в большей степени анксиолитическое и нейропротективное экстракта *SBG*, при патологическом действии СцС доказано путем сравнения с результатами, полученными для групп, получавших ЛП сравнения (темгиколурил и пирацетам+циннаризин). Получены соразмерные данные в сравнении с темгиколурилом и более выраженное нейропротективное и противотревожное действие по отношению к сочетанию пирацетам+циннаризин в условиях стресса.

Учитывая, что тревога представляет собой естественный адаптивный механизм, сопряженный с вегетативной и нейроэндокринной активацией, психомоторным возбуждением и специфическими поведенческими реакциями, обоснованной является необходимость изучения возможности медикаментозной коррекции состояний, вызванных действием стрессовых факторов.

Следующим этапом работы явилось изучение влияния экстракта *SBG* на психофизиологические параметры лабораторных животных в тестах – ПЗХ, ВП, ОтП, ТСК, ПКЛ и УРПИ (рисунок 7.4). При изучении *SBG* мы исходили из того, что формирование СцС инициирует специфические адаптивные механизмы поведения.

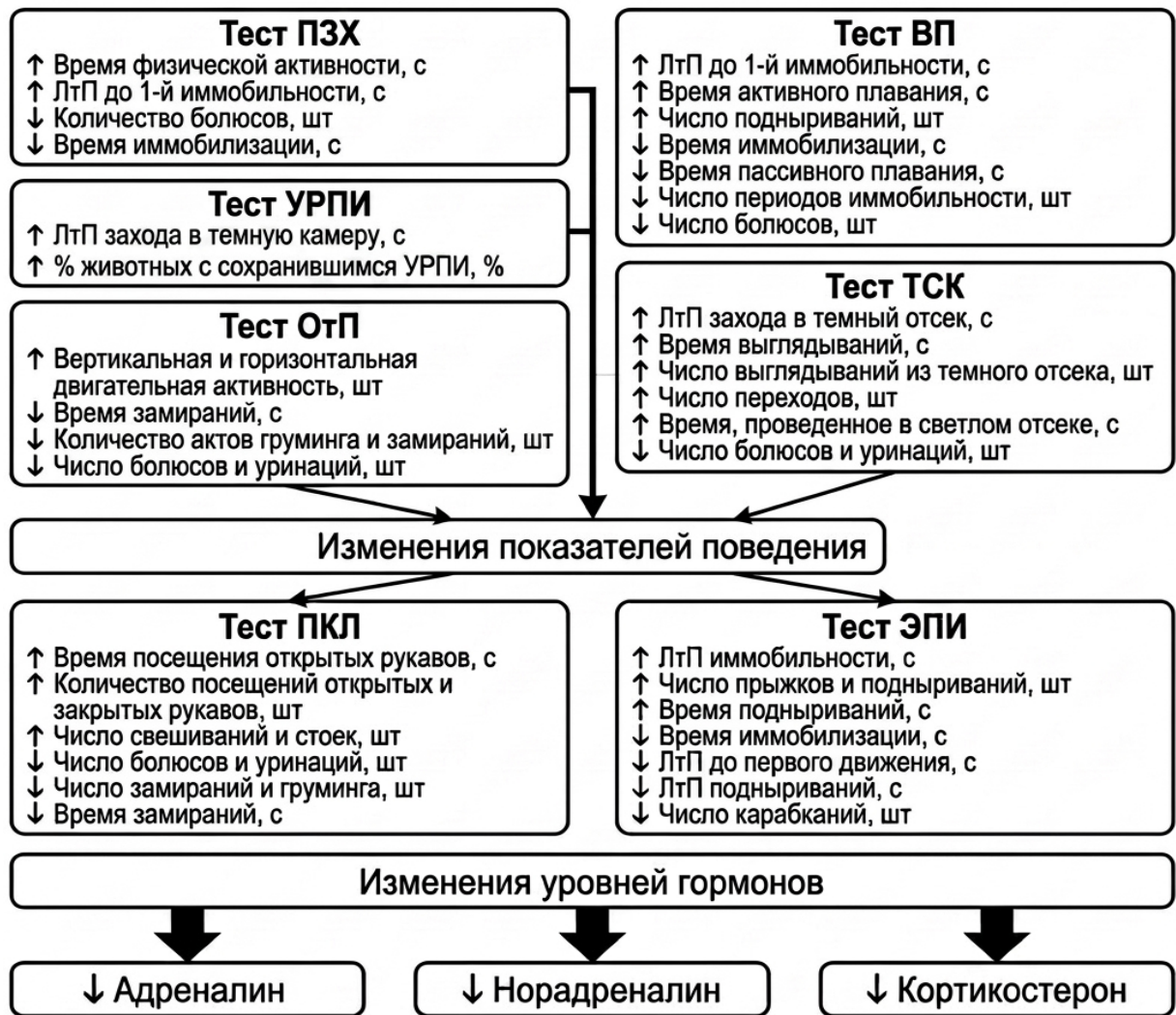


Рисунок 7.4 – Динамика изменения показателей поведения и биохимических маркеров при действии экстракта *SBG* при отсутствии СдС

Примечание – ↑ – увеличение значения показателя; ↓ – снижение значения показателя

Исключение прямой агрессии в экспериментальных группах позволило зафиксировать характерные изменения в биохимических маркерах и этологических актах при воздействии фитозекстракта. Возможность установления нарушения мотивационных механизмов мозга в тестах ПЗХ, ВП и ЭПИ, а также природы возникновения безусловной тревоги – в ОтП, ПКЛ и ТСК позволила изучить динамику изменения поведения и показателей, характеризующих функциональное состояние гормональной системы, под воздействием экстракта *SBG* [27, 41]. Показано, что влияние растительного экстракта выражалось в подавлении признаков поведения

отчаяния и тревожности, защитно-оборонительных поведенческих реакций, стимулировании двигательной и ориентировочно-исследовательской активности, росте процента животных с сохранившимся «памятным» следом и снижении уровней катехоламинов и кортикостерона.

Изменение поведенческих показателей под влиянием экстракта *SBG* при формировании межсамцовых конфронтаций у особей групп стресс-агрессоров и стресс-жертв, в течение 21 дня, сравнительно с соразмерными значениями, полученными для контрольной группы (рисунок 7.5), позволило предположить проявление *SBG* корригирующего действия.

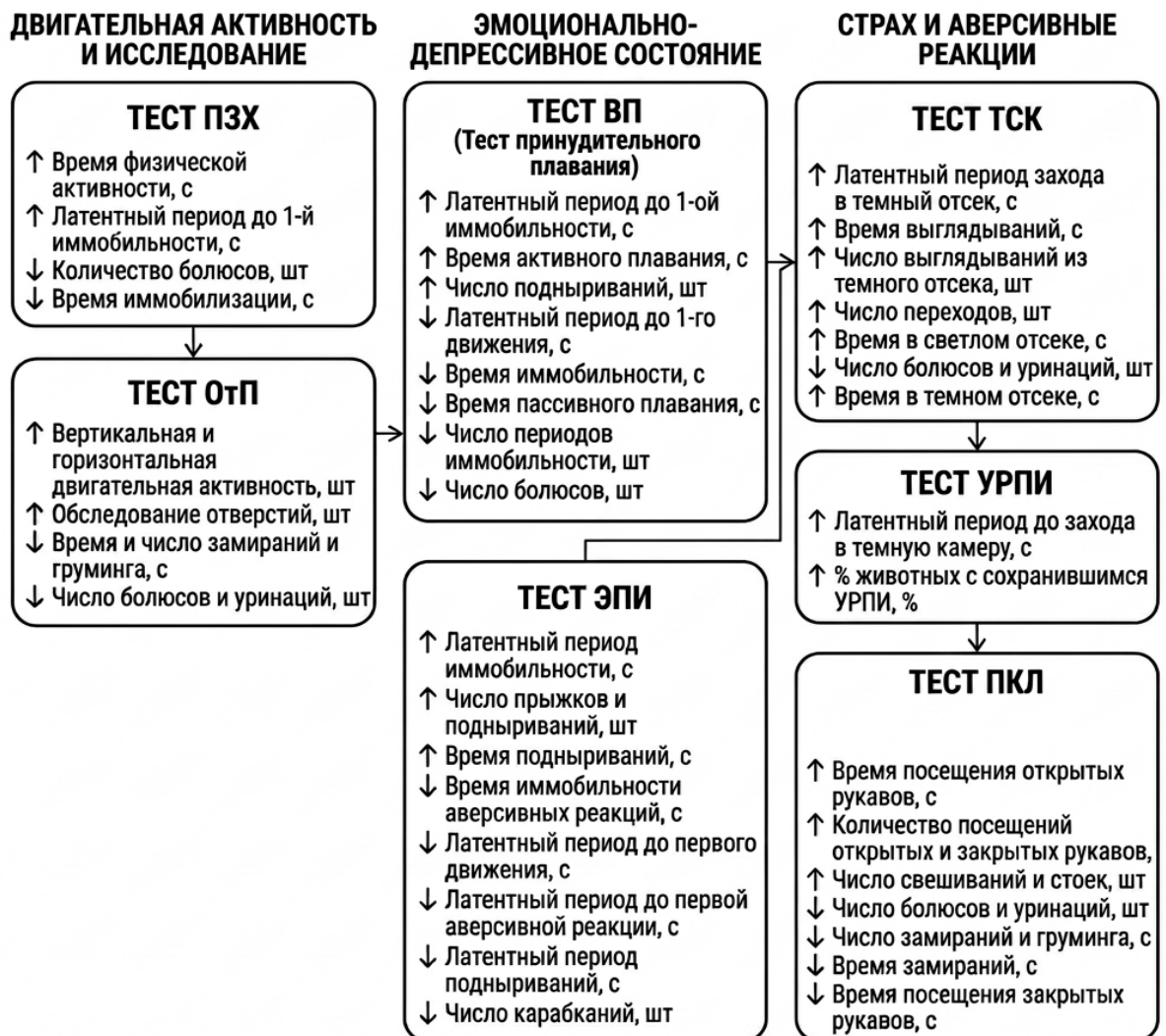


Рисунок 7.5 – Изменения показателей поведения в условиях СцС у особей групп, получавших экстракт *SBG*

Примечание – ↑ – увеличение значения показателя; ↓ – снижение значения показателя

Выраженное подавление защитно-оборонительных реакций, снижение гиперактивной нейроэндокринной реакции на стресс и увеличение процента животных с сохранившимся «памятным» следом свидетельствовало о нормализации работы ГГНС и балансовой перестройке кортикальных и лимбических сетей. Снижение уровня возбуждения в лимбической системе и усиление связей между амигдалой, префронтальной корой и поясной зоной коры, уменьшение импульсивной тревоги и отчаянных мотивационных паттернов, перераспределяющих поведенческие изменения в сторону более адекватной двигательной активности, определило действие экстракта *SBG* как модулятора нейрохимических балансов и функциональных связей в кортиколимбической системе. Продемонстрировано устойчивое снижение тревожно-депрессивной поведенческой активности и одновременное усиление адаптивной активности, которое согласуется с концепцией нормализации функциональных связей между структурами лимбической системы и префронтальной корой и их влияния на поведенческие стратегии взаимодействия с окружающей средой.

Определено, что темгиколурил действует на лимбико-ретикулярные структуры и основные нейромедиаторные системы, особенно ГАМК, холинергическую, серотонинергическую и адренергическую, что способствует их балансировке и интеграции. Описано усиление серотонинергической передачи через потенциал предшественника 5-НТР – триптофана и повышение его содержания в стволе мозга при воздействии малых и средних доз вещества. Показано, что прямой миметический эффект на ГАМК-рецепторы и на М-холинорецепторы сопровождается анксиолитическим действием, при этом препарат не оказывает периферического адреноблокирующего влияния. Клеточные эффекты включают антигипоксические, антиоксидантные и мембраностабилизирующие действия, улучшение энергообеспечения клетки, обмена глюкозы и тканевого дыхания [3]. Отличие от классических анксиолитиков состоит в сочетании системных нейромедиаторных эффектов

и клеточных механизмов без выраженной гиперстимуляции. Отмечается способность препарата снижать тревожность и раздражительность без провоцирования возникновения эйфории [97].

