

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
КАЗАХСТАН
НАО «ЗАПАДНО-КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ МАРАТА ОСПАНОВА»

САХАНОВА С.К.

**ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

АКТОБЕ 2025

УДК 615.217.34: 615.322

ББК _____

С _____

Саханова С.К.

Өсімдік тектес нейротропты препараттардың фармакологиялық қасиеттерін зерттеу – Ақтобе, 2025. - с.

I S B N _____

Рецензенты

Д.Н.Аяганов – руководитель кафедры неврологии с курсом психиатрии и наркологии Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, PhD, асс.профессор.

Б.И.Джумашева - врач невролог ГКП на ПХВ «ГП №4», кандидат медицинских наук.

В монографии изложено фармакологическое изучение нейротропных средств растительного происхождения. Обобщены данные литературы и собственных исследований. В монографии представлены результаты научных исследований, проведенных на кафедре фармакологии Западно-Казахстанского медицинского университета им. Марата Оспанова. Материал, представленный в монографии, расширяет и углубляет представления о механизме действия и фармакологических эффектах нейротропных средств растительного происхождения. Монография рассчитана на врачей неврологов, психиатров, врачей общей практики и студентов медицинских вузов.

ББК _____

С _____

Утверждено и разрешено к печати решением Ученого Совета Западно-Казахстанского университета имени Марата Оспанова
Протокол №5 (822) от 30 января 2025 г

© Саханова С.К., 2025

СОДЕРЖАНИЕ

	стр.
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1 Современные направления в поиске новых эффективных и безопасных нейротропных средств	8
Глава 2 Скрининг масляных экстрактов на наличие нейротропной активности	28
Глава 3 Влияние масляных экстрактов на процессы обучения в эксперименте	33
Глава 4 Влияние масляных экстрактов на показатели перекисного окисления липидов, антиоксидантную систему и фосфолипидный спектр при экспериментальных амнезиях	45
Глава 5 Влияние масляных экстрактов на показатели энергетического обмена в ткани мозга и печени при экспериментальной амнезии	55
Глава 6 Морфологическая характеристика нейроцитов на фоне введения масляных экстрактов при экспериментальных амнезиях	58
Глава 7 Характеристика корреляционных связей между процессами перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы, фосфолипидного спектра и памяти	62
Заключение	65
Список использованных источников	86

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АОС	- антиоксидантная система
АК	- аскорбиновая кислота
АТФ	- аденозитрифосфат
ГАМК	- гаммааминомасляная кислота
КАТ	- каталаза
КФЛ	- кислые фосфолипиды
ЛФХ	- лизофосфатидилхолин
МДА	- малоновый диальдегид
НФЛ	- нейтральные фосфолипиды
ПВ	- психотропные вещества
ПОЛ	- перекисное окисление липидов
СК	- скополамин
СФМ	- сфингомиелин
УРАИ	- условная реакция активного избегания
УРПИ	- условная реакция пассивного избегания
ФК	- фосфатидные кислоты
ФХ	- фосфотидилхолин
ФЭА	- фосфатидилэтаноламин
ХС	- холестерин
ЦНС	- центральная нервная система
Цб	- цереброзиды

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Поиск и создание новых нейротропных средств, дающих выраженные психотропные эффекты, является одной из актуальных задач современной фармакологии. Фармакотерапия нарушений деятельности головного мозга в последние годы приобретает всю большую актуальность. Это связано с увеличением продолжительности жизни и естественным старением населения, ростом числа инсультов, церебральной патологии, подобных болезни Альцгеймера и Паркинсона, учащением числа нейроинтоксикаций [1,2]. Известно, что поражения мозга сопряжены с первичными расстройствами окислительного, энергетического, белкового метаболизма нервных клеток. Действие имеющегося арсенала лекарственных средств направлено на устранение такого рода нарушений. Между тем когнитивные расстройства при церебральной ишемии (черепно-мозговые травмы, инсульт, атеросклероз мозговых сосудов), болезнь Альцгеймера, Паркинсона, нейроинтоксикации связаны с гибелью нейронов [3,4]. Поэтому, в последние годы возрастает интерес к поиску препаратов, влияющих на регенеративные процессы в нервной ткани.

Вместе с тем, целый ряд заболеваний, в лечении которых используют психотропные средства, характеризуется повышенным образованием токсических продуктов, которые приводят к изменению липидов, белков. В основе этих процессов лежат реакции глутамат-кальциевого каскада, избыточного выброса возбуждающих аминокислот, противовоспалительных цитокинов, изменение фосфолипидного состава клеточных мембран [5,6,7]. В этих условиях антиоксидантная защита организма не способна нейтрализовать избыток цитотоксических веществ. Нарушения в центральной нервной системе включает расстройства памяти, обучения, сосредоточенности, двигательной функции [8]. Вместе с тем известно, что к изменениям когнитивных процессов могут приводить и нарушения углеводного обмена. А токсический

эффект гипергликемии связан с нарастающей концентрацией побочных продуктов ПОЛ в церебральных сосудах и мозговой ткани.

Распространенность расстройств нервной системы делает все более актуальной проблему поиска новых лекарственных средств для борьбы с ними. При этом лекарственная оптимизация функциональной пластичности мозга подразумевает множество физиологических и нейрохимических сдвигов, направленных на повышение надежности в работе мозговых аппаратов.

В настоящее время в неврологической и психиатрической практиках используют группы лекарственных препаратов синтетического происхождения, оказывающих нейротропное действие, открыт новый класс пептидов, участвующих в нейрогенезе, доказаны ноотропные свойства у гормонов и гормональных препаратов (производные АКТГ, вазопрессин, эстрогены, мелатонин), антиоксиданты, иммуномодуляторы. В тоже время, ряд авторов указывает на наличие побочных эффектов у применяемых препаратов или на невыраженную клиническую эффективность препаратов [9].

Как известно, в каждой клетке, как и в системах организма, наряду с разрушительными изменениями происходят и приспособительные сдвиги, процессы витаукта (восстановления). При этом витаукт определяет не выраженность адаптации, а способность организма длительно поддерживать адаптацию. Поэтому, в настоящее время внимание фармакологов и клиницистов направлено на поиск лекарственных средств, способствующих поддержанию приспособительных реакций в условиях различных патологий.

Достижения современной науки показывают, что перспективными в этом отношении являются растения, которые содержат необходимые для восстановления организма природные комплексы веществ. Биохимическое воздействие веществ растительного происхождения способствует улучшению самочувствия человека, усиливает сопротивляемость к

неблагоприятным условиям окружающей среды, улучшает работу сердца, центральной нервной системы, действуют мягче, реже вызывают отрицательные побочные явления, аллергические реакции, чем препараты химического синтеза [10,11,12,13].

На основе лекарственных растений создано довольно большое количество препаратов, нашедших широкое применение в практической медицине для лечения заболеваний нервной системы. Это связано с тем, что многим растениям свойственна медиаторная активность. Кроме того, растения обладают многокомпонентным фармакологическим действием. Одним из перспективных направлений в фармакологии и фитотерапии в настоящее время считается использование фитолитофильных препаратов. Масляная основа препаратов позволяет получить выраженный эффект, особенно на ЦНС, так как литофильные соединения лучше проникают и через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

Главная цель применения различных форм лекарственных растений - дать клеткам мозга больше кислорода, улучшить обмен веществ и выработку нейромедиаторов и нейромодуляторов, наладить прохождение нервных импульсов и т.д.

ГЛАВА 1 Современные направления в поиске новых эффективных и безопасных нейротропных средств

Современная психофармакология базируется на достижениях нейрохимии, молекулярной нейробиологии, генетики, нейроэндокринологии, иммунологии и других смежных наук. Прогресс в области знаний о строении и функционировании мозга позволил во многом по-новому представить себе механизмы действия нейропсихотропных веществ, идентифицировать новые мишени для высокоизбирательного воздействия на ту или иную структуру, функцию мозга химических модуляторов, к которым относятся психотропные вещества [14].

За последние 10-15 лет нейробиология сделала гигантский шаг вперед в понимании основ деятельности мозга. В экспериментальном плане значительным достижением для нейропсихофармакологии явилось создание метода внутримозгового микродиализа, который позволяет проследивать динамику высвобождения и содержания низкомолекулярных веществ, в первую очередь нейромедиаторов, во внеклеточном пространстве мозга, изучать модулирующие влияния психотропных веществ (нейролептиков, антидепрессантов, психостимуляторов и др.) на процессы биосинтеза, метаболизма, высвобождения нейромедиаторов. Важную роль в развитии этого направления сыграла разработка высокочувствительных методов аналитической химии, прежде всего высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической, флуоресцентной или спектрофотометрической детекцией.

Таким образом, современные научные достижения позволили не только внести много нового в понимание механизмов и точек приложения действия психотропных веществ, но и обосновать нейрохимическую стратегию поиска, создания и изучения психофармакологических веществ, способных оказывать влияние на функции мозга с высокой степенью избирательности и специфичности [15].

В изучении механизма действия нейротропных средств существует несколько подходов, каждый из которых характеризуется своими методами исследования. Условно можно выделить следующие основные направления в изучении психотропных веществ:

1) структурно-химический подход, основанный на исследовании строения и физико-химических свойств вещества-носителя психотропной активности;

изучение молекулярных механизмов действия психотропных веществ:

2) влияние на биологические мембраны, транспорт ионов, биоэнергетику, молекулярные основы взаимодействия психотропных веществ с биохимическим субстратом (рецептором) и т. д.;

3) нейрохимический анализ состояния и функции нейротрансмиттеров возбуждения при действии психотропных веществ;

4) морфологический аспект исследований с применением методов электронной микроскопии, гистохимии, автордиографии, флуоресцентной микроскопии, иммунохимии;

5) нейрофизиологический, в том числе электрофизиологический, подход к изучению природы фармакологического эффекта ПВ;

6) изучение влияния психотропных веществ на поведение животных, высшую нервную деятельность, эмоциональную сферу;

7) собственно фармакологический анализ (общие закономерности распределения, метаболизма и выведения психотропных веществ; взаимодействие с другими фармакологическими веществами; явления толерантности и зависимости; токсичность);

8) изучение действия психотропных веществ у здорового и больного человека.

В основе современных представлений о механизме действия фармакологических веществ, изменяющих функции ЦНС и периферической нервной системы, так называемых нейротропных средств, лежит синаптическая теория [16,17]. Согласно этой теории, местом действия или точкой приложения большинства нейротропных веществ являются межнейронные контакты (синапсы), где передача нервного возбуждения осуществляется с помощью химических передатчиков, или медиаторов. Хотя для многих синапсов ЦНС природа химических передатчиков остается неустановленной, многочисленные факты, полученные в физических, биохимических и фармакологических исследованиях, свидетельствуют в пользу правильности медиаторной теории передачи нервного возбуждения.

По данным литературы, на пластичность синаптической передачи, влияют нарушения в ядерном аппарате клеток. Изменения различных генов влияет на память, обучение и поведение. На пластичность нервных реакций влияют ионы кальция. Кальциевый сигнал выполняет особую роль во всех пластических перестройках, происходящих в нейронах. Это и кратковременные и длительные морфофункциональные сдвиги [18,19].

По современным представлениям, моноамины, обнаруживаемые в тех или иных структурах ЦНС - норадреналин (НА), дофамин (ДА), серотонин, функционируют как медиаторы или модуляторы в области терминалей тех нейронов, где эти амины содержатся.

Вместе с тем известно, что возбуждающее действие психотропных веществ связано с повышением норадреналина в ретикулярной формации мозга. Это ведет к повышению функциональной пластичности мозга, а снижение его количества приводит к нарушению поведения [20]. Взаимодействие норадреналина и дофамина с нейронами происходит через α -адренорецепторов. Норадреналин и серотонин имеют весьма сходную локализацию в подкорковых структурах мозга, в наибольших количествах эти

амины содержатся в гипоталамусе, центральном сером веществе - структурах, образующих лимбическую систему, принимающую участие в формировании и регуляции эмоционального поведения. Серотониновые системы мозга принимают участие во многих физиологических функциях: регуляции сна, аппетита, боли, полового поведения. Хорошо известна роль серотонина (5-окситриптамина) в патогенезе ряда заболеваний и патологических состояний ЦНС. К ним прежде всего можно отнести тревогу, депрессию, мигрень, рвоту. Предполагается, что серотонин вовлечен также в патогенез шизофрении и аффективных расстройств [21,22,23].

Возникло предположение, что психотропные вещества, способные оказывать влияние на эмоциональную сферу человека, могут взаимодействовать с синаптическими эффектами моноаминов, функционирующих в качестве медиаторов или регуляторов нейронной активности структур мозга.

Исходя из вышесказанного, в настоящее время есть несколько приоритетных направлений поиска нейротропных средств.

В последнее десятилетие привлекли к себе внимание аминокислоты: глутамат и аспартат как возбуждающие, ГАМК и глицин как тормозные нейротрансмиттеры. Открытие рецепторов аминокислотных нейротрансмиттеров послужило стимулом для поиска и создания веществ, способных блокировать эти рецепторы или сопряженные с ними ионные каналы. Такие вещества могут оказаться терапевтически эффективными при многих видах патологии ЦНС, прежде всего при ишемии гиппокампа мозга, судорожных расстройствах, эмоциональном стрессе, состояниях тревоги и психического напряжения. В настоящее время проводятся клинические испытания некоторых из антагонистов рецепторов возбуждающих аминокислот [24,25].

Открытие бензодиазепиновых рецепторов в мозге, установление их места и роли в функционировании сложного супрамолекулярного образования – ГАМК - бензодиазепин - хлорионофорного комплекса послужило стимулом для детального изучения механизма действия психотропных веществ как

модуляторов нейромедиаторной функции ГАМК-А рецептора. Показано, что активация бензодиазепинового участка этого комплекса ведет к повышению аффинности ГАМК-А рецептора к эндогенной ГАМК и следовательно к усилению ее физиологического эффекта [26, 27,28].

Активный поиск нейротропных средств происходит среди нейротрофинов - полипептидных ростовых факторов. Это соединения, выполняющие пластические функции, связанные с ростом аксонов и дендритов. Нейротрофины не только отвечают за регенеративные процессы в мозге, но и участвуют в контроле синаптической пластичности. К ним принадлежит синтезируемые астроцитами нейроростовой фактор, нейроростовой фактор мозга, нейротрофин-3 и ряд других соединений [29].

Не остались без внимания и нейротрофические ростовые факторы. Они представляют собой целое семейство полипептидов, синтезирующихся в большинстве церебральных структур в виде небольших основных белков, которые действуют в месте выделения. Нейротрофические ростовые факторы принадлежат к значимым полипептидам, которые регулируют рост и дифференцировку нейронов и обеспечивают их необходимую устойчивость. У нейротрофических ростовых факторов есть способность стимулировать рост аксонов в направлении клеточных мишеней, ветвление дендритов и образование их шипикового аппарата, участвовать в механизмах нейрогенеза. Нейротрофические ростовые факторы активно регулируют синаптическую передачу на пресинаптическом уровне и влияют на синтез медиаторов и их секрецию. Они прямо вовлечены в формирование новых полисинаптических связей. Также известно, что ростовые факторы участвуют в контроле за процессами апоптоза [30].

Видное место среди перспективных ПВ занимают гормоны и гормональные препараты (производные АКТГ, вазопрессин, тиреолиберин, эстрогены, гормон мозговой железы эпифиза мелатонин. и др.) [39,40]. Мелатонин вырабатывается в эпифизе с

четким суточным периодизмом (максимум в темноте и минимум на свету) и обнаруживает отчетливые хронотропные свойства, способствуя организации сезонных биоритмов. Это позволило рекомендовать мелатонин в качестве фармакологического препарата для улучшения ночного сна и устранения признаков десинхроноза различного происхождения. Дефицит мелатонина несет определенную ответственность за возрастные нарушения познавательной деятельности. По данным литературы видно, что при острой либо умеренной хронической ишемии мозга, на разных моделях нейроинтоксикаций, при моделировании болезни Альцгеймера, мелатонин тормозил патоморфологические сдвиги одновременно с улучшением обучения, которые связаны с непосредственным влиянием на гиппокампальную активность мозга, ограничением оксидантного стресса [31,32].

Активный поиск идет и среди эстрогенов, которые влияют на процессы высшей нервной деятельности. А это связано с мобилизацией различных нейромедиаторных систем головного мозга, особенно дофаминергических механизмов. Эстрогены оптимизируют работу центральных холинергических механизмов, которые участвуют в процессах памяти и обучения. Ряд авторов показывает, что эстрогены участвуют в регуляции холинергических процессов. По современным данным, холинергические процессы ослабляют мнестические нарушения, связанные с недостаточностью холинергической передачи при овариальной гипо- и гиперфункции. Так, эстрогены уменьшают выраженность скополаминовой амнезии на модели условного избегательного поведения у крыс. Улучшают их обучаемость в водном лабиринте после нейротоксического повреждения холинергических нейронов мозга, восстанавливают зрительное внимание у обезьян, нарушенное м-холиноблокатором [33].

Эстрогены повышают нейропротекцию и усиливают тормозную функцию ГАМК. Гормонально обусловленное накопление ГАМК в мозговых структурах, вероятно, связано с более высокой устойчивостью к хроническому стрессу самок крыс.

При этом менее выражены у них нарушения пространственной памяти, по сравнению с самцами. Особенно интересно оказывается стимулирующее влияние эстрогенов на развитие шипикового аппарата клеток. Способность нейронов к эффективному восприятию поступающей в мозг информации связана с плотностью этого аппарата на дендритах.

Особое внимание уделяется веществам, способным противостоять избыточной продукции свободных радикалов или восполнять антиоксидантный дефицит.

В настоящее время антиоксиданты подразделяют на 4 группы:

1) "ловушки" свободных радикалов; 2) блокаторы NO-синтазы; 3) селен-органическое соединение (эбселен); 4) производные 3-гидроксипиридина.

Эбселен ингибирует перекисное окисление фосфолипидов мембран, тормозит активность провоспалительных ферментов, а именно липоксигеназы в каскаде арахидоновой кислоты, протеинкиназы C. Эбселен снижает уровень интерлейкина-6, замедляет процессы апоптоза в ишемизированной ткани, защищает от действия глутаматной "эксайтотоксичности". Отмечается наличие у эбселена сходства с ферментами дегидроаскорбатредуктазой и тиолтранс-феразой.

К антиоксидантам нового поколения относится мексидол. Это соль эмоксипина и янтарной кислоты. Он является ингибитором перекисного окисления липидов, пептидов, повышает активность антиоксидантных ферментов. Мексидол повышает концентрации супероксиддисмутазы, усиливает содержание полярных фракций липидов, а именно фосфотидилсерина и фосфотидилинозита. При этом изменяет активность мембраносвязанных ферментов, таких как фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, альдоредуктазы, что в свою очередь стабилизирует биологические мембраны. Доказано, что препарат увеличивает концентрацию восстановленной формы глутатиона, снижает активность глутатион-зависимых ферментов. Отмечено позитивное влияние мексидола на состояние

мембранных структур клеток. При этом уменьшается вязкость и увеличивается текучесть липидного слоя мембраны, меняется активность мембранных ферментов, ионных каналов, ГАМК, бензодиазепиновых, ацетилхолиновых рецепторных комплексов, в результате отмечается улучшение синаптической передачи [34,35].

В последние годы в лечении дисциркуляторных энцефалопатий применяется препарат кортексин - пептидный препарат. Он регулирует тормозные и возбуждающие аминокислоты серотонина и дофамина, оказывает ГАМКергическое и антиоксидантное действие, восстанавливает биоэлектрическую активность головного мозга [36].

Клиницисты отмечают эффективность препарата цитофлавина в качестве антиоксиданта при неврологических заболеваниях [37].

Продолжается поиск новых нейротропных препаратов среди ноотропов разной химической структуры, с различными механизмами действия и широким спектром фармакологической активности. При этом несомненно важным является сочетание позитивного влияния на интеллектуально-мнестические функции со стимулирующим, анксиолитическим, антидепрессивным другими видами действия.

Таким образом, поиск новых эффективных, безопасных нейротропных средств имеет разносторонний характер и основной принцип их действия включает улучшение биоэнергетики мозга, регуляция синаптической передачи, антиоксидантной защиты, восстановление фосфолипидного обмена и т.д.

Среди главных причин нарушения мозговой деятельности можно назвать стресс, психоэмоциональное напряжение и экологическое неблагополучие окружающей среды. Известно, что поражения мозга сопряжены с первичными расстройствами окислительного, энергетического, белкового метаболизма нервных клеток. Действие имеющегося арсенала лекарственных средств направлено на устранение такого рода нарушений. Между тем когнитивные расстройства при церебральной ишемии (черепно-

мозговые травмы, инсульт, атеросклероз мозговых сосудов), болезнь Альцгеймера, Паркинсона, нейроинтоксикации связаны с гибелью нейронов. Поэтому, в последние годы возрастает интерес к поиску препаратов, влияющих на регенеративные процессы в нервной ткани.

Эффективными средствами для лечения и профилактики различных заболеваний центральной нервной системы являются лекарственные средства на растительной основе. Это связано с тем, что фитопрепараты сочетают в себе широту и мягкость терапевтического действия. Кроме того, препараты на основе лекарственных растений зачастую значительно дешевле химиопрепаратов [38].

Препараты, созданные на основе лекарственных растений, содержат такие биологически активные вещества природного происхождения, такие как флавоноиды, витамины, сапонины, фосфолипиды, лигнаны, аминокислоты и др. В настоящее время фармакологи считают оптимальным использование всего комплекса веществ, находящегося в растительной клетке, а не только отдельно выделенных компонентов. Вместе с тем, такие препараты оказывают эффективное воздействие на весь организм и практически не вызывают побочных явлений [39, 40].

Механизм действия и фармакологические свойства растений, влияющих на центральную нервную систему, определяются наличием в их составе тех или иных биологически активных веществ [41,42,43]:

Флавоноиды – органические безазотистые фенольные соединения гетероциклического ряда, содержащие два фенольных кольца. Они оказывают антиоксидантное, антитоксическое действие. Флавоноиды предохраняют аскорбиновую кислоту от окисления и увеличивают накопление в надпочечниках и других органах, при этом уменьшают ее выведение из организма [44].

Витамин С (аскорбиновая кислота) – регулирует окислительно-восстановительные процессы в организме, углеводный обмен, образование стероидных гормонов коры

надпочечников. Аскорбиновая кислота является коферментом дофамин-β-гидроксилазы – фермента, синтезирующего норадреналин (возбуждающий медиатор). Витамин С действует на пресинаптические рецепторы ГАМК и глутаминовой кислоты и проявляет антиоксидантное действие.