Доказано, что комбинированное сочетание пирацетама и циннаризина вызывает выраженное антигипоксическое, ноотропное и сосудорасширяющее действие. Компоненты взаимно усиливают снижение сосудистого сопротивления мозговой ткани и способствуют увеличению мозгового кровотока [28]. Пирацетам опосредует митохондриальные и метаболические эффекты в головном мозге за счет повышения энергетического и белкового обмена, ускорения глюкозной утилизации клетками и повышения их устойчивости к гипоксии; улучшает межнейронную передачу в ЦНС и регионарный кровоток в ишемизированных зонах. Циннаризин является селективным блокатором медленных кальциевых каналов и антагонистом гистаминовых H₁-рецепторов. Он подавляет поступление кальция в клетки и снижает его содержание в депо плазмолеммы, уменьшая тонус гладкомышечной ткани артериол и их реакцию на биогенные сосудосуживающие вещества (катехоламины, ангиотензин, вазопрессин). Обладая сосудорасширяющим эффектом, преимущественно на мозговые сосуды, он усиливает антигипоксическое действие пирацетама, не оказывая существенного влияния на артериальное давление. Описано проявление циннаризином умеренной антигистаминной активности, снижение раздражимости и понижение тонуса симпатической нервной системы, повышение эластичности мембран эритроцитов, их деформационной способности и снижение вязкости крови под его воздействием [33].

Сравнение данных собственных исследований с результатами, полученными для ЛП сравнения – темгиколурила, позволило установить, что экстракт *SBG*, вероятно, действует через умеренное влияние на мозговую нейромедиаторную систему и клеточные процессы, снижая возбудимость нейронов и оказывая антиоксидантную поддержку, уменьшая стрессовую

нагрузку на ткани и улучшая энергопользование клетки. Вероятно, механизм его действия включает модуляцию серотонинергической передачи (через предшественников и содержание 5-НТР) и усиление регуляторов клеточной энергетики, с минимальной выраженной гиперстимуляцией и без значимой зависимости от периферических рецепторов, что в сумме приводит к анксиолитическому эффекту и улучшению адаптивных механизмов в условиях СцС.

Сравнительно с данными комбинированного средства пирацетам+циннаризин экстракт *SBG* без моделирования СцС оказывает соразмерное влияние. Однако, формирование межсамцовых конфронтаций в течение 21 дня показало снижение нейропротективного и ноотропного действия комбинации пирацетам+циннаризин, тогда как у групп экстракта *SBG* не наблюдалось указанной динамики. Возможно, это связано с анксиолитическим действием экстракта *SBG*, что позволяет реализовать и нейропротективное действие на организм.

Подводя итог, можно констатировать, что комплекс флавоноидных соединений экстракта *SBG* инициирует системные изменения (рисунок 7.6). В условиях экспериментального стресса данная группа веществ способствует редукции симптомов отчаяния и анксиозности, стимулируя при этом поисковую активность и повышая общую подвижность особей. Усиленная активность двигательных и исследовательских функций сопровождается снижением стресс-реакций и ростом сохранности «памятного» следа, в то время как стрессовая активация ГГНС вызывает повышение кортикостерона, адреналина и норадреналина, что затрагивает метаболические и биохимические параметры. Обоснованным является возрастание общего окислительного и нитрозативного стресса, что сказывается на показателях *BilT* и печеночных ферментов (*ALT*, *ACT*, *ЩФ*), а также на уровнях мочевины, креатинина, мочевой кислоты, ПВК, ФА и глюкозы, возникающего в ответ на воздействие стрессовых факторов, сопряженное с

ускорением гликолиза и изменением характера протекания энергетического обмена.

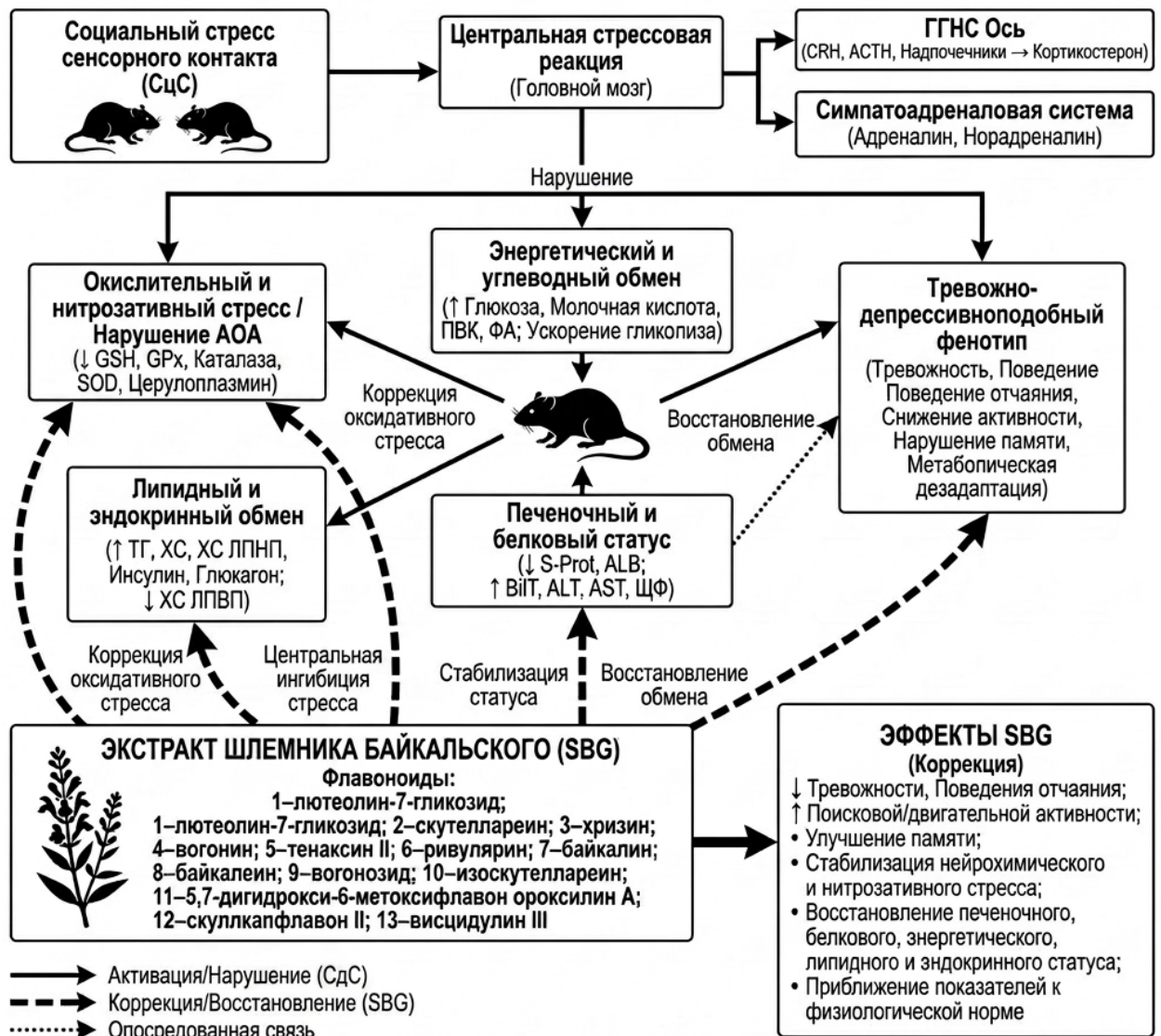


Рисунок 7.6 – Корректирующие эффекты экстракта корней *SBG* в условиях СцС (на основании результатов собственных исследований)

Примечание – ↑ – увеличение значения показателя; ↓ – снижение значения показателя

Анализ данных литературных источников показал усиление активности эндогенных антиоксидантных ферментов (каталаза и СОД) по сигнальному пути Nrf2/HO-1 под воздействием байкалина и байкалеина *SBG* [122, 203]. Сравнение собственных результатов и полученных исследователями показало их сходство. Показано увеличение плазменной концентрации GSH,

являющегося донором электронов для нейтрализации свободных радикалов и участвующего в восстановлении SH-групп ферментов и других белков при их окислении, вследствие активации путей выработки антиоксидантной защиты и снижения потребности тканей в нём, под воздействием *SBG* [76].

Повышение уровня лактата, церулоплазмينا, ТГ и ХС, а также инсулина и глюкагона, свидетельствует об адаптивной перестройке эндокринной регуляции и липидного обмена под воздействием стресса. Возрастание уровня каталазы, СОД, восстановленного GSH и GPx, как компонентов антиоксидантной защиты, демонстрирует компенсацию возрастающего окислительного повреждения при снижении общего белкового статуса вместе с ALB и другими параметрами ОМБ, что указывает на дестабилизацию белкового баланса и метаболическую адаптацию организма. Выявленная нормализация изученных показателей под действием экстракта *SBG* до величин контроля доказывает его высокую эффективность в снижении интенсивности стресс-реакций, стабилизации биохимического профиля и регуляции поведения.

Логическим продолжением анализа данных результатов является их экстраполяция на клиническую практику, где воспроизводимость выявленных эффектов у человека представляется высоковероятной. Подобная преемственность механизмов адаптации обоснована филогенетической гомологией стресс-реализующих систем и фундаментальной универсальностью путей карбонилирования белков у млекопитающих. Выявленные свойства *SBG* перспективны для создания нейропротекторов и анксиолитиков, необходимых при разработке новых протоколов коррекции психоэмоциональной дестабилизации. Последующие исследования целесообразно направить на верификацию механизмов действия и синергизма активных компонентов с целью повышения эффективности и безопасности терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования установлено, что хронический СдС оказывает системное воздействие на центральные и периферические механизмы регуляции поведения, нейроэндокринного гомеостаза и обмена веществ. Продолжительная социальная конфронтация истощает адаптационные резервы и приводит к формированию устойчивых ТДР, сопровождающихся гормональной дисрегуляцией, метаболической перестройкой и декомпенсацией антиоксидантной защиты. Полученные результаты позволили определить физиологические закономерности развития данных нарушений и экспериментально обосновать возможность их коррекции экстрактом *SBG*.

Хронический СдС вызывал выраженную трансформацию психофизиологического статуса животных: угнетение локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности, увеличение латентности реакций, фрагментарность поведенческих паттернов, усиление тревожности, эмоционального напряжения и депрессивноподобных проявлений. Выявленные изменения свидетельствуют о снижении поведенческой пластичности и способности организма формировать адекватный ответ на повторяющееся стрессовое воздействие. Психоэмоциональные расстройства сочетались с когнитивным дефицитом, проявлявшимся нарушением формирования и воспроизведения «памятного» следа в тесте условной реакции пассивного избегания. Сокращение ЛтП захода в аверсивный отсек и уменьшение доли животных с сохраненной памятной реакцией указывали на расстройство обучения и памяти. Таким образом, социальная конфронтация формировала сочетанное аффективно-когнитивное нарушение.

Характер ответа зависел от этологической стратегии животных. У субмиссивных особей преобладали депрессивноподобные реакции, снижение двигательной и исследовательской активности, когнитивный дефицит, гиперсимпатикотония и истощение антиоксидантного резерва. У

агрессивных животных локомоторная активность сохранялась в большей степени, а повышение активности каталазы и содержания GSH отражало более эффективную мобилизацию антиоксидантной защиты. Однако это не исключало дезадаптации, поскольку сопровождалось стойким нейроэндокринным напряжением.

Ведущим звеном стресс-индуцированной патологии являлась дезорганизация ГГНС и симпатoadреналовой системы, сопровождавшаяся гиперсимпатикотонией и напряжением глюкокортикоидной регуляции, особенно выраженными у субмиссивных животных. Нейроэндокринная дисфункция сопровождалась перестройкой углеводного, липидного и белкового обмена. Активация гликогенолиза и липолиза первоначально обеспечивала мобилизацию энергетических ресурсов, но при длительном воздействии приобретала дезадаптивный характер. Гипергликемия, интенсификация липидного обмена и изменения содержания азотистых метаболитов отражали нарушение согласованности катаболических и анаболических процессов. Изменения функциональных показателей печени и мочевыделительной системы подтверждали системный характер последствий стресса.

Существенным компонентом нарушений являлось истощение антиоксидантной защиты, проявлявшееся снижением активности СОД, каталазы, содержания GSH и GPx. Наиболее выраженный антиоксидантный дефицит отмечался у субмиссивных животных. Формирование окислительного стресса способствовало повреждению клеточных мембран и нарушению рецепторных, ферментативных и транспортных процессов, поддерживая нейрогуморальную дисрегуляцию. Применение экстракта *SBG* в дозе 100 мг/кг/сут обеспечивало комплексную коррекцию выявленных нарушений. На фоне его введения повышалась скорость двигательных реакций, сокращалась латентность исследовательского поведения, восстанавливалась последовательность поведенческих актов, уменьшались тревожные и депрессивноподобные проявления. Психомодулирующее

действие наблюдалось у животных с различным социальным статусом и отражало восстановление поведенческой пластичности.

Нейропротективное действие *SBG* подтверждалось улучшением когнитивных показателей, увеличением латентности захода в аверсивный отсек и доли животных с сохраненным «памятным» следом. Экстракт снижал концентрации катехоламинов и кортикостерона, ограничивая гиперактивацию стресс-реализующих систем. Нормализация нейроэндокринного профиля сопровождалась коррекцией углеводного, липидного и белкового обмена, стабилизацией содержания азотистых метаболитов и функциональных показателей печени и мочевыделительной системы. Восстановление активности антиоксидантных ферментов и уровня глутатиона подтверждало способность *SBG* ограничивать окислительное повреждение.

Темгиколурил сохранял анксиолитическую активность при социальной конфронтации, тогда как комбинация пирацетама и циннаризина была эффективна преимущественно вне стресса и не поддерживала антиоксидантный резерв. Экстракт *SBG* обладал сопоставимым анксиолитическим действием, но превосходил ноотроп по широте эффектов в условиях СцС. Фитохимический анализ выявил флавоноиды, максимум которых установлен в подземных органах растений 3-4-го года вегетации. Оптимальным способом получения стандартизированного экстракта признана водно-спиртовая мацерация.

Таким образом, хронический СцС вызывает системную дезадаптацию, характер которой зависит от этологической стратегии особи. Экстракт *SBG* восстанавливает поведенческие и когнитивные функции, нейроэндокринный и метаболический баланс, антиоксидантную защиту, что обосновывает его дальнейшее доклиническое изучение как стресс-протекторного средства.

ВЫВОДЫ

1. Хронический СцС у животных с разными этологическими стратегиями вызывает активацию симпатoadреналовой и ГГНС, проявляющуюся повышением уровней адреналина, норадреналина и кортикостерона. У «жертв» нейроэндокринные сдвиги выражены сильнее, чем у «агрессоров»: содержание адреналина возрастает в 6,1 раза против 3,7 раза, норадреналина – в 2,0 раза против 1,6 раза, кортикостерона – в 1,9 раза против 1,5 раза соответственно. Данные изменения сопровождаются гипергликемией, сдвигами уровней пирувата и фруктозамина, что отражает нарушение углеводного обмена. Экстракт *SBG* в дозе 100 мг/кг/сут снижает выраженность гиперсимпатикотонии и дисрегуляции ГГНС, ограничивая стресс-индуцированные нейроэндокринные и метаболические нарушения.

2. При хроническом СцС формируются психофизиологические и когнитивные нарушения, включающие угнетение локомоторной и исследовательской активности, повышение тревожности, депрессивноподобное поведение и деформацию «памятного» следа в тесте УРПИ. Наиболее выраженная дезадаптация характерна для субмиссивных особей, у которых преобладают депрессивные проявления и когнитивный дефицит. Экстракт *SBG* оказывает психомодулирующее и нейропротективное действие: стабилизирует поведение, снижает тревожно-депрессивные признаки, способствует сохранению локомоции и исследовательской активности, увеличивает латентный период захода в аверсивный отсек и поддерживает сохранность памяти. По анксиолитическому эффекту экстракт *SBG* сопоставим с темгиколурилом, а по ряду когнитивных показателей превосходит комбинацию пирацетама с циннаризином.

3. СцС сопровождается системной метаболической и прооксидантной декомпенсацией, проявляющейся нарушениями углеводного, липидного и белкового обмена, изменением функционального состояния гепатобилиарной и выделительной систем, а также ослаблением антиоксидантной защиты.

Снижение активности СОД, каталазы и уровня восстановленного глутатиона указывает на развитие оксидативного стресса, наиболее выраженного у субмиссивных животных. У «агрессоров» в большей степени сохраняются локомоторная активность и антиоксидантный резерв, что подтверждает зависимость стресс-ответа от этологической стратегии. Экстракт *SBG* корректирует обменные нарушения, стабилизирует антиоксидантный статус и способствует поддержанию функций печени и мочевыделительной системы.

4. Фитохимический анализ сырья и экстракта *SBG*, заготовленного в Астраханской области, выявил наличие комплекса флавоноидов, максимальное содержание которых установлено в корнях растений 3-4-го года вегетации. Оптимальным способом получения экстракта определена мацерация с использованием водно-спиртового растворителя, обеспечивающая высокий выход флавоноидного комплекса. Совокупность полученных данных подтверждает стресс-протекторный потенциал экстракта *SBG* как перспективного фитосредства, способного корректировать психоэмоциональные, нейроэндокринные, метаболические и оксидативные нарушения, развивающиеся при хронической социальной дезадаптации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Зафиксированные стресс-лимитирующие и нейропсихотропные эффекты исследуемого извлечения *SBG* в модели хронического стресса закладывают теоретический фундамент для конструирования оригинальных анксиолитиков и антидепрессантов. Результаты работы доказывают эффективность использования растительных компонентов для стабилизации психических функций в условиях затяжного психогенного воздействия. Выявленные закономерности корригирующего влияния *SBG* на психофизиологические механизмы формирования аффективных расстройств рекомендуется использовать при проектировании комплексных программ фармакологической поддержки лиц, находящихся в условиях социальной дезадаптации и хронического психоэмоционального напряжения.

Экстракт *SBG* представляет высокую научно-практическую значимость как база для создания фитопрепаратов, сочетающих в себе стресспротекторную активность с выраженными антиоксидантными и нейрохимическими модулирующими эффектами. Полученные данные о механизмах устранения нейроиммунофизиологических сдвигов под действием исследуемого экстракта целесообразно внедрить в учебный процесс профильных кафедр медицинских и фармацевтических ВУЗов при изучении курсов фармакологии и превентивной медицины, а также использовать в качестве методологической основы для дальнейших изысканий в области поиска средств коррекции ТДР.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АФК – активные формы кислорода	СдС – социальный стресс
БАВ – биологически активные вещества	ТГ – триглицериды
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека	ТДР – тревожно-депрессивные расстройства
ВП – вынужденное плавание	ТСК – темно-светлая камера
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография	УРПИ – условный рефлекс пассивного избегания
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота	ФА – фруктозамин
ГГНС – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система	ХС – холестерин
ГР – глюкокортикоидный рецептор	ЦНС – центральная нервная система
ЛП – лекарственный препарат	ЩФ – щелочная фосфатаза
ЛПВП – липопротеины высокой плотности	ЭПИ – экстраполяционное избавление
ЛПНП – липопротеины низкой плотности	5-HTP – серотонин
ЛР – лекарственное растение	ALB – альбумин
ЛтП – латентный период	ALT – аланинаминотрансфераза
МК – мочева кислота	AST – аспартатаминотрансфераза
НАД – никотинамидадениндинуклеотид	BDNF – нейротрофический фактор головного мозга
НАДН – никотинамид-адениндинуклеотид	BiI – билирубин общий
ОП - оптическая плотность	GPx – глутатионпероксидаза
ОтП – открытое поле	GSH – восстановленный глутатион
МР – минералокортикоидный рецептор	IL – интерлейкин
ОФС – общая фармакопейная статья	NK-1 – нейрокининовый рецептор типа 1
ПВК – пировиноградная кислота	SBG – Шлемник байкальский (<i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi)
ПЗХ – подвешивание за хвост	S-Prot – общий белок
ПКЛ – приподнятый крестообразный лабиринт	t – температура
СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Trp – триптофангидроксилаза
СОД – супероксиддисмутаза	VEGF – фактор роста эндотелия сосудов
СФМ – спектрофотометрия	

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова, Е. В. Влияние экстракта шлемника байкальского на процессы регенерации кроветворения в условиях химиотерапии: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.25 и 14.00.14 «Фармакология, клиническая фармакология» и «Онкология» / Е. В. Абрамова. Т., 1992. – 21 с.
2. Абрашова, Т. В. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных: справочник / Т. В. Абрашова, Я. А. Гущин, М. А. Ковалева [и др.] ; под ред. В. Г. Макарова, М. Н. Макаровой. – Санкт-Петербург: Изд-во «ЛЕМА», 2013. – 116 с.
3. Александрова, Э. Г. Темгиколурил проявляет противосудорожную активность на экспериментальных моделях первично-генерализованной эпилепсии / Э. Г. Александрова, Т. Р. Абакумова, А. Р. Мишин [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2025. – №. 2. – С. 3-8.
4. Андрияжанова, Э. А. Влияние центральных β -адренергических рецепторов на высвобождение кортикостерона во время стресса у мышей / Э. А. Андрияжанова, С. Т. Вотьяк // Российский физиологический журнал им. ИМ Сеченова. – 2019. – Т. 105. – №. 8. – С. 1013-1020.
5. Анохин, П. К. Системогенез как общая закономерность развития мозга / П. К. Анохин // Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина. – 1975. – С. 273-306.
6. Арзамасцев, Е. В. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия лекарственных средств / Е. В. Арзамасцев, И. В. Березовская, О. Л. Верстакова [и др.] // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств; под ред. А. Н. Миронова. – М. : Гриф и Ко., 2012. – С. 13-24.
7. Аронов, П. В. Возможности применения эффективной противотревожной терапии в практике врача-невролога / П. В. Аронов, Г. Н. Бельская, Д. И. Черепяхин // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18. – №. 12. – С. 44-50.

8. Ахмедова, Д. Б. Изменения белкового спектра сыворотки крови при моделировании почечного стресса у лабораторных животных / Д. Б. Ахмедова // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 1999. – С. 52.
9. Батоцыренова, Э. Т. Мембраностабилизирующая и антиоксидантная активность сухого экстракта *Astragalus membranaceus* / Э. Т. Батоцыренова, А. А. Торопова, Л. М. Танхаева [и др.] // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. – 2012. – №. 12. – С. 15-18.
10. Бахшалиева, А. Я. Особенности развития депрессивного состояния у крыс с различным индивидуально-типологическим поведенческим статусом / А. Я. Бахшалиева // Нейрофизиология. – 2010. – Т. 42. – №. 2. – С. 153-161.
11. Белинская, Д. А. Интегративная роль альбумина: эволюционные, биохимические и патофизиологические аспекты / Д. А. Белинская, П. А. Воронина, Н. В. Гончаров // Российский физиологический журнал им. ИМ Сеченова. – 2021. – Т. 107. – №. 12. – С. 1455-1489.
12. Бондаренко, Н. А. Изучение возможности формирования целенаправленного поведения у крыс с "одной пробы" в тесте "Экстраполяционное избавление" / Н. А. Бондаренко // Эволюционная и сравнительная психология в России: традиции и перспективы. – 2013. – С. 122.
13. Бонь, Е. И. Характеристика медиаторов и модуляторов, их биологическая роль в функционировании нервной системы / Е. И. Бонь // Вестник Новгородского государственного университета. – 2021. – № 1(122). – С. 6-14.
14. Бохан, Н. А. Окислительный стресс и его коррекция у больных алкогольной зависимостью: итоги исследований в НИИ психического здоровья Томского НИМЦ / Н. А. Бохан, В. Д. Прокопьева, С. А. Иванова [и др.] // Вопросы наркологии. – 2018. – №. 3. – С. 27-59.

15. Бочарова, О. А. Дофаминергическая система: стресс, депрессия, рак (часть 1) / О. А. Бочарова, Е. В. Бочаров, В. Г. Кучеряну [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 6-14.
16. Буданцев А. Л. Биологическая активность *Hypericum perforatum* L.(*Hypericaceae*): обзор / А. Л. Буданцев, В. А. Приходько, И. В. Варганова [и др.] // Фармация и фармакология. – 2021. – Т. 9. – №. 1. – С. 17-31.
17. Бурсуков, А. В. Действие препарата лития цитрата на метаболизм у цыплят при стрессе / А. В. Бурсуков // Успехи соврем. естествознания. – 2004. – №. 7-С. – С. 85-86.
18. Бухашеева, Т. Г. *Sutellaria baicalensis* Georgi перспективное лекарственное растение / Т. Г. Бухашеева // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. – 2008. – №. 12. – С. 53-59.
19. Воробьева, О. В. Влияние эндотелиального воспаления на депрессию у пациентов с церебральной микроангиопатией: проспективное исследование / О. В. Воробьева, А. А. Пилипович, В. В. Фатеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14, № 1. – С. 32-37.
20. Гафаров, В. В. Ассоциации депрессии с генами-кандидатами, связанными с атеросклероз-зависимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, среди лиц 25–64 лет / В. В. Гафаров, Е. А. Громова, В. Н. Максимов [и др.] // Атеросклероз. – 2025. – Т. 21. – №. 3. – С. 309-319.
21. Городецкая, И.В. Тиреоидный статус и состояние антиоксидантной системы крыс при стрессе / И. В. Городецкая, О. В. Евдокимова // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2014. – №. 4. – С. 65-71.
22. Горьков, В. А. Фитотерапия умеренных депрессий препаратами зверобоя (аналитический обзор) / В. А. Горьков, В. А. Раюшкин, И. В. Олейчик [и др.] // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2000. – Т. 2, № 6. – С. 184-187.

23. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV издание / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва : Минздрав России, 2023. – URL: <https://femb.ru/record/pharmacopea15> (дата обращения: 16.08.2025). – Режим доступа: для зарегистрир. пользователей ФЭМБ. – Текст : электронный.
24. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – URL: <https://grls.minzdrav.gov.ru> (дата обращения: 29.08.2025).
25. Григорова, О. В. Современные представления о патогенетической терапии тревожных расстройств / О. В. Григорова, Р. В. Ахапкин, Ю. А. Александровский // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 10. – С. 111-120.
26. Григорьян, Г. А. Память и депрессии / Григорьян Г. А. // Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова. – 2006. – Т. 56. – №. 4. – С. 556-570.
27. Григорьян, Г. А. Стресс-реактивность и стресс-устойчивость в патогенезе депрессивных расстройств: роль эпигенетических механизмов / Г. А. Григорьян, Н. В. Гуляева // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2015. – Т. 65, № 1. – С. 19.
28. Громова, О. А. Сравнительный хемореактомный анализ синергизма молекул винпоцетина, пирацетама и циннаризина / О. А. Громова, И. Ю. Торшин // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2021. – Т. 121. – №. 12. – С. 69-76.
29. Громова, О. А. Системный анализ антистрессорных, нормотимических и снотворных эффектов экстрактов пассифлоры, стандартизированных по лютеолин-7-глюкозиду / О. А. Громова, И. Ю. Торшин // Профилактическая медицина. – 2025 – Т.28 – №.3 – С. 112–121.
30. Гусякова, О. А. Определение глюкозы в биологических жидкостях: учеб.-метод. пособие / О. А. Гусякова, И. Ф. Сидорова, О. А. Кизирова; под ред.

- Ф. Н. Гильмияровой. – Самара: Самарский государственный медицинский университет, 2007. – 30 с.
31. Гуцол, Л. О. Стресс (общий адаптационный синдром) / Л. О. Гуцол, Е. В. Гузовская, С. Н. Серебренникова [и др.] // Байкальский медицинский журнал. – 2022. – Т. 1. – №. 1. – С. 70-80.
 32. Дадаев, Х. А. Валериана лекарственная / Х. А. Дадаев, Д. Х. Акилов, М. К. Тогаев // Биология и интегративная медицина. – 2021. – № 1(48). – С. 233-249.
 33. Дадашева, М. Н. Возможности применения ноотропных препаратов у пациентов с недементными сосудистыми когнитивными нарушениями / М. Н. Дадашева, Р. В. Горенков, В. А. Круглов [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14. – №. 2. – С. 49-55.
 34. Данилов, Д. С. Антидепрессанты - селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина: 40-летняя история / Д. С. Данилов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 66-74.
 35. Данилов, Д. С. Антидепрессанты - ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина: взгляд через призму 30-летней истории / Д. С. Данилов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 4-12.
 36. Дерхо, М. А. Влияние металлотиоксикоза и вибрационного стресса на состояние углеводного обмена в организме мышечной / М. А. Дерхо, Т. И. Середа // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2015. – №. 6 (56). – С. 255-258.
 37. Дубинина, Е. Е. Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии. Часть 1 / Е. Е. Дубинина, Л. В. Щедрина, Г. Э. Мазо // Успехи физиологических наук. – 2018. – Т. 49, № 1. – С. 28-49.
 38. Дубровина, Н. И. Угашение и амнезия у агрессивных и субмиссивных мышечной с разными сроками агонистических взаимодействий / Н. И.

- Дубровина, Л. В. Лоскутова // Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова. – 2003. – Т. 53. – №. 5. – С. 591-594.
39. 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 др.] // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 4-28.
 40. Иноземцев, А. Н. Методические приемы стрессогенных воздействий для исследования ноотропных влияний на обучение и память / А. Н. Иноземцев, Л. Л. Прагина // Вестн. Моск. ун-та. Сер. – 1992. – Т. 16. – С. 23-31.
 41. Каде, А. Х. Современные методы оценки уровня тревожности грызунов в поведенческих тестах, основанных на моделях без предварительного обусловливания / А. Х. Каде, С. В. Кравченко, А. И. Трофименко [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25. – №. 6. – С. 171-176.
 42. Калинин, В. В. Скрининг расстройств тревожно-депрессивного спектра: клинические и методологические аспекты / В. В. Калинин, И. В. Дамулин, А. А. Земляная [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. – 2025. – Т. 35. – №. 1. – С. 62-75.
 43. Калитин, К. Ю. Подходы к изучению каппа-опиоидных лигандов на моделях нейровоспаления / К. Ю. Калитин, А. А. Спасов, О. Ю. Муха // Фармация и фармакология. – 2023. – Т. 11, № 1. – С. 4-18.
 44. Капля, О. А. Механизмы влияния экстракта шлемника байкальского на состояние системы естественной цитотоксичности при опухолевом росте: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.14 «Онкология» / О. А. Капля. – Т., 2004. – 27 с.
 45. Кароматов, И. Д. Имбирь при лечении и профилактике нервных и психических заболеваний–(обзор литературы) / И. Д. Кароматов, Н. А. Жалилов // Биология и интегративная медицина. – 2019. – №. 1 (29). – С. 142-150.

46. Кароматов, И. Д. Пищевое и лечебное значение растения хмель обыкновенный / И. Д. Кароматов, Ш. Т. Атамурадова // Биология и интегративная медицина. – 2018. – № 1(18). – С. 187-212.
47. Кидун, К. А. Изменение биохимических показателей сыворотки крови у крыс линии Вистар, перенесших хронический стресс / К.А. Кидун, А.Н. Литвиненко, Т.С. Угольник [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – №. 4 (62). – С. 62-67.
48. Королюк, М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // Лабораторное дело. – 1988. – №. 1. – С. 16-19.
49. Кост, Н. В. Нейропептиды в регуляции тревоги / Н. В. Кост, В. К. Мешавкин, А. А. Зозуля // Психиатрия. – 2010. – № 4(46). – С. 64-75.
50. Котова, О. В. Современные методы диагностики и лечения тревожных и депрессивных расстройств / О. В. Котова, А. А. Беляев, Е. С. Акарачкова // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – Т. 5, № 10. – С. 648-653.
51. Кудаета, И. В. Методы оценки оксидативного статуса в лабораторной практике / И. В. Кудаета, Л. Б. Маснавиетта // Медицинский алфавит. – 2015. – Т. 1. – №. 2. – С. 14-18.
52. Кулешова, О. Н. Коррекция α -токоферолом свободнорадикального дисбаланса крови и поведения пренатально стрессированных крыс / О. Н. Кулешова, Д. Л. Теплый, Д. Д. Теплый // Журнал медико-биологических исследований. – 2021. – Т. 9. – №. 1. – С. 25-34.
53. Кушнерова, Н. Ф. Влияние стресса на состояние липидного и углеводного обмена печени, профилактика / Н. Ф. Кушнерова, В. Г. Спрыгин, С. Е. Фоменко [и др.] // Гигиена и санитария. – 2005. – №. 5. – С. 17.
54. Кушнир, Е. А. Оценка степени тяжести процедур, проводимых на лабораторных животных. Теоретические и прикладные аспекты / Е. А. Кушнир, М. В. Белопольская, В. С. Попов [и др.] // Лабораторные животные для научных исследований. – 2022. – №. 4. – С. 57-71.

55. Леонова, Г. Н. Ингибирующая активность флавоноидов байкальского шлемника в отношении вируса клещевого энцефалита / Г. Н. Леонова, А. Л. Шутикова, В. А. Лубова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – Т. 168, № 11. – С. 611-614.
56. Маняхин, А. Ю. Динамика содержания флавоноидов в сырье шлемника байкальского / А. Ю. Маняхин, П. С. Колбин // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2013. – № 2(52). – С. 60-61.
57. Маркель, А. Л. Влияние стресса в раннем онтогенезе на циркадный ритм кортикостероидной функции у крыс / А. Л. Маркель, Э. М. Казин, С. Б. Лурье [и др.] // Онтогенез. – 1981. – Т. 12. – №. 3. – С. 257-265.
58. Медведев, В. Э. Терапия тревожных расстройств не психотропными средствами в амбулаторной практике / В. Э. Медведев // Справочник поликлинического врача. – 2007. – № 12. – С. 50-53.
59. Милюков, В. Е. Роль надпочечников в механизмах стрессорного влияния на патогенез развития осложнений при острой тонкокишечной непроходимости (обзор) / В. Е. Милюков, А. В. Богданов // Новости хирургии. – 2018. – Т. 26. – №. 3. – С. 366-375.
60. Мурталиева, В. Х. "Социальный" стресс-релевантная модель тревожно-депрессивного состояния животных / В. Х. Мурталиева, А. Л. Ясенявская, М. А. Самотруева // Современные вопросы биомедицины. – 2022. – Т. 6. – №. 4 (21). – С. 76-83.
61. Мурталиева, В. Х. Влияние экстракта *Astragalus physodes* L. На интенсивность окислительно-восстановительных процессов в гипоталамической области белых крыс на модели "социального" стресса / В. Х. Мурталиева, М. У. Сергалиева, А. А. Цибизова [и др.] // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. – 2022. – Т. 8, № 3. – С. 148-157.
62. Мурталиева, В. Х. Влияние экстракта Астрагала вздутого (*Astragalus physodes*) на поведенческие реакции животных в условиях «социального» стресса / В. Х. Мурталиева, А. А. Цибизова, М. У. Сергалиева [и др.] //

- Сибирский научный медицинский журнал. – 2022. – Т. 42. – №. 3. – С. 52-57.
63. Мурталиева, В. Х. Изучение влияния экстракта *Astragalus physodes* L. на психоэмоциональное состояние животных в условиях "социального" стресса / В. Х. Мурталиева, А. А. Цибизова, М. У. Сергалиева [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2022. – № 3. – С. 40-46.
 64. Муруев, Б. А. Противотревожное действие комплексного растительного средства "Центафит" / Б. А. Муруев, Л. Н. Шантанова, А. А. Торопова [и др.]. // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2019. – № 2(24). – С. 40-45.
 65. Налимова, Н. В. Содержание биологически активных веществ в *Hypericum perforatum* L. И фармакотерапевтическое действие препаратов на его основе (обзор) / Н. В. Налимова, Н. Б. Ефейкина // Acta Medica Eurasica. – 2019. – № 3. – С. 24-36.
 66. Намсараева, Г. Т. Применение экстракта шлемника байкальского в качестве гериатрического средства для лечения больных с дисциркуляторной энцефалопатией / Г. Т. Намсараева, Е. М. Баханова // Традиционная медицина. – 2003. – № 1(1). – С. 25-26.
 67. Некрасов, М. С. Анализ стрессопротективных свойств прогестерона на животной модели посттравматического стрессового расстройства / М. С. Некрасов, С. С. Пюрвеев, А. С. Некрасова [и др.] // Медицинский Альянс. – 2024. – Т. 12. – №. 2.
 68. Немец, В. В. Влияние кратковременного и длительного неконтролируемого стресса на животных доминантного и субординантного социального статуса с различным типом стрессорной реакции / В. В. Немец, В. И. Шмурак, В. Е. Соболев [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2019. – Т. 105, № 5. – С. 608-618.
 69. Никонов, В. В. Проблемы недифференцированной терапии у больных с синдромом острой церебральной недостаточности (аналитический обзор).

- Часть 1 / В. В. Никонов, С. В. Курсов, И. З. Яковцов [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2016. – №. 1 (72). – С. 30-38.
70. Орлова, А. А. Использование подходов метаболомики в анализе лекарственных растений и фитопрепаратов (обзор) / А. А. Орлова, Й. Стругар, О. Ю. Штарк [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – Т. 10. – №. 1. – С. 97-105.
 71. Павлов, В. М. Изучение стресс-протекторных свойств пептида АРНСЗ в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» на мышах ICR / В. М. Павлов, А. Ю. Федотова // Биомедицина. – 2024. – Т. 20. – №. 3Е. – С. 202-205.
 72. Павлова, И. В. Влияние социальной изоляции и обогащенной среды на тревожно-депрессивное поведение крыс в норме и после раннего провоспалительного стресса / И. В. Павлова, Н. Д. Брошевицкая, М. И. Зайченко [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова. – 2021. – Т. 71. – №. 5. – С. 690-709.
 73. Першина, О. В. Психотропные свойства препаратов из надземной части шлемника байкальского (экспериментальное исследование): автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.25 «Фармакология, клиническая фармакология» / О. В. Першина. – Т, 1994. – 23 с.
 74. Пешехонова, С. А. Роль SP в головном мозге: влияние на механизмы стресса и устойчивость к стрессовым факторам / С. А. Пешехонова, А. С. Гламаздина, И. А. Ильина // Биология и интегративная медицина. – 2025. – Т. 2. – С. 42-52.
 75. Платонкина, Т. В. Генетические исследования депрессивных расстройств: обзор литературы / Т. В. Платонкина, Л. В. Боговин, Д. Е. Наумов [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 68. – С. 96-106.
 76. Потапова, А. А. Нефро- и гепатопротекторное действие сухого экстракта из шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi) и его водорастворимой формы при сочетанных поражениях печени и почек.