Витамин Е (токоферол) – прямой антиоксидант, предохраняет от окисления ненасыщенные жирные кислоты, оказывает мембраностабилизирующее действие. Он способствует активации окислительных процессов в митохондриях и их энергизованности, участвует в тканевом дыхании.

Кумарины – природные соединения, некоторые из них являются стимуляторами центральной нервной системы

Сапонины – стероидные и тритерпеновые гликозиды оказывают стимулирующее, адаптогенное действие.

Эфирные масла – летучие жидкие смеси различных органических веществ, которые обладают тонизирующими свойствами. Некоторые эфирные масла при резорбтивном действии обладают седативными свойствами.

Инулин – запасной, резервный высокомолекулярный полисахарид, обеспечивающий длительный противогипоксический эффект, оказывающий возбуждающее действие на центральную нервную систему. Инулином активируется резервный энергетический путь — гликолиз.

Минеральные вещества – играют важную роль в тканевом дыхании, являются составной частью гормонов, ферментов и витаминов.

Из всего бесконечного многообразия лекарственных растений нейротропного действия можно выделить несколько фармакологических групп растений, дающих психотропные эффекты:

- растения адаптогены
- седативные общеукрепляющие растения, содержащие гамма-аминомасляную кислоту, т.е. средства метаболической

терапии (астрагал повислоцветковый, кайзерлингя, копеечник викопоподобный)

- растительные нейролептики аминазиноподобного действия (валериана, пион, стефания)

- растительные нейролептики резерпиноподобного действия (раувольфия, барвинок, пустырник)

- растения, действующие подобно седуксену (аморфа, верблюжья колючка).

В настоящее время все большее внимание фармакологов направлено на исследование лекарственных растений с нейротропной активностью.

Для лечения нервных заболеваний используются лекарственные растения из самых разнообразных семейств, произрастающие во всех климатических поясах и имеющие полный спектр фармакологических свойств.

В настоящее время нейротропные эффекты, от седативного до тонизирующего, обнаружены у *araliaceae* (аралиевые), *rosaceae* (розо-цветные), *compositae* (сложноцветные), *labiatae* (губоцветные), *liliaceae* (лилейные), *fabaceae* (бобовые), *ranunculaceae* (лютиковые).

Основными действующими веществами семейства *araliaceae*, влияющими на центральную нервную систему являются тритерпеновые гликозиды и эфирные масла. Большинство видов *araliaceae* обладают тонизирующими и возбуждающими свойствами.

В группу веществ семейства *rosaceae*, влияющих на состояние центральной нервной системы входят тритерпеноиды, органические кислоты, витамины и амигдалин.

Некоторые виды семейства *araliaceae* обладают противосудорожным действием благодаря гликозиду под названием амигдалин.

Семейство *compositae* четко характеризуют вещества, влияющие на ЦНС – компоненты эфирных масел: проазулен, азулен, хамазулен, цинеол, борнеол, туйон. Хамазулен содержится

в *matricaria chamomilla* (ромашке аптечной), *artemisia absinthium* (полыни горькой), *achilea millefolium* (тысячелистнике обыкновенном) и обладает местноанестезирующим действием, азулены имеет болеутоляющие, седативные и противосудорожные свойства [45,46].

Изучение влияния комплексных и очищенных вытяжек из корней девясила указывает на наличие адаптогенных и стресс-протективных свойств у него. Корни и корневища девясила содержат большое количество биологически активных веществ (БАВ): до 44 % полисахаридов – инулина, псевдоинулина и инулинина; 1-5,7 % эфирного масла; терпеноиды; стероиды; сапонины; липиды [47]. Инулин обладает выраженным гипогликемическим действием. Его применение способствует улучшению углеводного обмена, так как при гидролизе инулина образуется фруктоза, которая, утилизируясь, не затрагивает инсулинзависимых механизмов.

Так, в эксперименте на животных, введение препаратов из корня девясила (настойка, экстракт, флавоноидная фракция, инулин) на фоне гипоксии различного генеза обеспечивало адаптацию животных к данному виду патологии [48]. Нестеровой Ю.В. доказано, что профилактическое введение фитоэкстрактов девясила животным на модели острого стресса по приводило к снижению продуктов перекисного окисления липидов, активации антиоксидантной системы, что способствовало восстановлению организма от стресса. В литературе имеются сведения, что комплексные препараты (настойка и экстракт) являются более эффективными адаптогенами, чем выделенные из корней девясила флавоноиды и инулин.

Ряд авторов [49], изучая влияние инулицина – сесквитерпенового лактона из девясила японского, на центральную нервную систему установили некоторое возбуждающее действие. Так, при введении инулицина происходило удлинение латентного периода сна, вызываемого барбиталом, и уменьшение его

продолжительности. Введение больших доз вещества наблюдалось угнетение, тремор, переходящий в клоникотонические судороги.

Турищев С.Н. [50], рассматривая лекарственные растения нейротропного действия, относит девясил к группе адаптогенов, оказывающих мягкое тонизирующее действие, умеренно улучшающие самочувствие и работоспособность средство.

Однако Саркисянц Р.Г. и Мансурова У.М. [51] считают, что девясил на центральную нервную систему оказывает седативное действие. Так, в эксперименте на белых мышах, при парентеральном введении настоя девясила авторы наблюдали угнетение двигательного-пищевого рефлекса прямо пропорционально его дозе. Большие дозы (0,5-0,7 мл/10 г) полностью подавляли выработанный двигательно-пищевой условный рефлекс и ориентировочную реакцию.

Корни лопуха содержат полисахарид инулин (45%), протеины (до 12%), эфирное бардоновое масло, жироподобные вещества, пальмитиновую, стеариновую кислоты, слизь, белковые, дубильные и смолистые вещества, флавоноиды ситостерин и сигмастерин, горечи, гликозид арктин, в процессе гидролиза которого образуется лактон арктигенин и глюкоза, витамин С (до 450 мг%), рутин, каротин, минеральные соединения. Фармакологическая активность растений рода лопух по мнению И.Л.Дроздовой связана с содержанием значительного количества фенолкарбоновых кислот (хлорогеновая), флавоноидов (рутин, апигенин, гесперидин, кверцетин, арбутина) [52]. Фенольные соединения, как известно, относятся к группе водорастворимых антиоксидантов [53,54,55]. Экстракт лопуха вызывает резкое и продолжительное снижение концентрации сахара в крови у крыс, а также повышает переносимость углеводов. Благодаря содержанию в растении полисахаридов, увеличивается отложение гликогена в печени и улучшается функция поджелудочной железы. В клинике Г.М.Садыкова доказала антиоксидантную активность масляного экстракта корня лопуха у больных с дисциркуляторной энцефалопатией второй стадии гипертонического генеза [56].

В корневищах и корнях ревеня содержатся антраценпроизводные: хризофанол, эмодин, алоэ-эмодин (5 %), фисцион, реин и моно- и дигликозиды, сеннозиды А, В, С, Д, глюкозид алоэ-эмодин-диантрон и другие диантрон-гликозиды. Кроме того, в корневищах ревеня найдены дубильные (до 10,6 %) смолистые вещества, флавонолы (рутин, кверцетин, гиперозид), антоцианы, пигменты, фитостерины, пектины, крахмал, глюкоза, значительное количество оксалата кальция, микроэлементы (марганец, железо, медь) [57]. Наблюдения ученых показывают, что биологически активные вещества экстракта ревеня замедляют процесс старения и улучшают умственную деятельность у лиц преклонного возраста [58]. Считают, что в основе этого эффекта лежит антиоксидантное действие, поскольку у обследуемых снижалось содержание липидных перекисей в сыворотке крови и возрастала активность супероксиддисмутазы в эритроцитах.

В литературных источниках имеются разные объяснения нейротропного эффекта травы зверобоя. Омечается его успокаивающие, в то же время тонизирующие и антидепрессантные свойства. Как известно, трава зверобоя содержит такие флавоноиды как рутин, гиперозид, бисапигенин, антраценпроизводные - гипериперин, псевдогипериперин, флороглюцины - гиперфорин, дубильные вещества, эфирное масло и другие биологически активные соединения. Как показывает литература, нейротропной активностью обладает основной флавоноид травы зверобоя гиперозид [59]. При этом гиперозид в малых дозах оказывает стимулирующее влияние на ЦНС, а в больших дозах – седативное действие. Как известно траву зверобоя получают от двух видов растений – зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum* L.) и зверобоя пятнистого (четырёхгранного) (*Hypericum maculatum* Crantz.), которые несколько отличаются по химическому составу. В частности, в траве зверобоя продырявленного содержание рутина выше по сравнению с гиперозидом. А у травы зверобоя пятнистого, наоборот, содержание гиперозида преобладает над рутином. Сумма флавоноидов при этом остается одинаковой.

По-видимому, для препаратов, полученных на основе травы различных видов зверобоя, следует ожидать различное действие на ЦНС.

В настойке зверобоя присутствует еще один флавоноид – кверцетин, для которого также выявлена некоторая нейротропная активность [60].

Можно предположить, что аналогично с флавоноидами гинкго двулопастного (в частности, аментофлавона) флавоноиды зверобоя травы также оказывают ангиопротекторный эффект на сосуды мозга. Следовательно, антидепрессантный эффект в какой-то мере может являться следствием устраненной ишемии мозга [61].

В то же время, нет полных оснований считать, что только антраценпроизводные оказывают специфичный для травы зверобоя антидепрессантный эффект, так как дозы антраценпроизводных в препаратах очень малы. Ряд зарубежных авторов указывают, что антидепрессантным эффектом обладает гиперфорин (флороглюцин), при этом для различных видов зверобоя отмечается разное содержание различных типов гиперфорина [62].

Литературные данные подтверждают влияние гинкго двулопастного на центральную нервную систему. Гинкго двулопастного листья содержат две группы веществ - флавоноиды (рутин, гиперозид, кверцетин, аментофлавон и др.) и терпеноиды (сесквитерпены, дитерпены) [63, 64].

Нейротропная активность препаратов гинкго двулопастного обусловлена содержанием димеров флавоноидов.

В результате исследований установлено выраженное антистрессорное и транквилизирующее действие экстрактов княжика. При наличии гипоксической травмы и ишемии головного мозга отмечается улучшение условно-рефлекторной деятельности животных после применения экстракта. Выделенные фракции проявляют ноотропный эффект, превосходящий по ряду показателей стандартный препарат пирацетам. Полученные данные

подтверждают, что фенолоспирты, изолированные из надземной части княжика, обуславливают его ноотропный эффект.

Полученные данные представляет большой интерес, так как фенолоспирты княжика по структуре близки к действующим веществам родиолы розовой — *n*-тирозолу и салидрозиду. А это позволило высказать предположение о возможности проявления ноотропной активности препаратами родиолы, которое подтверждено в эксперименте.

По данным литературы, галеновые препараты солодки оказывают антистрессовое и адаптогенное действие, мобилизуют нервно-эндокринные защитные механизмы организма, в результате содержания в ней глицирретовой кислоты. Комплекс биоактивных веществ корня солодки включает в себя: флавоновые гликозиды – ликвиритозид, тритерпеновые соединения, сапонины, группы фенольных веществ халкона и изофлавана, флаваноны и изофлаваноны, кумарины, производные куместана и бензофурана. Отмечено наличие ди- и триацилглицеридов, глико- и фосфолипидов, витаминов Е, С и провитаминов - каротиноидов. Многообразие биологически активных компонентов растения обуславливает противовоспалительные, антимикробные, противовирусные, ранозаживляющие, противоопухолевые, иммуностимулирующие свойства препарата [65, 66, 67].

Нарушения нервной системы могут быть обусловлены изменениями и в липидном обмене. При экспериментальной гиперхолестеринемии введение 3-аминопроизводного глицирретовой кислоты в дозе 25 мг/кг вызывало повышение активности супероксиддисмутазы – фермента антиоксидантной системы, что связывают с формированием адаптационных процессов, направленных на регулирование свободнорадикального окисления. Вероятно, что 3-аминопроизводное глицирризиновой кислоты, повышая активность супероксиддисмутазы, тем самым снижает уровень холестерина, т.е. эффект опосредован через антиоксидантную активность. Натриевая соль 18-ДГК при артериальной гипертензии снижала уровень катехоламинов в

крови, обладая антистрессорным действием. Корень солодки и ее составляющих на такие заболевания полости рта, как кариес, периодонтит, гингивит, кандидоз, рецидивирующая афтозный стоматит [68,69,70, 71].

При изучении поведенческих реакций у мышей было установлено антиагрессивное действие двудомной крапивы [72], которое может быть связано с химическим составом листьев крапивы. Они содержат аскорбиновую кислоту (до 269 мг %), витамин К (42- 45 мкг/г), пантотеновую кислоту; каротиноиды (бетта-каротин, ксантофенил, виоаксатин), гликозид уртицин, дубильные и белковые вещества, муравьиную, Р-кумаровую, феруловую органические кислоты, азотистые вещества, аминокислоты, в том числе незаменимые, а также аспарагиновую, глутаминовую; ацетилхолин, камедь, соли железа, кремния [73].

Флавоноид–содержащие препараты растительного происхождения используются в профилактике повреждений мозга при гипоксии. При использовании в профилактике повреждений мозга при гипоксии экстрактов шлемника байкальского и бадана толстолистного в дозах 200 мг/кг и 300 мг/кг соответственно имеет место нормализация скоростей дыхания митохондрий, восстановление сопряженности окисления с фосфорилированием. Выявлены выраженная антирадикальная активность указанных препаратов и способность их взаимодействовать с дыхательной цепью на уровне НАДН – дегидрогеназы [74]. Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи антигипоксической активности флавоноид – содержащих препаратов с антиоксидантными свойствами. Флавоноиды шлемника повышают физическую и умственную работоспособность (процессы обучения и память). Флавоноид вогонин восстанавливает нормальную возбудимость центральной нервной системы, уменьшает напряжение при психическом и физическом переутомлении. Байкалин подавляет перекисное окисление липидов в 375 раз сильнее, чем витамин Е, благодаря чему защищает сосуды головного мозга от процессов старения. Биофлавоноиды улучшают состояние капилляров

головного мозга, глаз и сердца, укрепляют их стенку, уменьшают спазм сосудов головного мозга, устраняя головные боли, шум в ушах. По мнению Криворучко Б.И. [75] гипоксия и ишемия вызывают однонаправленные метаболические нарушения. Это приводит к активации процессов перекисного окисления липидов, накоплению токсичных продуктов и ингибированию антиоксидантной системы. А, как известно, ишемические расстройства являются важным звеном патогенеза механических и термических травм, массивной кровопотери, инсультов, инфаркта миокарда, дыхательной недостаточности и др. В этом отношении эффективны растительные препараты, обладающие антиоксидантным действием. Эликсир “Эвалар”, содержащий спиртовые извлечения из 17 видов лекарственного растительного сырья и пантов марала обладает актопротекторными, антигипоксическими и антиоксидантными свойствами. Установлено, что препарат в эксперименте существенно повышал работоспособность как у интактных, так и у тиреоидэктомированных животных, усиливая систему неспецифической защиты путем активации реакций энергетического обеспечения и утилизации молочной кислоты [76]. Активация реакций энергетического обеспечения при использовании эликсира “Эвалар” является, вероятно, следствием обнаруженного антиоксидантного эффекта.

Таким образом, для реализации нейротропного эффекта препараты растительного происхождения проявляют антигипоксическое, антиоксидантное, энергосберегающее действие.

Переверзева Е.В. с соавторами [77], учитывая важную роль нейронов гиппокампа в механизмах памяти, внимания в опытах *in vitro* изучали влияние водного экстракта чаги на электрическую активность изолированных структур гиппокампа крыс. Полученные результаты позволяют судить об активирующем влиянии экстракта трутового гриба чаги на процессы, протекающие в ЦНС крыс и осуществляющие контроль защитных механизмов организма.

Экстракт элеутерококка в норме не влияет на содержание ГАМК, и в первые при действии стрессирующего фактора обеспечивает меньшее увеличение уровня ГАМК (на 38,8%). А далее в поздние часы стресса элеутерококк препятствует падению уровня ГАМК и способствует поддержанию ее содержания выше исходного уровня. Аналогичные результаты получены при использовании экстракта солодки.

В эксперименте было установлено, что экстракты альфредии поникшей (*Alfredia cernua*) обладают ноотропными свойствами. Экстракты способствуют улучшению показателей ориентировочно-исследовательского поведения и сохранности условного рефлекса пассивного избегания после гипоксической травмы, увеличивают физическую работоспособность. Наиболее выраженный эффект проявляет экстракт альфредии поникшей на 95 % этаноле [78].

Некоторые авторы считают, что препараты, применяемые при лечении заболеваний ЦНС, должны отвечать следующим требованиям: легко проникать через гематоэнцефалический барьер, быть хорошо растворимы в воде, что обеспечит быстроту их доставки в пораженные участки мозга; растворимы в крови, межклеточной и внутриклеточной жидкости, содержащимися в стенке сосудов, плазматических мембранах клеток. С другой стороны желательна, чтобы препараты были растворимы и в жирах – это обеспечит его эффективность в отношении и липидных перекисей, эпоксидов, липидных радикалов. Однако растворимость в воде и липидах очень редко сочетается в одном препарате. Главная цель применения различных форм лекарственных растений - дать клеткам мозга больше кислорода, улучшить обмен веществ и выработку нейромодуляторов, наладить прохождение нервных импульсов, что увеличит "скорость мысли".

Таким образом, на основе лекарственных растений создано довольно большое количество препаратов, нашедших широкое применение в практической медицине для лечения заболеваний нервной системы. Это связано с тем, что многим растениям присуща медиаторная активность. Кроме того, растения обладают

многокомпонентными фармакологическими свойствами (противовоспалительным, анаболическим, иммуностропным, антиоксидантным и др.), которые обеспечивают воздействие на предполагаемые этиопатогенетические факторы, максимально мобилизуют гомеостатический потенциал организма [79].

Вышеприведенные факты позволяют считать масляные экстракты, разработанные на основе дикорастущей флоры Западного Казахстана, весьма перспективными лечебно-профилактическими средствами, позволяющими значительно расширить ассортимент эффективных малотоксичных лекарственных препаратов и способствовать формированию фармацевтического рынка отечественной фитопродукции.

Глава 2 СКРИНИНГ МАСЛЯНЫХ ЭКСТРАКТОВ НА НАЛИЧИЕ НЕЙРОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ

Для поиска и фармакологического изучения новых нейротропных препаратов растительного происхождения были выполнены экспериментальные исследования. Эксперименты выполнены на 1220 крысах самцах линии «Август» со средней массой 160-200 грамм, при изучении на модели естественного старения - крысы в возрасте 12 месяцев со средней массой 300-350 грамм. Животные были разделены на 14 групп.

Первая группа животных была создана для проведения скрининга шести масляных экстрактов солодки, лопуха, девясила, крапивы, шалфея и полифитового масла «Шукур май» на наличие нейротропной активности. 2 группа животных этой серии служила контролем (интактные), к которым никакие методы воздействия не применялись. 3 группа – служила моделью амнезии, вызванной естественным старением, 4, 5, 6 группы – на модели естественного старения получали фитопрепарат «Солодки масло», фитопрепарат «Лопуха корня масло», масляный экстракт корня девясила; 7 группа – модель амнезии, вызванной внутрижелудочным введением 2% холестерина в течение 2 месяцев, 8, 9, 10 группа – на фоне холестериновой амнезии, получали фитопрепарат «Солодки масло», фитопрепарат «Лопуха корня масло», масляный экстракт корня девясила. 11 группа – модель амнезии, вызванной внутрибрюшинным введением скополамина в дозе 0,5 мг/кг массы тела [154]. При этом животные контрольной группы получали внутрибрюшинно в том же объеме 0.9% NaCl. 12, 13, 14 группы получали на фоне скополаминовой амнезии фитопрепарат «Солодки масло», фитопрепарат «Лопуха корня масло», масляный экстракт корня девясила.

Фитопрепарат «Солодки масло», «Лопуха корня масло» вводили внутрижелудочно в дозе 2,5 мл/кг массы тела, масляный экстракт из корней девясила в дозе 1мл/кг массы тела с помощью атравматического зонда.

Для первичной оценки новых веществ используются наиболее простые методы, позволяющие установить у исследуемого соединения наличие нейротропной активности.

В настоящей главе представлены результаты скрининга масляных экстрактов на наличие нейротропной активности в тесте «открытое поле» и Т-образный лабиринт.

Тест «открытое поле» предназначен для определения типа действия (стимулирующего или угнетающего) на ориентировочно-двигательную реакцию и локомоторную активность. Он заключается в исследовании двигательного компонента ориентировочной реакции и эмоциональной реактивности животных. Поведение белых крыс-самцов исследовали в течение 5-ти минут, т.к. основной объем информации приходится именно на этот отрезок времени [80].

Тест «открытое поле» позволил определить степень горизонтальной, вертикальной и исследовательской активности у животных после введения масляных экстрактов солодки, лопуха, девясила, крапивы, шалфея и полифитового масла «Шукур май». Критериями поведенческой реакции служили:

- число пересечений квадратов (горизонтальная активность)
- число вертикальных вставаний на задние лапки (вертикальная активность)
- число заглядываний в отверстие (норковое поведение, отражающее исследовательскую деятельность).

Влияние масляных фитопрепаратов на горизонтальные перемещения имели достоверный характер изменений.

После введения препаратов количество пересеченных квадратов увеличилось. Так, при введении масляного экстракта солодки горизонтальная активность возросла на 101%, лопуха - на 41%, девясила – на 75%, шалфея – на 42%, «Шукур май» - на 17%. При этом у масляного экстракта крапивы этот показатель был ниже на 32,8% по сравнению с контрольными величинами.

Однонаправленные изменения при введении фитоэкстрактов наблюдались и при изучении вертикальной активности. Масляные

экстракты солодки, лопуха, девясила и шалфея повышали число вставаний на задние лапки на 67%, 53%, 26%, 17% соответственно по сравнению с контролем.

А масляный экстракт из листьев крапивы и полифитовое масло «Шукур май» снижали вертикальную активность на 31% и 17,2% соответственно по сравнению с показателями интактных животных.

Изучаемые препараты оказывали на норковый рефлекс неодинаковое действие. Фитоэкстракты солодки, лопуха, девясила, крапивы достоверно повысили исследовательскую деятельность в 8,6 раз; 9,8 раз; 4,4 раза; 2,2 раза соответственно относительно контрольных величин. А масляный экстракт шалфея и полифитовое масло «Шукур май» не вызывали достоверных изменений этого показателя.