- дис. на соискание учен. степени канд. фарм. наук: спец. 14.03.06 «Фармакология, клиническая фармакология» / А. А. Потапова. – В, 2016. – 27 с.
77. Пшенникова, М. Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / М. Г. Пшенникова // Патологическая физиология. – 2001. – № 2. – С. 26-30.
 78. Розанов, В. А. Периферические биологические факторы и биомаркеры суицида / В. А. Розанов // Суицидология. – 2018. – Т. 9, № 1(30). – С. 3-22.
 79. Савина, Е. А. Оценка эффективности психофармакотерапевтической коррекции препаратом, обладающим анксиолитическим действием, у пациентов с пародонтитом и дентопатией / Е. А. Савина, Ю. А. Кобзева, М. А. Асланян [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 15, № 2. – С. 256-260.
 80. Сайфутдинов, Р. Р. Влияние шлемника байкальского на энергетический метаболизм головного мозга крыс при гипоксии: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.25 «Фармакология» / Р. Р. Сайфутдинов. – Т., 1997. – 23 с.
 81. Самадов, Б. Ш. Фармакологические свойства и химический состав лекарственного растительного сырья «*Momordica charantia* L»/ Б. Ш. Самадов, Ф. С. Жалилова, Ф. С. Жалилов [и др.] // Новый день в медицине. – 2020. – № 1(29). – С. 379-381.
 82. Сапольски, Р. Биология добра и зла: Как наука объясняет наши поступки / Роберт Сапольски; пер. с англ. И. Сосфоновой [и др.]. – Москва: Альпина нон-фикшн, 2023. – 766 с.
 83. Сапольски, Р. Кто мы такие? Гены, наше тело, общество / Роберт Сапольски; пер. с англ. А. В. Степановой. – Москва: Альпина нон-фикшн, 2023. – 504 с.
 84. Сахаутдинова, Г.М. Применение фитопрепаратов при тревожно-депрессивных состояниях в сочетании с соматической патологией / Г. М.

- Сахаутдинова, Р. Ю. Балгазина, Р. Р. Нагаева // Практическая фитотерапия. – 2018. – № 1. – С. 20-26.
85. Селье, Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье; пер. с англ. В. И. Кандрора, А. А. Рогова. – Москва: Медгиз, 1960. – 253 с.
 86. Сергалиева, М. У. Изучение влияния экстракта травы Астрагала лисьего на психоэмоциональное поведение белых крыс в условиях информационного стресса / М. У. Сергалиева, Д. Р. Чернова // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12. – №. 4. – С. 50-56.
 87. Сирота, Т. В. Использование нитросинего тетразолия в реакции автоокисления адреналина для определения активности супероксиддисмутазы / Т. В. Сирота // Биомедицинская химия. – 2013. – Т. 59. – №. 4. – С. 399-410.
 88. Соколова, М. Л. Метрологическая характеристика методики определения восстановленного глутатиона методом спектрофотометрии / М. Л. Соколова // Современные научные исследования и разработки. – 2017. – №. 4. – С. 487-489.
 89. Соловьева, А. Г. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления / А. Г. Соловьева, В. Л. Кузнецова, С. П. Перетягин [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2016. – № 1(53). – С. 228-233.
 90. Степаничев, М. Ю. Эффекты хронического комбинированного стресса: изменения поведения крыс с разной реакцией на новизну / М. Ю. Степаничев, А. О. Тишкина, М. Р. Новикова [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2016. – Т. 66. – №. 5. – С. 611-625.
 91. Судаков, К. В. Иммунные звенья системной организации поведения / К. В. Судаков, Е. А. Иванова, Е. В. Коплик // Успехи физиологических наук. – 2011. – Т. 42. – №. 3. – С. 81-96.
 92. Сухорукова, Е. Г. Катехоламинергические нейроны головного мозга млекопитающих и нейромеланин / Е. Г. Сухорукова, О. С. Алексеева, Д.

- Э. Коржевский // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2014. – Т. 50, № 5. – С. 336-342.
93. Табеева, Г. Р. Место растительных природных препаратов при лечении депрессии: эффективность и безопасность / Г. Р. Табеева, Ю. Э. Азимова // Consilium Medicum. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 129-133.
 94. Тарасов, С. С. Содержание продуктов окислительной модификации белков в плазме крови беременных и лактирующих самок кролика европейского (*Oryctolagus cuniculus*) / С. С. Тарасов, А. С. Корягин // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Биология и экология. – 2017. – №. 2. – С. 103-110.
 95. Татаринова, Н. К. Противотревожное действие экстракта из корней *Rhaponticum uniflorum* / Н. К. Татаринова, Я. Г. Разуваева, Л. Н. Шантанова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2015. – №2 (102). – С. 92-94.
 96. Терещенко, И. В. Тиреоидные гормоны и расстройства настроения - тревожность, депрессия (обзор литературы) / И. В. Терещенко // РМЖ. – 2024. – № 2. – С. 10-14.
 97. Титаренко, Ю. Б. Влияние уровня тревожности на результаты терапии алопеции у женщин / Ю. Б. Титаренко, М. В. Халдина // Consilium medicum. – 2025. – Т. 27. – №. 6. – С. 348-351.
 98. Ткачев, В. Н. Терапия нарушений гемостаза у женщин с угрозой спонтанного аборта с использованием экстракта шлемника байкальского: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук.: спец. 14.00.01 и 14.00.25 «Акушерство и гинекология» и «Фармакология» / В. Н. Ткачев. – Т., 1998. – 23 с.
 99. Ткачева, М. А. Роль аргинин-вазопрессина в регуляции активности нейронов циркадианных часов супрахиазматического ядра гипоталамуса / М. А. Ткачева, Е. М. Инюшкина, С. Д. Карян [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2018. – № 1. – С. 145-158.

100. Тюльтяева, Л. А. Социальный стресс как фактор риска возникновения заболеваний органов пищеварения у населения разного возраста / Л. А. Тюльтяева, Т. П. Денисова, Т. Е. Липатова // Журнал социологии и социальной антропологии. – 2015. – Т. 18, № 1. – С. 139-145.
101. Узбеков, М. Г. Уровень мозгового нейротрофического фактора снижен в сыворотке крови больных меланхолической депрессией / М. Г. Узбеков, С. Н. Шихов, В. В. Крюков [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2024. – № 3 (124). – С. 12-18.
102. Уранова, В. В. Определение содержания флавоноидов в растительном сырье Шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis*), произрастающего на территории Астраханской области / В. В. Уранова, Н. А. Ломтева, М. А. Кайсарова // Тенденции развития науки и образования. – 2021. – № 69-1. – С. 101-104.
103. Уранова, В. В. Определение содержания остаточных пестицидов в растительном сырье *Scutellaria baicalensis* и *Scutellaria galericulata* / В. В. Уранова, Д. Х. Отхонова, М. М. Церенова [и др.] // Вода: химия и экология. – 2024. – № 4. – С. 22-28.
104. Уранова, В. В. Изучение влияния экстракта *Scutellaria baicalensis* на уровень потребления сахарозы в условиях «социального» стресса / В. В. Уранова, Н. А. Ломтева // Вестник Донецкого национального университета. Серия А: Естественные науки. – 2025. – № 2. – С. 126-133.
105. Уранова, В. В. Изучение влияния экстракта корней *Scutellaria baicalensis* на пространственную «референс» память в условиях моделирования «социального» стресса / В. В. Уранова, Н. А. Ломтева // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. – 2025. – Т. 11, № 2. – С. 247-264.
106. Уранова, В. В. Оценка острой токсичности экстракта *Scutellaria baicalensis* Georgi / В. В. Уранова, Н. А. Ломтева // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2026. – №29(5). – С. 46-52.

107. Ушакова, В. М. Экспериментальные модели депрессивного состояния / В. М. Ушакова, А. В. Горлова, Е. А. Зубков [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова. – 2019. – Т. 69. – №. 2. – С. 230-247.
108. Ушакова, В. М. Молекулярно-биологические аспекты депрессивных состояний: современный взгляд на проблему / В. М. Ушакова, А. Ю. Морозова, А. М. Резник [и др.] // Молекулярная биология. – 2020. – Т. 54, № 5. – С. 725-749.
109. Харлап, С. Ю. Изменение активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы в крови и почках цыплят в ходе развития стресс-реакции / С. Ю. Харлап, М. А. Дерхо, Т. И. Середа // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2015. – №. 5 (55). – С. 102-105.
110. Чирикова, Н. К. Фармакогностическое исследование надземной части шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi): автореф. дис. на соискание учен. степени канд. фарм. наук: спец. 15.00.02 «Фармацевтическая химия, фармакогнозия» / Н. К. Чирикова. – У., 2007. – 22 с.
111. Чирикова, Н. К. Определение количественного содержания флавоноидов в надземной части шлемника байкальского (*Scutellaria Baicalensis* Georgi) / Н. К. Чирикова, Д. Н. Оленников, Л. М. Танхаева // Химия растительного сырья. – 2009. – №. 4. – С. 99-105.
112. Шабанов, П. Д. Моноамины и подкрепление: становление и созревание системы в онтогенезе / П. Д. Шабанов, А. П. Елисеева, В. П. Павленко [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 12-51.
113. Якимова, Н. Л. Дофамин-зависимое нарушение поведения белых крыс с интоксикацией сулемой в тесте экстраполяционного избавления / Н. Л. Якимова, Л. М. Соседова // Acta Biomedica Scientifica. – 2013. – №. 1 (89). – С. 130-133.

114. Ясенявская, А. Л. "Социальный" стресс как модель оценки эффективности новых стресс-протекторов / А. Л. Ясенявская, В. Х. Мурталиева // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 23-35.
115. Ясенявская, А. Л. Влияние нейропептидов на психоэмоциональное состояние в условиях «социального» стресса / А. Л. Ясенявская, М. А. Савотруева, А. А. Цибизова [и др.] // Человек и его здоровье. – 2020. – №. 3. – С. 37-45.
116. Ясенявская, А. Л. Нейропептидная коррекция стресс-индуцированной депрессии: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук: спец. 3.3.6 «Фармакология, клиническая фармакология» / А. Л. Ясенявская. – В., 2024. – 46 с.
117. Яценко, К. А. Гептапептид семакс ослабляет последствия непредсказуемого хронического стресса у крыс / К. А. Яценко, Н. Ю. Глазова, Л. С. Иноземцева [и др.] // Доклады академии наук. – Федеральное государственное бюджетное учреждение" Российская академия наук" – 2013. – Т. 453. – №. 5. – С. 581-581.
118. Yao, L. Байкалин ингибирует рост трансплантированной опухоли рака пищевода в мышцах путём подавления экспрессии киназы PAK4 / L. Yao, X. Sun, J. Liu [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2022. – Т. 174. – № 10. – С. 489-492.
119. Abdualmjid, R. J. Hepatotoxic botanicals-an evidence-based systematic review / R. J. Abdualmjid, C. Sergi // Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences. – 2013. – Vol. 16. – №. 3. – P. 376-404.
120. Abellana-Pérez, K. BDNF Val66Met gene polymorphism modulates brain activity following rTMS-induced memory impairment / K. Abellana-Pérez, P. Martin-Trias, C. Cassé-Perrot [et al.] // Scientific reports. – 2022. – Vol. 12. – №. 1. – P. 176.
121. Adams, J. D. Plasma glutathione and glutathione disulfide in the rat: regulation and response to oxidative stress / J. D. Adams, B. H. Lauterburg, J. R. Mitchell

- // The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. – 1983. – Vol. 227. – №. 3. – P. 749-754.
122. Ahmadi, A. Protective and therapeutic effects of *Scutellaria baicalensis* and its main active ingredients baicalin and baicalein against natural toxicities and physical hazards: a review of mechanisms / A. Ahmadi, Z. Mortazavi, S. Mehri [et al.] // DARU Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2022. – Vol. 30. – №. 2. – P. 351-366.
 123. Akif, A. The Microbiota-Gut-Brain Axis in the Pathophysiology of Major Depressive Disorder: A Mechanistic Review / A. Akif, M. R. Islam // Comprehensive Physiology. – 2026. – Vol. 16. – №. 1. – P. e70100.
 124. Angelucci, F. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models / F. Angelucci, S. Brene, A. A. Mathe // Molecular psychiatry. – 2005. – Vol. 10. – №. 4. – P. 345-352.
 125. Ashok, A. Antioxidant therapy in oxidative stress-induced neurodegenerative diseases: Role of nanoparticle-based drug delivery systems in clinical translation / A. Ashok, S. S. Andrabi, S. Mansoor [et al.] // Antioxidants. – 2022. – Vol. 11. – №. 2. – P. 408.
 126. Assouguem, A. Innovative approaches in the extraction, identification, and application of secondary metabolites from plants / A. Assouguem, S. Annemer, K. Mohammed [et al.] // Phyton. – 2025. – Vol. 94. – №. 6. – P. 1631.
 127. Balkrishna, A. From tradition to evidence: exploring the neurochemical basis of medicinal plants in anxiety therapy / A. Balkrishna, U. Agarwal, D. Arya [et al.] // The World Journal of Biological Psychiatry. – 2025. – Vol. 26. – №. 8. – P. 371-408.
 128. Bao, M. Research progress on pharmacological effects and new dosage forms of baicalin / M. Bao, Y. Ma, M. Liang [et al.] // Veterinary Medicine and Science. – 2022. – Vol. 8. – №. 6. – P. 2773-2784.
 129. Bartels, H. Automated determination of serum bilirubin / H. Bartels, M. Böhmer // Zeitschrift für klinische Chemie und klinische Biochemie. – 1971. – Vol. 9. – №. 2. – P. 133-135.