Таким образом, выраженное повышение горизонтальной, вертикальной, исследовательской активностей вызывают фитопрепарат «Солодки масло», «Лопуха корня масло» и масляный экстракт из корня девясила. Полученные результаты свидетельствуют о стимулирующем влиянии изученных фитоэкстрактов на центральную нервную систему.

Для изучения влияния фитопрепаратов на процесс обучения в опытах на крысах использовали модель Т-образного лабиринта.

Статистическую обработку физиологических методов исследования проводили с вычислением средних арифметических и их доверительных интервалов. Для оценки достоверности результатов использовали непараметрические критерии Вилькоксона-Манна-Уитни.

Крыс с суточной пищевой депривацией помещали в Т-образный лабиринт на 5 минут каждую в течение 2-х дней для адаптации к условиям опыта, а в течение последующих 5-ти дней осуществляли обучение животных условному пищедобывательному рефлексу. Регистрировали латентный период (пребывание в стартовом отсеке), количество ошибок (вставание на задние лапки, заход в отсек без пищи, возврат в стартовый отсек) и время реакции (побежка животного от стартового отсека до кормушки). Препараты

в период обучения вводили ежедневно до начала исследований. Эксперименты проводили один раз в сутки в утренние часы (9-00 до 12-00).

Как видно из таблицы 3, при введении масляных экстрактов солодки, лопуха, девясила латентный период был достоверно снижен к 5 дню исследования на 88%, 79,3%, 77,3% по сравнению с контрольной группой. Применение фитоэкстрактов из листьев крапивы, шалфея и полифитового масла «Шукур май» не оказывали достоверного влияния на пребывание в стартовом отсеке.

Введение фитоэкстрактов солодки, лопуха и девясила уменьшало количество ошибочных заходов в неподкрепленный отсек с первого дня исследования.

Крысы, получавшие масляные экстракты солодки и девясила на 5 день исследования, не допускали ни одной ошибки. Масляные экстракты корня лопуха и листьев шалфея достоверно снижали число неверных движений на 41% и 92,8% соответственно по сравнению с показателем интактных животных. Фитоэкстракт из листьев крапивы и полифитовое масло «Шукур май» не вызывали достоверных изменений показателя «число ошибок».

Введение изучаемых препаратов оказывало неодинаковое влияние на формирование памятного следа у животных. Так, масляный экстракт корня солодки вызывал достоверное снижение времени выполнения реакции на 5 день исследования (на 44,3%); масляный экстракт корня лопуха – на 4 день (на 48,2%); масляный экстракт корня девясила – на 2 день (на 84,4%) по сравнению с контрольными величинами. Масляный экстракт из листьев шалфея, масляный экстракт из листьев крапивы и полифитовое масло «Шукур май» не вызывали достоверного изменения этого показателя.

При повторном тестировании через 7 дней масляные экстракты способствовали воспроизведению приобретенных навыков в 1 день исследования.

Так, масляные экстракты солодки, лопуха, девясила, крапивы, шалфея достоверно снижали латентный период пребывания в стартовом отсеке во все 3 дня повторного тестирования. Полифитовое масло «Шукур май» вызывало аналогичное действие только в 1 день исследования.

Масляные фитоэкстракты из корней солодки, лопуха, девясила, крапивы, шалфеей достоверно снижали количество ошибок и время реакции, а при применении полифитового масла «Шукур май» время реакции оставалось достоверно выше показателей контрольной группы.

Следовательно, экспериментальное исследование масляных экстрактов в Т-образном лабиринте показало, что изучаемые препараты вызывают неодинаковое по выраженности и спектру действия влияние на выработку условного рефлекса с положительным подкреплением.

Исходя из полученных результатов, наиболее выраженное действие на латентный период, количество ошибок, время реакции и воспроизведение приобретенных навыков (долгосрочную память) оказывали фитопрепарат «Солодки масло», «Лопуха корня масло» и масляный экстракт корня девясила.

Таким образом, повышение исследовательской деятельности и локомоторной активности; снижение времени пребывания в стартовом отсеке, количество неправильных движений и времени побежки животного от стартового отсека до кормушки свидетельствует о стимулирующем влиянии на центральную нервную систему и усилении когнитивной функции, что позволяет предположить у изученных препаратов наличие ноотропного эффекта.

Поэтому, нами было решено провести углубленное изучение ноотропного действия масляных экстрактов солодки, лопуха, девясила при экспериментальных амнезиях согласно руководства по экспериментально-ному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [81].

Глава 3 ВЛИЯНИЕ МАСЛЯНЫХ ЭКСТРАКТОВ НА ПРОЦЕССЫ ОБУЧЕНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В настоящей главе представлены результаты исследований влияния масляных экстрактов из корней солодки, лопуха и девясила на процессы обучения и память животных при экспериментальной амнезии.

Для изучения влияния препаратов на процесс обучения в опытах на крысах использовали модель Т-образного лабиринта, условную реакцию пассивного избегания и условную реакцию активного избегания.

Статистическую обработку данных проводили с вычислением средних арифметических и их доверительных интервалов. Для оценки достоверности результатов использовали непараметрические критерии Вилькоксона-Манна-Уитни.

Нами было изучено влияние масляных экстрактов солодки, лопуха, девясила на процессы обучения на модели естественного старения.

Крыс с суточной пищевой депривацией помещали в Т-образный лабиринт на 5 минут каждую в течение 2-х дней для адаптации к условиям опыта, а в течение последующих 5-ти дней осуществляли обучение животных условному пищедобывательному рефлексу. Регистрировали латентное время, число ошибок и время реакции.

Результаты исследований показали, что у старых крыс период нахождения в стартовой площадке и время пробежки до отдела лабиринта с подкреплением на 5-ый день обучения занимало больше времени, чем у животных контрольной группы. Так, латентный период и время реакции на пятый день обучения у животных, с моделью естественного старения, были достоверно выше, чем в контрольной группе (в 4,9 и 1,6 раза соответственно). Между этими группами животных выявлены достоверные различия и в количестве ошибочных заходов в неподкрепленный отсек лабиринта. Старые крысы допускали в 9 раз больше ошибок, чем интактные животные.

Это, по-видимому, связано с усилением процессов торможения, так как животные подолгу застывали в одном положении.

Следовательно, у животных при естественном старении наблюдалось нарушение процессов обучения условному рефлексу с положительным подкреплением на этапах формирования памятного следа. Полученные результаты согласуются с данными литературы [82,83,84].

Масляный экстракт солодки на фоне модели естественного старения ускорял процесс обучения крыс в Т-образном лабиринте с 1 дня исследования, что выражалось в уменьшении латентного периода, количества ошибок и времени, необходимого для прохождения лабиринта, по сравнению с группой старых животных, не получавших препарат. При этом крысы, при введении масляного экстракта солодки, выполняли рефлекс значительно быстрее (в 1,5 раза), а количество ошибок уменьшилось в 4,5 раза, и различия с контролем были статистически значимыми. В этих условиях масляный экстракт солодки вызывал достоверное снижение время пребывания в стартовом отсеке (на 65%) по сравнению с контрольной группой.

Введение масляного экстракта лопуха препятствовало нарушению процесса обучения крыс, служивших моделью естественного старения, в Т-образном лабиринте. Так, латентный период реакции к 5-му дню обучения был в среднем в 12,1 и 2,5 раза ниже показателей старых животных, не получавших препарат, и интактных животных соответственно. Крысы, получавшие масляный экстракт лопуха выполняли задание в 1,7 раза быстрее старых животных и данные приближались к показателям контрольной группы. Количество неправильных движений достоверно снизилось на 94% по сравнению со старыми животными, при этом показатель соответствовал контрольным величинам.

В группе животных, которым вводили масляный экстракт девясила на фоне модели, уменьшалось количество ошибочных заходов в неподкрепленный сектор лабиринта (на 94%) и снижалось время латентного периода (14,8 раза) по сравнению со старыми

крысами. Время реакции и латентный период уменьшались с первых дней обучения, но к пятому дню различия между опытной и контрольной группами становились статистически незначимыми.

Таким образом, экспериментальное исследование масляных экстрактов из корней солодки, лопуха и девясила на фоне модели естественного старения в Т-образном лабиринте показало, что изучаемые вещества проявляли однонаправленное по выраженности и спектру действия влияние на выработку условно-го рефлекса с положительным подкреплением. Наиболее выраженное действие на побегку животного от стартового отсека до кормушки оказывал фитопрепарат «Солодки масло».

Через 7 суток у всех животных, обученных в Т-образном лабиринте, воспроизводили навыки, проверяя сохранение выработанной условной реакции.

Установлено, что у животных при естественном старении, через 7 суток не наблюдалось воспроизведения навыков, выработанных в Т-образном лабиринте, о чем свидетельствовали показатели латентного периода, времени реакции и количества ошибок на 3-й день при повторном тестировании.

Следовательно, животные при естественном старении не обладают долгосрочной памятью.

На фоне модели амнезии масляный экстракт солодки при повторном тестировании не препятствовал угашению выработанных условных рефлексов с положительным подкреплением в Т-образном лабиринте, а вновь стимулировал их выработку уже на первый день проверки.

При повторном тестировании навыков, выработанных крысами, которым вводили масляный экстракт лопуха при экспериментальной амнезии, вызванной естественным старением, воспроизведение латентного периода, количества ошибок и времени реакции отмечалось на 3-й день проверки.

Введение старым крысам масляного экстракта девясила способствовало воспроизведению навыков, что проявлялось в снижении латентного периода, количества ошибок. Животные этой

группы затратили самое меньшее время для захода в подкрепленный отсек по сравнению с интактными крысами на 1 день проверки (контроль – $61,0 \pm 1,18$; животные, получившие масляный экстракт девясила – $19,0 \pm 0,44$).

Таким образом, фитопрепараты «Солодки масло», «Лопуха корня масло» и масляный экстракт корня девясила оказывают однонаправленное действие и способствуют проявлению долгосрочной памяти. Наиболее выраженное действие на воспроизведение приобретенных навыков (снижение времени выхода из стартового отсека, побежки до кормушки и количества неправильных движений) при повторном тестировании оказывал масляный экстракт корня девясила.

Нами было изучено влияние масляных экстрактов на условную реакцию активного избегания при амнезии, вызванной естественным старением.

Условную реакцию активного избегания вырабатывали у крыс в течение пяти дней по методу двустороннего избегания болевого раздражителя в "челночной камере". Ежедневно регистрировали число правильно выполненных пробежек - реакцию избегания, в ответ на звуковой сигнал до получения болевого раздражителя, и реакцию избавления - число избавлений не позднее чем через 2 сек. после включения болевого подкрепления. Эксперименты проводились в одно и тоже время суток в утренние часы).

Результаты анализа полученных данных показали, что естественное старение оказывает существенное влияние на обучение животных в челночной камере.

Так, у старых животных показатель реакции избегания к концу обучения (5-й день) был статистически значимо ниже показателей контрольной группы (на 67,4%). При этом реакция избавления повышалась, но оставалась высокой по сравнению с показателями контрольной группы во все дни исследования.

Таким образом, число крыс, достигших критерия обученности в течение 5-ти дней выработки условной реакции активного избегания, в группе старых животных возрастало медленнее.

Следовательно, замедление выработки условной реакции активного избегания у крыс при естественном старении свидетельствует о нарушении процессов, обеспечивающих кратковременную память. Полученные результаты согласуются с данными литературы [85,86].

У животных, получавших масляный экстракт солодки на фоне амнезии, вызванной естественным старением, количество правильно выполненных реакций достоверно возросло по отношению к показателям, полученным у крыс с моделью патологии и не получавших препараты, при этом было достоверно выше контрольных величин с 1-го по 4-й дни исследования соответственно на 85; 160, 73 и 30,8 %.

Действие масляного экстракта солодки на выработку условной реакции активного избегания оценивали также по динамике изменения числа реакций избавления. В процессе обучения реакция избавления в группе животных, получавших солодку на фоне амнезии, была максимально снижена на четвертый день обучения, при этом показатель достоверно ниже (на 64%), чем в контрольной группе.

Масляный экстракт лопуха на фоне экспериментальной амнезии на процессы обучения животных в челночной камере достоверно увеличивал число реакций избегания на 3-й день исследования в 4 раза по сравнению с животными при естественном старении и не получавшими препарат, при этом различия с контрольными величинами были не достоверными.

Реакция избавления у старых крыс, получавших лопух, постепенно снижалась и становилась достоверно ниже показателей группы модели на пятый день обучения. Масляный экстракт лопуха снижал число реакций избавления с 3-го дня обучения, приближая этот показатель к контрольным величинам.

Улучшение результатов обучения в челночной камере отмечалось при введении масляного экстракта девясила в группе животных на фоне модели естественного старения. Так, число реакций избегания на 3-й, 4-й дни обучения достоверно возросло соответственно в 6 раз и 3,2 раза по сравнению с показателями модели патологии.

При введении масляного экстракта девясила, во все сроки обучения, наблюдалось достоверное снижение числа реакций избавления по сравнению с показателями группы животных на фоне амнезии. При этом показатель достигал контрольных величин.

Таким образом, масляные экстракты повышают процессы обучения животных при изменениях высших интегративных функций центральной нервной системы, вызванных естественным старением, улучшая краткосрочную память.

При повторном тестировании через 7 дней, старые животные, служившие моделью, не воспроизводили навыков, приобретенных в тесте условной реакции активного избегания.

Количество реакций активного избегания на 1-й, 2-й, 3-й дни обучения снижалось соответственно на 85, 46,6 и 37,4% против контрольных данных.

Число реакций избавления, при повторе через 7 дней, у животных на фоне амнезии, вызванной естественным старением, увеличивалось во все дни исследований (1-2-3 дни) соответственно в 2,7; 1,9 и 1,5 раза по сравнению с контрольными величинами.

Введение масляного экстракта солодки способствовало воспроизведению навыков, приобретенных в тесте условной реакции активного избегания уже с 1-го дня повторного исследования. У животных, получавших солодку, реакция избегания в 1 день повторного исследования была достоверно выше по сравнению с показателями модели патологии и контроля в 8,8 и 1,3 раза соответственно и продолжала увеличиваться в последующие дни. При этом реакция избавления достоверно уменьшалась со 2-го дня исследования по сравнению с контрольными показателями и данными модели амнезии.

Масляный экстракт лопуха приводил к улучшению выработки условной реакции активного избегания животных по сравнению с моделью патологии в 1-й и 2-й дни повторного исследования, а на 3-й день – с показателями контрольных величин. Наиболее выражено реакция избавления уменьшалась к 3 дню повторного тестирования на

71,8 и 57,6% по сравнению с моделью амнезии и контрольными значениями соответственно.

Масляный экстракт девясила оказывал аналогичные изменения в реакции избегания и повышал показатель обучения крыс на фоне модели патологии. При этом достоверные изменения наблюдались лишь на третий день исследования (на 21,7% против контроля).

Число реакций избегания при введении девясила животным уменьшалось во все дни исследований.

Таким образом, в тесте условной реакции активного избегания масляные экстракты солодки, лопуха и девясила повышали процессы обучения и обладали долгосрочной памятью. Наиболее выраженное действие проявлял фитопрепарат «Солодки масло».

Для изучения способности масляных экстрактов воздействовать на формирование рефлекса использовали метод выработки реакции пассивного избегания.

С целью изучения влияния веществ на этап фиксации следа памяти препараты вводили до обучения условной реакции пассивного избегания. При изучении влияния веществ на стадию воспроизведения следа памяти изучаемые препараты вводили до проверки сохранности условной реакции пассивного избегания. Регистрировали латентное время захода крыс в темный отсек камеры. Воспроизведение навыков изучали через 24 часа и 7 суток.

Естественное старение животных, по сравнению с контрольной группой, приводило к нарушению формирования рефлекса при выработке условной реакции пассивного избегания.

Так, через 24 часа после обучения на стадии фиксации и извлечения следа памяти, латентное время захода в темный отсек камеры старых крыс уменьшалось на 52%, а через 7 суток - на 54,6% соответственно по сравнению с контролем. Старые животные не воспроизводили приобретенные навыки через 7 суток при повторном тестировании.

Таким образом, естественное старение приводило к нарушению процессов обучения, при этом выраженное изменение энграммы

наблюдалось в стадии воспроизведения памятного следа. Полученные результаты согласуются с данными литературы [170].

Были изучено действие фитоэкстрактов солодки, лопуха и девясила на процессы обучения условной реакции пассивного избегания крыс при естественном старении.

Масляный экстракт солодки на фоне естественного старения вызывал определенные изменения выработки теста условной реакции пассивного избегания. Как видно из рисунка 12, при повторном тестировании через 24 часа и 7 суток латентное время захода в темный отсек камеры крыс, получавших солодку до обучения, было достоверно выше на 181,4 и 373%, по сравнению с данными, полученными при естественном старении, при этом показатели превышали в 2,1 раза и контрольные величины.

Достоверное улучшение сохранения навыка пассивного избегания наблюдалось в группе животных, которым вводили масляный экстракт лопуха. Так, через 24 часа время захода в темный отсек камеры удлинялось на 235,6 и 60,8%, а через 7 суток - на 373,1 и 114,5% по сравнению с моделью и контрольной группой соответственно.

Таким образом, проведенное исследование с использованием теста условной реакции пассивного избегания позволило выявить, что изучаемые препараты на фоне естественного старения повышали мнестическую функцию у обучаемых животных. Естественное старение нарушало процессы обучения крыс условной реакции пассивного избегания, наиболее выраженное действие, оказывая на процесс воспроизведения памятного следа. Масляные экстракты солодки, лопуха и девясила оказывали положительное влияние в большей степени на процесс фиксации памятного следа и способствовали воспроизведению приобретенных навыков. Наиболее выраженное действие на обучение крыс в тесте условной реакции пассивного избегания проявлял масляный экстракт из корней девясила.

Результаты влияния фитопрепаратов «Солодки масло», «Лопуха корня масло» и масляного экстракта из корней девясила, полученные в тесте Т-образного лабиринта, УРАИ и УРПИ на фоне амнезии,

вызванной естественным старением, доказывают ноотропное действие изученных масляных экстрактов.

Далее нами изучено влияние масляных экстрактов солодки, лопуха, девясила на выработку условной реакции пассивного избегания на модели амнезии, вызванной введением скополамина.

Скополамин - сложный эфир скопина и троповой кислоты, оказывающий центральное холинолитическое действие.

По данным ряда авторов, блокада М-холинорецепторов ухудшала функциональную связанность нейронов фронтальной коры, гиппокампа и фронто-гиппокампальные отношения. На уровне гиппокампа холиноблокаторы снижали функциональную связанность нейронов у животных. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при решении сложных когнитивных задач в условиях дефицита холинергической передачи ослабевают функциональная связанность и ассоциативные характеристики нейронных сетей фронтальной коры и гиппокампа животных.

В настоящей главе представлены результаты исследований влияния масляных экстрактов на обучение в условной реакции пассивного избегания при амнезии, вызванной скополамином.

Амнезия, вызванная введением скополамина у животных, по сравнению с контрольной группой, приводила к нарушению формирования рефлекса при выработке условной реакции пассивного избегания.

Так, у животных с экспериментальной амнезией, вызванной скополамином, на стадии фиксации следа памяти, латентное время захода в темный отсек камеры в период обучения уменьшалось на 34,9%, а при повторном тестировании через 24 часа не способствовало воспроизведению навыков и было достоверно ниже (на 40,5%) контрольных величин.

Таким образом, скополамин вызывал нарушения выработки кратковременной и долгосрочной памяти.

Масляный экстракт солодки на фоне скополаминовой амнезии вызывал достоверные изменения выработки теста условной реакции пассивного избегания. При обучении крыс, на фоне

экспериментальной амнезии, время пребывания на светлой площадке у крыс, получавших солодку, было достоверно выше на 30,1% по сравнению с данными, полученными при модели патологии, при этом показатель оставался ниже контрольных величин на 15,3%. Масляный экстракт солодки при повторном тестировании, через 24 часа, удлинял латентное время захода в темный отсек камеры по сравнению с показателями модели и контрольных значений на 92,4 и 14,3% соответственно, и способствовал воспроизведению приобретенных навыков.

Достоверное улучшение сохранения навыка пассивного избегания наблюдалось в группе животных, которым вводили масляный экстракт лопуха. Так, латентное время захода в темный отсек камеры достоверно удлинялось в период обучения на 18,9% по сравнению с моделью, но оставалось ниже значений контрольной группы на 22,5%. Воспроизведение навыка пассивного избегания достоверно возросло через 24 часа по сравнению с моделью патологии и контролем на 101,4 и 19,6% соответственно.

Масляный экстракт девясила на фоне амнезии, вызванной скополамином, при повторном тестировании увеличивал фазы фиксации и воспроизведения навыка пассивного избегания. Через 24 часа время захода в темный отсек камеры увеличилось на 89,8% по отношению к данным, полученным при тестировании животных с моделью патологии.

Таким образом, изученные фитопрепараты на фоне скополаминовой амнезии повышали ориентировочно-исследовательскую активность животных, снижали нарушение воспроизведения условной реакции пассивного избегания. Наиболее выраженное действие на воспроизведение приобретенных навыков оказывал фитопрепарат «Солодки масло».

Изучено влияние масляных экстрактов солодки, лопуха, девясила на выработку условной реакции пассивного избегания на модели амнезии, вызванной введением холестерина

Нарушения липидного обмена, в частности атеросклероз, вызывают поражения мозга, которые влекут за собой нарушения

памяти, внимания, зрения, двигательной функции и др. Как известно, повышение и накопление атерогенных липопротеинов низкой и очень низкой плотности приводит к атеротромботическому поражению артерий, в результате чего нарушается кровоснабжение мозга, образуются ишемические участки в его ткани. Гиперхолестеринемия один из основных факторов, приводящий к развитию амнезии.

Нами изучено влияние масляных фитопрепаратов на условную реакцию пассивного избегания при амнезии, вызванной длительным введением 2% холестерина.

Латентное время захода в темный отсек на фоне холестерина в период обучения достоверно понижается на 37,7% по сравнению с контролем.

При амнезии, вызванной введением холестерина, латентное время захода крыс в темный отсек камеры при повторном тестировании снижалось через 24 часа на 13,3% по отношению к контрольным величинам, что свидетельствует об ухудшении воспроизведения навыка пассивного избегания.