130. Beauchaine, T. P. Anhedonia in Depression: Mechanisms, Assessment, and Therapeutics / T. P. Beauchaine, D. N. Klein, E. Knapton // *Neurobiology of Depression*. – Academic Press, 2019. – P. 31-41.
131. Blanchard, D. C. Visible burrow system as a model of chronic social stress: behavioral and neuroendocrine correlates / D. C. Blanchard, R. L. Spencer, S. M. Weiss [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 1995. – Vol. 20. – №. 2. – P. 117-134.
132. Blanchard, R. J. Animal models of social stress: effects on behavior and brain neurochemical systems / R. J. Blanchard, C. R. McKittrick, D. C. Blanchard // *Physiology & behavior*. – 2001. – Vol. 73. – №. 3. – P. 261-271.
133. Bocchio-Chiavetto, L. 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms and response to rTMS treatment in drug resistant depression / L. Bocchio-Chiavetto, C. Miniussi, R. Zanardini [et al.] // *Neuroscience letters*. – 2008. – Vol. 437. – №. 2. – P. 130-134.
134. Boyko, N. N. Study of baicalin hydrolysis kinetics in the process of its extraction from *Scutellaria baicalensis* Georgi roots / N. N. Boyko, D. I. Pisarev, E. T. Zhilyakova [et al.] // *Фармация и фармакология*. – 2019. – Т. 7. – №. 3 (eng). – P. 129-137.
135. Brown, E. Evaluation of the anxiolytic effects of chrysin, a *Passiflora incarnata* extract, in the laboratory rat / E. Brown, N. S. Hurd, S. McCall [et al.] // *AANA journal*. – 2007. – Vol. 75. – №. 5.
136. Brown, E. S. Amygdala volume in patients receiving chronic corticosteroid therapy / E. S. Brown, D. J. Woolston, A. B. Frol // *Biological Psychiatry*. – 2008. – Vol. 63. – №. 7. – P. 705-709.
137. Bucolo, G. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes / G. Bucolo, H. David // *Clinical chemistry*. – 1973. – Vol. 19. – №. 5. – P. 476-482.
138. Buttgereit, F. Design and development of glucocorticoid receptor modulators / F. Buttgereit, C. Elling, F. Jakob // *Trends in pharmacological sciences*. – 2025.

139. Buwalda, B. Long-lasting deficient dexamethasone suppression of hypothalamic-pituitary-adrenocortical activation following peripheral CRF challenge in socially defeated rats / B. Buwalda, de S. F. Boer, E. D. Schmidt [et al.] // *Journal of neuroendocrinology*. – 1999. – Vol. 11. – №. 7. – P. 513-520.
140. Buwalda, B. Behavioral and physiological responses to stress are affected by high-fat feeding in male rats / B. Buwalda, W. A. Blom, J. M. Koolhaas [et al.] // *Physiology & behavior*. – 2001. – Vol. 73. – №. 3. – P. 371-377.
141. Buwalda, B. Long-term effects of social stress on brain and behavior: a focus on hippocampal functioning / B. Buwalda, M.H.P. Kole, A.H. Veenema [et al.] // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2005. – Vol. 29. – №. 1. – P. 83-97.
142. Caldwell, H. K. Social context, stress, neuropsychiatric disorders, and the vasopressin 1b receptor / H. K. Caldwell, E. A. Aulino, K. M. Rodriguez [et al.] // *Frontiers in neuroscience*. – 2017. – Vol. 11. – P. 567.
143. Carnevali, L. The contagion of social defeat stress: Insights from rodent studies / L. Carnevali, N. Montano, E. Tobaldini [et al.] // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2020. – Vol. 111. – P. 12-18.
144. Chaouloff, F. Social stress models in depression research: what do they tell us? / F. Chaouloff // *Cell and tissue research*. – 2013. – Vol. 354. – №. 1. – P. 179-190.
145. Chen, M. H. Effects of treatment refractoriness and brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism on antidepressant response to low-dose ketamine infusion / M. H. Chen, W. C. Lin, S. J. Tsai [et al.] // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. – 2021. – Vol. 271. – №. 7. – P. 1267-1274.
146. Chen, Y. Wogonoside inhibits lipopolysaccharide-induced angiogenesis in vitro and in vivo via toll-like receptor 4 signal transduction / Y. Chen, N. Lu, Y. Ling [et al.] // *Toxicology*. – 2009. – Vol. 259. – №. 1-2. – P. 10-17.

147. Cheng, C. M. Predictive roles of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism on antidepressant efficacy of different forms of prefrontal brain stimulation monotherapy: a randomized, double-blind, sham-controlled study / C. M. Cheng, C. J. Hong, H. C. Lin [et al.] // Journal of affective disorders. – 2022. – Vol. 297. – P. 353-359.
148. Cheng, Y. Treatment of brain edema by wogonoside is associated with inhibition of neuronal apoptosis and SIRT1 activation in rats / Y. Cheng, S. Li, Y. Liu [et al.] // Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. – 2020. – Vol. 26. – P. e921250-1.
149. Chuang, J. C. Chronic social defeat stress disrupts regulation of lipid synthesis [S] / J. C. Chuang, H. Cui, B. L. Mason [et al.] // Journal of lipid research. – 2010. – Vol. 51. – №. 6. – P. 1344-1353.
150. Chung, H. F. Effect of nitroblue tetrazolium concentration on the fructosamine assay for quantifying glycated protein / H. F. Chung, H. Lees, S. I. Gutman // Clinical chemistry. – 1988. – Vol. 34. – №. 10. – P. 2106-2111.
151. Correia, A. S. Highlighting immune system and stress in major depressive disorder, Parkinson's, and Alzheimer's diseases, with a connection with serotonin / A. S. Correia, A. Cardoso, N. Vale // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22. – №. 16. – P. 8525.
152. Cui, M. Y. Two types of O-methyltransferase are involved in biosynthesis of anticancer methoxylated 4'-deoxyflavones in *Scutellaria baicalensis* Georgi / M. Y. Cui, A. R. Lu, J. X. Li [et al.] // Plant Biotechnology Journal. – 2022. – Vol. 20. – №. 1. – P. 129-142.
153. Dai, C. Chronic stress boosts systemic inflammation and compromises antiviral innate immunity in *Carassius gibel* / C. Dai, J. Zheng, L. Qi [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2023. – Vol. 14. – P. 1105156.
154. Dang, Z. The medicinal plant pair *Bupleurum chinense*-*Scutellaria baicalensis*—metabolomics and metallomics analysis in a model for alcoholic liver injury / Z. Dang, Q. Li, S. Sun [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2019. – Vol. 10. – P. 254.

155. De Boer, S. F. Daily variations in plasma noradrenaline, adrenaline and corticosterone concentrations in rats / S. F. de Boer, J. van der Gugten // *Physiology & behavior*. – 1987. – Vol. 40. – №. 3. – P. 323-328.
156. de Groot, J. Long-term effects of social stress on antiviral immunity in pigs / J. de Groot, M.A.W. Ruis, J.W. Scholten [et al.] // *Physiology & Behavior*. – 2001. – Vol. 73. – №. 1-2. – P. 145-158.
157. Della Porta, M. Effects of *Withania somnifera* on cortisol levels in stressed human subjects: a systematic review / M. Della Porta, J. A. Maier, R. Cazzola // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15. – №. 24. – P. 5015.
158. Díaz-Juárez, J. A. Rat Liver Enzyme Release Depends on Blood Flow-Bearing Physical Forces Acting in Endothelium Glycocalyx rather than on Liver Damage / J. A. Díaz-Juárez, R. Hernández-Muñoz [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2017. – Vol. 2017. – №. 1. – P. 1360565.
159. Dumas, B. T. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green / B. T. Dumas, W. A. Watson, H. G. Biggs // *Clinica chimica acta*. – 1971. – Vol. 31. – №. 1. – P. 87-96.
160. Drugan, R. C. Analysis of the importance of controllable versus uncontrollable stress on subsequent behavioral and physiological functioning / R. C. Drugan, A. S. Basile, J. H. Ha [et al.] // *Brain Research Protocols*. – 1997. – Vol. 2. – №. 1. – P. 69-74.
161. Durgam, M. K. Isoscutellarein from *Bixa orellana* Leaves Uncompetitively Inhibits Recombinant Human Aldose Reductase and Prevents Sorbitol Accumulation and Lens Opacity / M. K. Durgam, V. L. Bodiga, P. K. Vemuri [et al.] // *Current Enzyme Inhibition*. – 2023. – Vol. 19. – №. 3. – P. 179-187.
162. Dziecioł, M. The effect of the extraction conditions on the antioxidant activity and bioactive compounds content in ethanolic extracts of *Scutellaria baicalensis* root / M. Dziecioł, K. Wala, A. Wróblewska [et al.] // *Molecules*. – 2024. – Vol. 29. – №. 17. – P. 4153.

163. El Amine, K. M. Geroprotective activity of trans-cinnamic acid isolated from the Baikal skullcap (*Scutellaria baicalensis*) / K.M. El Amine // Техника и технология пищевых производств. – 2022. – Vol. 52. – №. 3. – P. 582-591.
164. Elgart, S. Determination of Lactic Acid in Blood / S. Elgart, J.S. Harris // Industrial & Engineering Chemistry Analytical Edition. – 1940. – Vol. 12. – №. 12. – P. 758-762.
165. Fedorova, A. M. Study of the molecular and spatial structure of trans-cinnamic acid isolated from the hairy root culture of *Scutellaria baicalensis* / A. M. Fedorova, I. S. Milentyeva, L. K. Asyakina [et al.] // bioRxiv. – 2025. – P. 2025.03. 09.642299.
166. Fernandez, N. J. Alkaline phosphatase: beyond the liver / N. J. Fernandez, B. A. Kidney // Veterinary clinical pathology. – 2007. – Vol. 36. – №. 3. – C. 223-233.
167. Filatova, E. V. Major depression: one brain, one disease, one set of intertwined processes / E. V. Filatova, M. I. Shadrina, P. A. Slominsky // Cells. – 2021. – Vol. 10. – №. 6. – P. 1283.
168. Finnell, J. E. Physical versus psychological social stress in male rats reveals distinct cardiovascular, inflammatory and behavioral consequences / J. E. Finnell, C. M. Lombard, A. R. Padi [et al.] // PLoS one. – 2017. – Vol. 12. – №. 2. – P. e0172868.
169. Flier, J. S. Receptors, antireceptor antibodies and mechanisms of insulin resistance / J. S. Flier, C. R. Kahn, J. Roth // New England Journal of Medicine. – 1979. – Vol. 300. – №. 8. – P. 413-419.
170. Friedemann, T. E. Pyruvic acid: iii. The level of pyruvic and lactic acids, and the lactic-pyruvic ratio, in the blood of human subjects. The effect of food, light muscular activity, and anoxia at high altitude / T. E. Friedemann, G. E. Haugen, T. C. Kmiecik // Journal of Biological Chemistry. – 1945. – Vol. 157. – №. 2. – P. 673-689.