При анализе результатов, масляный экстракт солодки на фоне амнезии, вызванной холестерином, вызывал достоверные изменения выработки теста условной реакции пассивного избегания. При обучении крыс, на фоне экспериментальной амнезии, время пребывания на светлой площадке у крыс, получавших солодку, было достоверно выше на 38,7% по сравнению с данными, полученными при модели патологии, при этом показатель достигал контрольных величин. Масляный экстракт солодки при повторном тестировании, через 24 часа, удлинял латентное время захода в темный отсек камеры по сравнению с показателями модели на 18,7% и способствовал воспроизведению приобретенных навыков, при этом достоверных различий с контрольной группой не наблюдалось.

При применении масляного экстракта лопуха на фоне модели амнезии латентное время захода в темный отсек камеры в период обучения было достоверно ниже на 27% по сравнению с показателем контрольной группы. Воспроизведение навыка пассивного избегания

достоверно возрастало через 24 часа по сравнению с моделью патологии и контролем на 35,4 и 17,3% соответственно.

Масляный экстракт девясила на фоне амнезии, вызванной холестерином, при повторном тестировании увеличивал фазы фиксации и воспроизведения навыка пассивного избегания: латентное время захода в темный отсек камеры через 24 часа на 28,7% по отношению к данным, полученным при тестировании животных с моделью патологии.

Таким образом, фитопрепарат «Солодки масло», «Лопуха корня масло» и масляный экстракт корня девясила увеличивали время реакции животных в Т-образном лабиринте, реакцию избегания в тесте условной реакции активного избегания, удлиняли латентное время захода в темный отсек при выработке условной реакции пассивного избегания, что свидетельствует о повышении процессов обучения и памяти, т.е. о наличии ноотропного эффекта.

По-видимому, ноотропная активность фитопрепаратов солодки, лопуха, девясила обусловлена большим содержанием в них флавоноидов, глицирризиновой кислоты, витаминов С, Е и инулина. Как известно, флавоноиды препятствуют падению уровня ГАМК и способствует поддержанию ее содержания выше исходного уровня, а также оказывают ангиопротекторный эффект на сосуды мозга. Витамин С принимает активное участие в функционировании ГАМК-шунта, способствует поддержанию баланса тормозных и возбуждающих влияний в неокортексе.

Таким образом, биологически активные вещества изученных фитопрепаратов позволяют существенно ускорить выработку условных рефлексов, играющие важную роль в формировании памятного следа. Поскольку в основе физиологических функций лежат биохимические процессы, в последующих главах будут представлены результаты изученных биохимических показателей, что позволит выявить регуляторные механизмы, лежащие в основе действия препаратов.

Глава 4 ВЛИЯНИЕ МАСЛЯНЫХ ЭКСТРАКТОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ, АНТИОКСИДАНТНУЮ СИСТЕМУ И ФОСФОЛИПИДНЫЙ СПЕКТР ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ АМНЕЗИЯХ

Известно, что расстройства познавательной деятельности на клеточном уровне характеризуются различными функциональными и органическими нарушениями в работе нейронов головного мозга. При этом усиливается каскад метаболических нарушений, среди которых ключевое место занимают процессы перекисного окисления липидов, белков, нуклеиновых кислот активными формами кислорода. Что в свою очередь приводит к значительным клеточным повреждениям вещества головного мозга [87,88].

Активный кислород вызывает цепную реакцию окисления липидов. В результате образуются пероксильные производные липидов, которые активны и участвуют в распространении свободнорадикального процесса. Наиболее интенсивно эти процессы происходят в мозгу, который потребляет, несмотря на свой небольшой вес, много кислорода. А также имеет в составе мембран ненасыщенные липиды и слабую защитную антиоксидантную систему [89].

В результате распада гидроперекисей образуются первичные продукты ПОЛ – диеновые конъюгаты, которые легко окисляются и являются неустойчивыми соединениями. Малоновый альдегид, гексаналь, ацетон относятся к вторичным соединениям, которые являются конечным продуктом перекисного окисления липидов и одним из самых токсичных его продуктов.

Повреждающему действию свободных радикалов отвечает эндогенная антиоксидантная система организма, которая соблюдает равновесие между перекисным окислением липидов и антиокислительными системами, препятствуя их разрушительному действию [90, 91].

Исходя из вышесказанного, мы поставили цель изучить влияние масляных экстрактов на содержание малонового

диальдегида, каталазы, аскорбиновой кислоты в крови и в тканях головного мозга крыс при экспериментальных амнезиях.

Нами изучено влияние масляных экстрактов солодки, лопуха, девясила на содержание малонового диальдегида, каталазы, аскорбиновой кислоты при амнезиях, вызванных введением скополамина и холестерина.

В настоящей главе представлены результаты влияния масляных экстрактов солодки, лопуха и девясила на показатели процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при экспериментальных амнезиях, вызванных скополамином и холестерином.

Содержание малонового диальдегида в органах определяли тотчас после приготовления гомогенатов и через 60 минут после инкубации в аэробных условиях. Скорость перекисного окисления тканевых липидов определяли по приросту малонового диальдегида за время инкубации. В большинстве исследований, посвященных изучению состояния перекисного окисления липидов, малоновому диальдегиду отводится роль маркера, определение активности которого позволяет объективно оценить степень окислительных процессов в тканях организма.

Одними из важных компонентов защиты клетки от токсического действия липидных перекисей и гидроперекисей является каталаза и аскорбиновая кислота.

Количество малонового диальдегида в крови при амнезии, вызванной холестерином, повышалось, по сравнению с контролем, на 98,7%. А при амнезии, вызванной скополамином, повышалась на 145%.

Уровень каталазы и аскорбиновой кислоты в крови при холестериновой амнезии снижается на 10 и 53,7%; при скополаминовой амнезии – на 79 и 25,7% соответственно по сравнению с контрольными величинами.

Содержание малонового диальдегида в ткани мозга при амнезии, вызванной введением холестерина, повышалось на 98,1%, через 60 минут – на 97,4% по сравнению с показателями интактных животных.

А при скополаминовой амнезии, уровень малонового диальдегида в гомогенатах мозга повышался на 98,1%, через 60 минут – на 101,2% по сравнению с контрольными величинами.

Скорость перекисного окисления липидов при амнезиях, вызванных введением холестерина и скополамина повысилась в 1,95 и 2,08 раза соответственно по сравнению с контролем.

Таким образом, при амнезии, вызванной длительным введением холестерина и скополамина, наблюдается повышение процессов перекисного окисления липидов и снижение активности антиоксидантной системы.

Применение масляных экстрактов оказывало выраженное влияние на показатели процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при экспериментальной амнезии.

Масляный экстракт солодки снижал уровень малонового диальдегида в крови на фоне амнезии, вызванной введением холестерина, на 27,8% по сравнению с данными животных с амнезией, не получавших препарат, однако, показатель оставался выше контрольных значений на 43,3%. А, при скополаминовой амнезии, содержание малонового диальдегида в крови также снижалось, по сравнению с моделью патологии, на 73,5%, при этом показатель был ниже и контрольных значений на 34,9%.

Масляный экстракт солодки оказывал достоверное влияние на активность фермента антиоксидантной системы (каталазу) в крови. Так, солодка при амнезии, вызванной введением холестерина, повышала уровень каталазы по сравнению с моделью патологии и контролем - на 152 и 128% соответственно. А при скополаминовой амнезии – на 467 и 18,9% соответственно.

Однонаправленное действие масляного экстракта солодки наблюдалось и в отношении концентрации аскорбиновой кислоты. Так, солодка при холестериновой амнезии повышал уровень аскорбиновой кислоты в крови по сравнению с моделью патологии и контролем в 3,1 и 1,5 раза; а при скополаминовой амнезии – в 2,1 и 1,6 раза соответственно.

Выраженные изменения отмечены и в содержании малонового диальдегида в гомогенатах мозга. При применении масляного экстракта солодки, на фоне амнезии, вызванной холестерином, скорость перекисного окисления в мозге, по сравнению с моделью патологии, понижалась в исходном субстрате мозга на 46,8%, при этом показатель достиг контрольных величин. Через 60 минут инкубации содержание малонового диальдегида снизилась на 62,9%, при этом показатель стал ниже контроля на 26,9%.

При применении солодки, на фоне амнезии, вызванной скопололамином, содержание малонового диальдегида в мозге, по сравнению с моделью патологии, понижалась в исходном субстрате мозга на 47,6%, при этом показатель достиг контрольных величин. Через 60 минут инкубации содержание малонового диальдегида снизилась на 65,6%, при этом показатель стал ниже контроля на 30,7%.

При введении масляного экстракта солодки на фоне амнезии, вызванной холестерином, уровень каталазы в ткани мозга повышался по сравнению с моделью и контролем на 104,9 и 29,1% соответственно. Концентрация аскорбиновой кислоты также повышалась по сравнению с моделью патологии на 35,2%, при этом показатель достиг контрольных величин. При введении солодки на фоне амнезии, вызванной скопололамином, уровень каталазы в ткани мозга повышался по сравнению с моделью и контролем на 106 и 11,3% соответственно. Концентрация аскорбиновой кислоты также повышалась по сравнению с моделью патологии на 17,6%, при этом показатель достиг контрольных величин.

Введение масляного экстракта лопуха на фоне амнезии, вызванной введением холестерина, вызывало достоверное снижение содержания малонового диальдегида в крови и ткани мозга на 36,3 и 43,6% соответственно по сравнению данными животных с амнезией и не получавших препарат, однако показатели при этом оставались выше контрольных значений на 26,5 и 11,7%.

Масляный экстракт лопуха вызывал повышение уровня каталазы при холестериновой амнезии в крови – на 81,9% и в ткани

мозга - на 98,9% по сравнению с показателями животных, служивших моделью патологии, при этом показатель превышал контрольные значения на 64,6 и 25,3% соответственно.

Концентрация аскорбиновой кислоты при введении масляного экстракта лопуха повышалась в крови на 226,4%, в гомогенатах мозга – на 15,9% по сравнению с моделью амнезии. При этом уровень аскорбиновой кислоты в крови был выше на 51%, а в ткани мозга достигал контрольных величин.

При амнезии, вызванной скополамином, наблюдались однотипные изменения, отличающиеся лишь глубиной сдвигов: в крови и ткани мозга уровень малонового диальдегида снижался по сравнению с моделью, при этом достигал контрольных величин. Содержание каталазы и аскорбиновой кислоты в крови повышалось и было достоверно выше показателей конт-рольной группы, в ткани мозга концентрация каталазы повысилась по сравнению с показателями животных с моделью патологии и контроля. На уровень аскорбиновой кислоты, при амнезии, вызванной скополамином, в ткани мозга, масляный экстракт лопуха не влиял и его уровень был достоверно ниже контрольных значений на 22,6%.

Аналогичные изменения вызывал и масляный экстракт девясила. Так, девясил на фоне холестериновой амнезии вызывает статистически значимое снижение содержания малонового диальдегида в крови и ткани мозга на 53,9 и 49,5% соответственно по сравнению данными животных с амнезией и не получавших препарат, при этом показатели достигали контрольных значений. Масляный экстракт девясила вызывал повышение уровня каталазы и аскорбиновой кислоты в крови – на 112,6 и 167,8%; в ткани мозга - на 85,4 и 25,8% соответственно по сравнению с показателями животных, служивших моделью патологии.