171. Ganguly, R. Herbal Medicine: History, Contemporary Use and the Future / R. Ganguly, P. Ingty, S. K. Yadav [et al.] // Herbs for Disease Prevention and Treatment. – Bentham Science Publishers, 2024. – P. 148-173.
172. Gella, F. J. A simple procedure for the routine determination of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase with pyridoxal phosphate / F. J. Gella, T. Olivella, M. C. Pastor [et al.] // Clinica chimica acta. – 1985. – Vol. 153. – №. 3. – P. 241-247.
173. Gera, A. Oroxylin A: Nature's arsenal against liver fibrosis, cancer, and inflammatory diseases / A. Gera, L. Yadav, C. R. Patil [et al.] // Health Sciences Review. – 2024. – Vol. 10. – P. 100143.
174. Germán-Ponciano, L. J. Differential effects of acute and chronic treatment with the flavonoid chrysin on anxiety-like behavior and Fos immunoreactivity in the lateral septal nucleus in rats / L. J. Germán-Ponciano, A. Puga-Olguin, M. De Jesus Roviroso-Hernandez [et al.] // Acta Pharmaceutica. – 2020. – Vol. 70. – №. 3. – P. 387-397.
175. Gharari, Z. Potential therapeutic effects and bioavailability of wogonin, the flavone of Baikal skullcap / Z. Gharari, K. Bagheri, M. Khodaeiaminjan [et al.] // J Nutri Med Diet Care. – 2019. – Vol. 5. – №. 039.
176. Giannini, A. Neuroendocrine changes during menopausal transition / A. Giannini, M. Caretto, A.R. Genazzani [et al.] // Endocrines. – 2021. – Vol. 2. – №. 4. – P. 405-416.
177. Gorlova, A. V. The Induction of a Depression-Like State by Chronic Exposure to Ultrasound in Rats Is Accompanied by a Reduction in Gene Expression of GABAA-Receptor Subunits in the Brain / A. V. Gorlova, D. A. Pavlov, V. M. Ushakova [et al.] // Neurochemical Journal. – 2020. – Vol. 14. – №. 1. – P. 49-54.
178. Han, A. Anversion of low heavy metal content in Soil-Scutellaria baicalensis systems using optimized spectral indices and LSSVM / A. Han, X. Uranghai, L. Mei [et al.] // International Journal of Applied Earth Observation and Geoinformation. – 2026. – Vol. 146. – P. 105084.

179. Hemati Allamdarloo, G. Job Burnout in Public and Special School Teachers / G. Hemati Allamdarloo, S. Moradi // *Clinical Psychology and Special Education*. – 2021. – Vol. 10, №. 2. – P. 63-75.
180. Herpfer, I. Substance P receptor antagonists in psychiatry: rationale for development and therapeutic potential / I. Herpfer, K. Lieb // *CNS drugs*. – 2005. – Vol. 19. – №. 4. – P. 275-293.
181. Hohls, J. K. Anxiety, depression and quality of life—a systematic review of evidence from longitudinal observational studies / J. K. Hohls, H. H. König, E. Quirke [et al.] // *International journal of environmental research and public health*. – 2021. – Vol. 18. – №. 22. – P. 12022.
182. Huynh, D. L. Potential therapeutic and pharmacological effects of Wogonin: an updated review / D. L. Huynh, T. H. Ngau, N. H. Nguyen [et al.] // *Molecular Biology Reports*. – 2020. – Vol. 47. – №. 12. – P. 9779-9789.
183. Imani, M. Trends and insights in health anxiety studies (2000–2025): a bibliometric analysis / M. Imani, M.J. Shabani, M. Pirmoradi [et al.] // *Journal of Public Health*. – 2025. – P. 1-16.
184. Ji, Q. Searching for safe-haven assets during the COVID-19 pandemic / Q. Ji, D. Zhang, Y. Zhao // *International Review of Financial Analysis*. – 2020. – Vol. 71. – P. 101526.
185. Johnson, B. Drive, instinct, reflex – Applications to treatment of anxiety, depressive and addictive disorders / B. Johnson, D. Brand, E. Zimmerman [et al.] // *Frontiers in Psychology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 870415.
186. Kalia, M. Neurobiological basis of depression: an update / M. Kalia // *Metabolism*. – 2005. – Vol. 54. – №. 5. – P. 24-27.
187. Kamli, H. Sclareol exerts synergistic antidepressant effects with quercetin and caffeine, possibly suppressing GABAergic transmission in chicks / H. Kamli, A. Shaikh, M.H. Bappi [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2023. – Vol. 168. – P. 115768.
188. Kautto, M. Serotonin transporter (5-HTTLPR) and norepinephrine transporter (NET) gene polymorphisms: susceptibility and treatment response of

- electroconvulsive therapy in treatment resistant depression / M. Kautto, O. Kampman, N. Mononen [et al.] // *Neuroscience letters*. – 2015. – Vol. 590. – P. 116-120.
189. Kendler, K.S. Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the “kindling” hypothesis / K. S. Kendler, L. M. Thornton, C. O. Gardner // *American Journal of Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157. – №. 8. – P. 1243-1251.
 190. Koolhaas, J. M. Social stress models in rodents: Towards enhanced validity / J. M. Koolhaas, S. F. de Boer, B. Buwalda [et al.] // *Neurobiology of stress*. – 2017. – Vol. 6. – P. 104-112.
 191. Króliczewska, B. Effects of a skullcap root supplement on haematology, serum parameters and antioxidant enzymes in rabbits on a high-cholesterol diet / B. Króliczewska, D. Miśta, W. Zawadzki [et al.] // *Journal of animal physiology and animal nutrition*. – 2011. – Vol. 95. – №. 1. – P. 114-124.
 192. Kudryavtseva, N. N. A sensory contact model for the study of aggressive and submissive behavior in male mice / N. N. Kudryavtseva // *Aggressive behavior*. – 1991. – T. 17. – №. 5. – C. 285-291.
 193. Kudryavtseva, N. N. Development of mixed anxiety/depression-like state as a consequence of chronic anxiety: Review of experimental data / N. N. Kudryavtseva // *Neuroscience of Social Stress*. – 2021. – P. 125-152.
 194. Lai, J. Review on the pharmacological effects and pharmacokinetics of scutellarein / J. Lai, C. Li // *Archiv der Pharmazie*. – 2024. – Vol. 357. – №. 9. – P. 2400053.
 195. Latif, R. Medicinal plants and human health: A comprehensive review of bioactive compounds, therapeutic effects, and applications / R. Latif, T. Nawaz // *Phytochemistry Reviews*. – 2025. – P. 1-44.
 196. Lee, E. M. Trait dominance and cardiovascular functioning during social stress / E. M. Lee, B. M. Hughes // *Stress and Health*. – 2019. – Vol. 35. – №. 4. – P. 516-524.

197. Leme, J. G. Anti-inflammatory action of glucagon in rats / J. G. Leme, M. Morato, M. Z. Souza // *British journal of pharmacology*. – 1975. – Vol. 55. – №. 1. – P. 65.
198. Leme, J. G. Social stress / J. G. Leme, M. Morato, M. Z. Souza [et al.] // *Social stress*. – Routledge. – 2017. – P. 1-16.
199. Li, F. Mediodorsal thalamus projection to medial prefrontal cortical mediates social defeat stress-induced depression-like behaviors / F. Li, X. Zheng, H. Wang [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2024. – Vol. 49. – №. 8. – P. 1318-1329.
200. Li, H. Wogonoside induces growth inhibition and cell cycle arrest via promoting the expression and binding activity of GATA-1 in chronic myelogenous leukemia cells / H. Li, H. Hui, J. Xu [et al.] // *Archives of toxicology*. – 2016. – Vol. 90. – №. 6. – P. 1507-1522.
201. Liao, J. F. Anxiolytic-like effects of baicalein and baicalin in the Vogel conflict test in mice / J. F. Liao, W. Y. Hung, C. F. Chen // *European journal of pharmacology*. – 2003. – Vol. 464. – №. 2-3. – P. 141-146.
202. Lieshchova, M. Effects of *Origanum vulgare* and *Scutellaria baicalensis* on the physiological activity and biochemical parameters of the blood in rats on a high-fat diet / M. Lieshchova, V. Brygadyrenko // *Scientia Pharmaceutica*. – 2022. – Vol. 90. – №. 3. – P. 49.
203. Limanaqi, F. Potential antidepressant effects of *Scutellaria baicalensis*, *Hericium erinaceus* and *Rhodiola rosea* / F. Limanaqi, F. Biagioni, F. Mastroiacovo [et al.] // *Antioxidants*. – 2020. – Vol. 9. – №. 3. – P. 234.
204. Lin, Y. Novel anti-obesity effect of scutellarein and potential underlying mechanism of actions / Y. Lin, N. Ren, S. Li [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2019. – Vol. 117. – C. 109042.
205. Lu, L. Scutellarin alleviates depression-like behaviors induced by LPS in mice partially through inhibition of astrocyte-mediated neuroinflammation / L. Lu, L. Yang, J. Yue [et al.] // *Neuroscience Letters*. – 2021. – Vol. 765. – P. 136284.

206. Luo, C. First-in-class drug oroxylin A tablets for treating hepatic and gastrointestinal disorders: from preclinical development to clinical research / C. Luo, X. Li, Y. Gao, J. Yang [et al.] // Chinese Journal of Natural Medicines. – 2025. – Vol. 23. – №. 7. – P. 801-814.
207. Ma, Y. Neural circuit mechanisms of the cholecystokinin (CCK) neuropeptide system in addiction / Y. Ma, W.J. Giardino // Addiction neuroscience. – 2022. – Vol. 3. – P. 100024.
208. Malakhova, M. Ya. Biochemical Registration Methods of Endogenous Intoxication. The Second Message / M. Ya. Malakhova // Efferent therapy. – 1995. – Vol. 1. – №. 2. – C. 61-64.
209. McEwen, B. S. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators / B. S. McEwen // European journal of pharmacology. – 2008. – T. 583. – №. 2-3. – C. 174-185.
210. McEwen, B. S. Neurobiological and systemic effects of chronic stress / B. S. McEwen // Chronic stress. – 2017. – T. 1. – C. 2470547017692328.
211. Meerlo, P. Changes in behaviour and body weight following a single or double social defeat in rats / P. Meerlo, G. J. F. Overkamp, S. Daan [et al.] // Stress. – 1996. – Vol. 1. – №. 1. – P. 21-32.
212. Merkouris, E. Molecular Basis of Anxiety: A Comprehensive Review of 2014–2024 Clinical and Preclinical Studies / E. Merkouris, A. Brasinika, M. Patsiavoura [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2025. – Vol. 26. – №. 11. – P. 5417.
213. Mikhailovna, F. A. Assessment of the hypoglycemic activity of trans-cinnamic acid isolated from the extract of hairy roots *Scutellaria baicalensis* in in vivo experiments / F. A. Mikhailovna, M. I. Sergeevna, A. L. Konstantinovna [et al.] // bioRxiv. – 2024. – P. 2024.09. 12.612583.
214. Mikulska, J. HPA axis in the pathomechanism of depression and schizophrenia: new therapeutic strategies based on its participation / J. Mikulska, G. Juszczuk,

- M. Gawrońska-Grzywacz [et al.] // Brain sciences. – 2021. – Vol. 11. – №. 10. – P. 1298.
215. Mittal, R. *Scutellaria baicalensis* Georgi: A review on botany, phytoconstituents, and pharmacological activities / R. Mittal, A. Mittal, P. Saini [et al.] // Letters in Drug Design & Discovery. – 2025. – P. 100168.
 216. Molendijk, M. L. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state-trait issues, clinical features and pharmacological treatment / M. L. Molendijk, B. A. Bus, P. Spinhoven [et al.] // Molecular psychiatry. – 2011. – Vol. 16. – №. 11. – P. 1088-1095.
 217. Monib, P. N. The role of plants in traditional and modern medicine / P. N. Monib // Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. – 2024. – Vol. 13. – №. 2. – P. 643-647.
 218. Montero-Pedrazuela, A. Modulation of adult hippocampal neurogenesis by thyroid hormones: implications in depressive-like behavior / A. Montero-Pedrazuela, C. Venero, R. Lavado-Autric [et al.] // Molecular psychiatry. – 2006. – Vol. 11. – №. 4. – P. 361-371.
 219. Murgatroyd, C. A. Social stress during lactation, depressed maternal care, and neuropeptidergic gene expression / C. A. Murgatroyd, M. Taliefar, S. Bradburn [et al.] // Behavioural pharmacology. – 2015. – Vol. 26. – №. 7. – P. 642-653.
 220. Ng, J. S. Potential mechanisms linking psychological stress to bone health / J. S. Ng, K. Y. Chin // International Journal of Medical Sciences. – 2021. – Vol. 18. – №. 3. – P. 604.
 221. Nunes, C. Luteolin suppresses the JAK/STAT pathway in a cellular model of intestinal inflammation / C. Nunes, L. Almeida, R.M. Barbosa [et al.] // Food & function. – 2017. – Vol. 8. – №. 1. – P. 387-396.
 222. Nuss, P. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation / P. Nuss // Neuropsychiatric disease and treatment. – 2015. – P. 165-175.
 223. Pałasz, A. Olanzapine alters the expression of gasotransmitter-related enzymes: CBS and HO-2 in the rat hippocampus and striatum / A. Pałasz, J. Kistowska,

- A. Suszka-Świtek [et al.] // Pharmacological Reports. – 2023. – Vol. 75. – №. 6. – P. 1610-1618.
224. Pannu, A. Exploring the Antidepressant-like Effects of Wogonin: Analysis of Behavioural, Neurochemical, and Biochemical Parameters / A. Pannu, R. K. Goyal // Current Bioactive Compounds. – 2025. – Vol. 21. – №. 4. – P. e15734072312121.
 225. Patel, V. K. Cortisol as a target for treating mental disorders: a promising avenue for therapy / V. K. Patel, A. Vaishnav, E. Shirbhate [et al.] // Mini Reviews in Medicinal Chemistry. – 2024. – Vol. 24. – №. 6. – P. 588-600.
 226. Pavlov, I. P. The scientific investigation of the psychical faculties or processes in the higher animals / I. P. Pavlov // Science. – 1906. – T. 24. – №. 620. – C. 613-619.
 227. Pearlman, F. C. Detection and measurement of total bilirubin in serum, with use of surfactants as solubilizing agents / F. C. Pearlman, R. T. Y. Lee // Clinical chemistry. – 1974. – Vol. 20. – №. 4. – P. 447-453.
 228. Pellow, S. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat / S. Pellow, P. Chopin, S.E. File // Journal of neuroscience methods. – 1985. – Vol. 14. – №. 3. – P. 149-167.
 229. Porsolt, R. D. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments / R. D. Porsolt, G. Anton, N. Blavet // European journal of pharmacology. – 1978. – Vol. 47. – №. 4. – P. 379-391.
 230. Punzo, A. Bile acids and bilirubin role in oxidative stress and inflammation in Cardiovascular diseases / A. Punzo, A Silla, F. Fogacci [et al.] // Diseases. – 2024. – Vol. 12. – №. 5. – P. 103.
 231. Remali, J. Medicinal plants and plant-based traditional medicine: Alternative treatments for depression and their potential mechanisms of action / J. Remali, W. M. Aizat // Heliyon. – 2024. – Vol. 10. – №. 20.
 232. Rodríguez-Landa, J. F. Considerations of timing post-ovariectomy in mice and rats in studying anxiety-and depression-like behaviors associated with surgical

- menopause in women / J. F. Rodríguez-Landa // *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. – 2022. – Vol. 16. – P. 829274.
233. Ryu, D. Luteolin-7-O-glucuronide improves depression-like and stress coping behaviors in sleep deprivation stress model by activation of the BDNF signaling / D. Ryu, H.J. Jee, S.Y. Kim [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14. – №. 16. – P. 3314.
 234. Sabel, B. A. Mental stress as consequence and cause of vision loss: the dawn of psychosomatic ophthalmology for preventive and personalized medicine / B. A. Sabel, J. Wang, L. Cárdenas-Morales [et al.] // *EPMA journal*. – 2018. – Vol. 9. – №. 2. – P. 133-160.
 235. Sabry, K. Potential therapeutic effects of baicalin and baicalein / K. Sabry, Z. Jamshidi, S.A. Emami // *Avicenna Journal of Phytomedicine*. – 2024. – Vol. 14. – №. 1. – P. 23.
 236. Samtani, M. N. Quantification of dexamethasone and corticosterone in rat biofluids and fetal tissue using highly sensitive analytical methods: assay validation and application to a pharmacokinetic study / M. N. Samtani, W. J. Jusko // *Biomedical Chromatography*. – 2007. – Vol. 21. – №. 6. – P. 585-597.
 237. Şen, A. Two acylated isoscutellarein glucosides with anti-inflammatory and antioxidant activities isolated from endemic *Stachys subnuda* Montbret & Aucher ex Benth / A. Şen, F. Göger, A. DOĞAN [et al.] // *Acta Chimica Slovenica*. – 2019. – Vol. 66. – №. 4.
 238. Sgoifo, A. Social stress: acute and long-term effects on physiology and behavior / A. Sgoifo, J. Koolhaas, E. Alleva [et al.] // *Physiology and Behavior*. – 2001. – Vol. 73. – №. 3. – P. 253-254.
 239. Shah, M. Phytochemical profiling and bio-potentiality of genus *scutellaria*: Biomedical approach / M. Shah, S. Mubin, S. S. Hassan [et al.] // *Biomolecules*. – 2022. – Vol. 12. – №. 7. – P. 936.
 240. Sharma, M. C. In vitro studies of the use of some medicinal herbals leaves against antidepressant, analgesic activity, and anti-inflammatory activity / M. C.

- Sharma, S. Sharma, D. V. Kohli // Dig. J. Nanomater. Biostruct. – 2010. – Vol. 5. – P. 131-134.
241. Skosana, P. Depression unveiled: a comprehensive review of pathophysiology and treatment advances / P. Skosana, M. Naidoo, J. Nabyoma [et al.] // SA Pharmaceutical Journal. – 2025. – Vol. 92. – №. 4. – P. 22-28.
 242. Slavich, G. M. Human social genomics: Concepts, mechanisms, and implications for health / G. M. Slavich, S. Mengelkoch, S.W. Cole // Lifestyle Medicine. – 2023. – Vol. 4. – №. 2. – P. e75.
 243. Ślifirski, G. 5-HT receptors and the development of new antidepressants / G. Ślifirski, M. Król, J. Turło // International journal of molecular sciences. – 2021. – Vol. 22. – №. 16. – P. 9015.
 244. Song, J. W. Omics-driven systems interrogation of metabolic dysregulation in COVID-19 pathogenesis / J. W. Song, S. M. Lam, X. Fan [et al.] // Cell metabolism. – 2020. – Vol. 32. – №. 2. – P. 188-202. e5.
 245. Soria, V. Ritmos circadianos y depresión / V. Soria, M. Urretavizcaya // Actas Españolas de Psiquiatría. – 2009. – Vol. 37. – P. 222-232.
 246. Sowndhararajan, K. Neuroprotective and cognitive enhancement potentials of baicalin: a review / K. Sowndhararajan, P. Deepa, M. Kim [et al.] // Brain Sciences. – 2018. – Vol. 8. – №. 6. – P. 104.
 247. Steru, L. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice / L. Steru, R. Chermat, B. Thierry [et al.] // Psychopharmacology. – 1985. – Vol. 85. – P. 367-370.
 248. Takahashi, A. Aggression, social stress, and the immune system in humans and animal models / A. Takahashi, M.E. Flanigan, B.S. McEwen [et al.] // Frontiers in Behavioral Neuroscience. – 2018. – Vol. 12. – P. 56.
 249. Talke, H. Enzymatische harnstoffbestimmung in blut und serum im optischen test nachwarburg / H. Talke, G. E. Schubert // Klinische Wochenschrift. – 1965. – Vol. 43. – №. 3. – P. 174-175.

250. Tamashiro, K. L. K. Metabolic and endocrine consequences of social stress in a visible burrow system / K. L. K. Tamashiro, M. M. N. Nguyen, T. Fujikawa [et al.] // *Physiology & behavior*. – 2004. – Vol. 80. – №. 5. – P. 683-693.
251. Thakral, N. Drug induced autoimmune hepatitis: An unfortunate case of herbal toxicity from Skullcap supplement: A case report / N. Thakral, V. R. Konjeti, F. W. Salama // *World journal of hepatology*. – 2023. – Vol. 15. – №. 12. – P. 1333.
252. Thoa, N. T. Scutellarein: a review of chemistry and pharmacology / N. T. Thoa, N. T. Son // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 2025. – Vol. 77. – №. 3. – P. 352-370.
253. Toledo, F. Neurobiological features of posttraumatic stress disorder (PTSD) and their role in understanding adaptive behavior and stress resilience / F. Toledo, F. Carson // *International journal of environmental research and public health*. – 2022. – Vol. 19. – №. 16. – P. 10258.
254. Vargas, R. A. Pharmacokinetic study in mice of galphimine-A, an anxiolytic compound from *Galphimia glauca* / R. A. Vargas, A. Zamilpa, F. A. Aguilar // *Molecules*. – 2014. – Vol. 19(3). – P.3120–3134.
255. Verster, G. C. Melatonin and its agonists, circadian rhythms and psychiatry / G. C. Verster // *African journal of psychiatry*. – 2009. – Vol. 12. – №. 1. – P. 42-46.
256. Von Dawans, B. Acute social and physical stress interact to influence social behavior: The role of social anxiety / B. Von Dawans, A. Trueg, C. Kirschbaum [et al.] // *PloS one*. – 2018. – Vol. 13. – №. 10. – P. e0204665.
257. Von Frijtag, J. C. Chronic imipramine treatment partially reverses the long-term changes of hippocampal synaptic plasticity in socially stressed rats / J. C. Von Frijtag, A. Kamal, L. Reijmers [et al.] // *Neuroscience letters*. – 2001. – Vol. 309. – №. 3. – P. 153-156.
258. Von Frijtag, J. C. Individual housing during the play period results in changed responses to and consequences of a psychosocial stress situation in rats / J. C. Von Frijtag, M. Schot, R. van den Bos [et al.] // *Developmental Psychobiology*:

- The Journal of the International Society for Developmental Psychobiology. – 2002. – Vol. 41. – №. 1. – P. 58-69.
259. Wang, P. W. Characterization of fibrinogen as a key modulator in patients with Wilson's diseases with functional proteomic tools / P. W. Wang, T. Y. Lin, Y. C. Hung [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – Vol. 20. – №. 18. – P. 4528.
 260. Wang, X. *Scutellaria baicalensis* stem and leaf combat chicken-derived respiratory bacterial infection / X. Wang, S. Wu, N. Guo [et al.] // Microbial Pathogenesis. – 2025. – T. 202. – C. 107439.
 261. Warnick, G. R. Evolution of methods for measurement of HDL-cholesterol: from ultracentrifugation to homogeneous assays / G. R. Warnick, M. Nauck, N. Rifai // Clinical chemistry. – 2001. – Vol. 47. – №. 9. – P. 1579-1596.
 262. Wheaton, B. Social stress in the twenty-first century / B. Wheaton, M. Young, S. Montazer [et al.] // Handbook of the sociology of mental health. – Dordrecht : Springer Netherlands, 2012. – P. 299-323.
 263. Wolf, P. L. Ceruloplasmin: methods and clinical use / P. L. Wolf, J. Griffiths // CRC Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. – 1982. – Vol. 17. – №. 3. – P. 229-245.
 264. Wu, K. The MRGPRX2 paradigm shift: Redefining mast cell activation pathways in chronic urticaria / K. Wu, J. Liu // Allergologie Select. – 2026. – T. 10. – C. 52.
 265. Yashchuk, A. G. Possibilities of the biologically active complex of phytopreparations in the correction of menopausal disorders / A. G. Yashchuk, L. A. Dautova, O. V. Shaikhutdinova [et al.] // Obstetrics and Gynecology. – 2024. – №. 6. – P. 124-132.
 266. Zafar, M. S. Impact of stress on human body: a review / M. S. Zafar, M. Nauman, H. Nauman [et al.] // European Journal of Medical and Health Sciences. – 2021. – Vol. 3. – №. 3. – P. 1-7.
 267. Zhanaeva, S. Y. Changes in activity of cysteine cathepsins b and l in brain structures of mice with aggressive and depressive-like behavior formed under

- conditions of social stress / S. Y. Zhanaeva, A. A. Rogozhnikova, E. L. Alperina [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2018. – Vol. 164. – №. 4. – P. 425-429.
268. Zhang, J. Antioxidant analysis and quality standardization of *Scutellaria baicalensis* tablets using multidimensional analytical methodologies / J. Zhang, J. Zeng, X. Xiu [et al.] // Food Chemistry. – 2025. – P. 144505.
269. Zhang, Y. Herbal hydrogel incorporating *Scutellaria baicalensis* Georgi carbon dots and baicalein for antibacterial, anti-inflammatory, and wound healing applications / Y. Zhang, R. Wang, H. Wang [et al.] // Materials & Design. – 2025. – P. 114468.
270. Zhang, Z. Social status predicts physiological and behavioral responses to chronic stress in rhesus monkeys / Z. Zhang, X. Dong, Z. Liu [et al.] // Iscience. – 2024. – Vol. 27. – №. 6.
271. Zhao, T. *Scutellaria baicalensis* Georgi (*Lamiaceae*): a review of its traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology / T. Zhao, H. Tang, L. Xie [et al.] // Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2019. – Vol. 71. – №. 9. – P. 1353-1369.
272. Zhou, Y. Cynaroside improved depressive-like behavior in CUMS mice by suppressing microglial inflammation and ferroptosis / Y. Zhou, Y. Huang, W. Ye [et al.] // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2024. – Vol. 173. – P. 116425.
273. Zhou, Z. Dopamine in the prefrontal cortex plays multiple roles in the executive function of patients with Parkinson's disease / Z. Zhou, Y. Yan, H. Gu [et al.] // Neural regeneration research. – 2024. – Vol. 19. – №. 8. – P. 1759-1767.
274. Zhylgeldiyeva, A. A. Hematological and biochemical parameters of calf blood in the treatment of dyspepsia with phytopreparations / A. A. Zhylgeldiyeva, P. H. Sobiech, N. Baiberekov // Наука и образование. – 2025. – Vol. 6. – №. 3 (80). – P. 67-77.