При амнезии, вызванной скополамином, девясил вызывал однонаправленные сдвиги, отличающиеся лишь глубиной изменений. Так, девясил снижал уровень малонового диальдегида в крови и ткани мозга на 82,8 и 52,3% по сравнению с моделью патологии, при этом показатель в крови был достоверно снижен на

57,8% по отношению к контролю, а в ткани мозга соответствовал норме. Содержание каталазы и аскорбиновой кислоты в этих условиях повышалось в крови по сравнению с моделью патологии, при этом показатель каталазы соответствовал, а аскорбиновой кислоты превышал контрольные величины. В ткани мозга уровень каталазы и аскорбиновой кислоты достоверно повышался по отношению значений у животных с моделью патологии, при этом содержание каталазы превышала, а аскорбиновой кислоты соответствовало контрольным величинам.

Таким образом, масляные экстракты из корней солодки, лопуха и девясила оказывают при амнезии, вызванной метаболическими нарушениями, активизируют антиоксидантную систему, а при амнезии, вызванной нейромедиаторными нарушениями, снижают процессы перекисного окисления липидов и повышают антиоксидантную защиту. Полученные результаты свидетельствуют о выраженном антиоксидантном действии изученных препаратов при нарушениях памяти. По-видимому, в механизме антиоксидантного действия значительная роль принадлежит содержащимся в масляных экстрактах - флавоноидам и такого витамина-антиоксиданта, как аскорбиновая кислота; инулину и фенольным соединениям, которые, как известно, относятся к группе водорастворимых антиоксидантов; кверцетину и α -токоферолу. Флавоноиды более эффективные антиоксиданты, чем токоферол.

Нами изучено влияние масляных экстрактов солодки, лопуха, девясила на фосфолипидный спектр ткани мозга при амнезии, вызванной введением скополамина.

Память — это свойство нервных клеток, зависящее от пластичности сети нейронов. А, пластичность напрямую зависит от фосфолипидного слоя мембран нервных клеток.

По данным литературы, модификации нейронов происходит при активации ненасыщенных жирных кислот в липидах клеточных мембран — перекисное окисление липидов (ПОЛ). А это приводит к деполяризации и нарушению структурно-функционального

состояния мембраны и изменению микровязкости липидного слоя и порога чувствительности нейронов. Нарушение мембраны липидного слоя вызывает изменение структуры мембранных белков, уровня их взаимодействия, что отражается на работе ионных каналов, сродстве рецепторов с лигандами. [92,93].

Среди фосфолипидов выделяют две основные категории: кислые и нейтральные. К первым относятся фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, кардиолипин – они обладают высокой степенью обменяемости и принимают участие в структурной организации биологических мембран, обеспечивают функциональную активность ряда мембраносвязанных ферментных комплексов. К нейтральным фосфолипидам относятся фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, сфингомиелин, которые выполняют преимущественно пластическую функцию [93]. Вместе с тем известно, что при многих патологических состояниях отмечается значительное повышение некоторых высокоактивных метаболитов фосфолипидов (лизофосфолипиды, 1-алкил-2-ацетил-sn- глицеро-3-фосфохолин и др.), приводящих к токсическому повреждению тканей [94, 95, 96].

Концентрацию фосфолипидов определяли по содержанию фосфора. Уровень отдельных фракций фосфолипидов выражали в процентах (по фосфору) от суммарных фосфолипидов.

При амнезии, вызванной скополамином, наблюдаются значительные изменения в фосфолипидном спектре мозга животных.

При введении скополамина наблюдается повышение уровня лизофосфатидилхолина (ЛФХ) на 32,2%, снижение сфингомиелина (СФМ) на 27%, фосфотидилхолина (ФХ) на 19%, фосфатидилэтаноламина (ФЭА) на 23%, фосфотидилсерина (ФС) на 71%, цереброзидов на 22% и повышение содержания фосфатидных кислот (ФК) в 4,2 раза по сравнению с контролем. Установлено снижение содержания общих фосфолипидов (ФЛ) на 27% по сравнению с контрольным показателем. Полученные результаты свидетельствуют о повышении текучести мембраны,

уровня легкоокисляемых липидов и нарушении обменяемости липидов при скополаминовой амнезии.

Следовательно, снижение кислых фосфолипидов происходило за счет ФС, а нейтральных фосфолипидов - в основном за счет лизофосфатидилхолина ЛФХ. Сдвиги во фракционном составе фосфолипидов сказывались на величине коэффициента НФЛ/КФЛ, который увеличивался на 70,6%, по сравнению с контрольной группой.

Вместе с повышением коэффициента НФЛ/КФЛ возникало и выраженное повышение уровня ФК (на 326%), это также свидетельствует о заметном снижении обменяемости фосфолипидов и нарушении холинергической стимуляции. Заслуживает внимания и повышение уровня ЛФХ, так как лизоформам фосфолипидов придается ведущая роль в деструкции липидного компонента клеточных мембран. Величина соотношения ФХ/ФЭА увеличивалась на 6,4% по сравнению с контролем. Снижение уровня СФМ приводило к уменьшению коэффициента СФМ/ФХ, свидетельствующего о жесткости липидной фазы мембраны. Содержание СФМ и ФХ уменьшается, так как происходит их распад, а продукты катаболизма ЛФХ, ФС увеличиваются. Увеличение содержания ЛФХ происходит вследствие блокады метаболических путей превращения его в ФХ, нарушения процессов ингибирования ЛФХ и выведения его из организма. Это свидетельствует о появлении маркеров патологии на уровне мембранных структур, а именно - продуктов свободнорадикального окисления, обуславливающих нарушение проницаемости в сторону ее увеличения, изменения текучести и стабильности мембран. Лизоформы способствуют появлению дефектов в липидном бислое клеточных мембран и возникновению в нем ионных каналов, что сопровождается нарушением барьерной функции мембраны.

Таким образом, амнезия, вызванная введением скополамина, приводила к изменению фракционного состава фосфолипидов тканей мозга, направленность которых свидетельствует о снижении их обменяемости и изменении проницаемости клеточных мембран.

Было изучено действие масляных экстрактов на фосфолипиды ткани мозга крыс при амнезии, вызванной скополамином. Масляный экстракт солодки вызывал наиболее выраженное снижение уровня ЛФХ (на 28,7%), по сравнению с показателем у крыс, содержащихся на фоне амнезии и не получавших препарат, при этом содержание этой фракции соответствовало контрольным величинам. Уровень ФХ повышался и приближался к контрольному показателю. При этом уровень ФК снижался, по сравнению с моделью патологии, что свидетельствует об интенсификации обмена фосфолипидов, в частности, синтеза фосфолипидов под влиянием солодки. Снижение уровня ЛФХ, по сравнению с показателями у животных, с моделью амнезии также подтверждает преобладание синтеза над его гидролизом.

Содержание СФМ повышалось при применении солодки на фоне амнезии на 75,3 и 28,3% по сравнению с моделью и контролем. Уровень цереброзидов (Цб) – структурного компонента миелина - повышался при введении солодки на фоне амнезии на 66,8 и 31,1% по сравнению с моделью амнезии и контрольными величинами. Увеличение суммы кислых фосфолипидов происходило за счет ФК и ФС. Выявленные сдвиги сказываются на величине коэффициента НФЛ/КФЛ.

Введение масляного экстракта солодки повышало уровень ФХ, при этом показатель соответствовал контрольным значениям. Соотношение ФХ/ФЭА не изменялось. При введении солодки, на фоне скополаминовой амнезии, уровень ФК снижался и достигал контрольных величин, что свидетельствует о восстановлении холинергической стимуляции.

Таким образом, фитопрепарат «Солодки масло» вызывает нормализацию фосфолипидного спектра мозга крыс на фоне амнезии, вызванной скополамином..

Масляный экстракт лопуха на фоне экспериментальной амнезии вызывал повышение СФМ на 71,1%, при этом показатель достоверно превышал контрольные величины.

Соотношение СФМ/ФХ, свидетельствующее о жесткости липидной фазы мембраны, повышалось против контроля на 53,8%. Уровень цереброзидов был наиболее повышен при применении лопуха – на 82,4 и 43,3% по сравнению с моделью патологии и контролем.

Однонаправленные изменения в фосфолипидном спектре гомогенатов мозга вызывал и масляный экстракт девясила. Масляный экстракт девясила увеличивал содержание общих фосфолипидов по сравнению с показателями животных с амнезией и не получавших препарат. Уровень СФМ достоверно увеличивался при введении девясила на 75,3 и 28,3% по сравнению с моделью патологии и контролем соответственно. Уровень ФХ и ФЭА повышался по сравнению с показателями крыс с амнезией, однако оставался ниже контрольных значений.

Введение масляных экстрактов лопуха и девясила не вызывает полной нормализации фосфолипидного спектра гомогенатов мозга крыс при амнезии, вызванной скополамином.

Таким образом, введение на фоне амнезии фитопрепаратов вызывает снижение уровня ЛФХ, повышение СФМ, ФХ, ФЭА, что свидетельствует о стабилизации наружного слоя, ФС - внутреннего слоя мембраны, а это в свою очередь способствует поддержанию проницаемости клеточных мембран и гибкости нейронов мозга. Это подтверждает и изменение соотношений ФХ/ФЭА, СФМ/ФХ. Повышение содержания цереброзидов - структурного компонента миелина, свидетельствует о нормализации прохождения импульса в аксоне, а снижение уровня ФК говорит о повышении его обмена и восстановлении холинергической стимуляции.

По-видимому, содержащиеся в фитоэкстрактах полиненасыщенные жирные кислоты, фосфолипиды, аминокислоты способствуют стабилизации фосфолипидного состава мозга, тем самым нормализуют липидзависимые функции биомембран [97].

Глава 5 ВЛИЯНИЕ МАСЛЯНЫХ ЭКСТРАКТОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В ТКАНИ МОЗГА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АМНЕЗИИ

Последствия нарушений пластического и энергетического обменов для нервной системы весьма пагубны. Дефицит энергии может быть связан с поражением клеток нервной системы или действием токсических веществ на гемодинамику, транспорт кислорода в крови и дыхание. В наибольшей степени нарушение энергетического обмена сказывается на состоянии нейронов, которые обеспечивают потребление кислорода и синтеза необходимых веществ. Острое нарушение энергетического обмена в организме может сопровождаться судорожным синдромом, глубоким истощением запасов глюкозы и гликогена в нейронах [98,99].

Ни один орган не поглощает глюкозу крови с такой скоростью и в таких количествах, как мозг. Необычайная зависимость функционирования головного мозга от постоянного притока глюкозы из крови объясняется прежде всего тем, что собственные запасы данного углевода в мозговой ткани чрезвычайно малы по сравнению с высокой интенсивностью его окисления. При этом отмечается низкая проницаемость гематоэнцефалического барьера для других субстратов окисления [100, 101].

Определенное значение в компенсации нарушений функций нервной системы имеет нейроспецифическая система ГАМК-шунта, представляющая собой механизм защиты от гипоксии. А, как известно, гипоксия является пусковым механизмом всех структурных и метаболических нарушений головного мозга [102,103].

Как известно, энергетический потенциал мозга может быть улучшен за счет ускорения окисления жирных кислот, повышения скорости декарбоксилирования кетокислот цикла трикарбоновых кислот и с помощью ГАМК-шунта. Об этом свидетельствуют биохимические исследования на стадии L-кетоглутарат-сукцинат, через ГАМК-шунт, что способствует прохождению до половины потока субстратов цикла трикарбоновых кислот [104].

Для уточнения механизма действия масляных экстрактов, нами было изучено их влияние на энергетический обмен в мозге при амнезии, вызванной введением скополамина.

Было изучено влияние масляных экстрактов солодки, лопуха, девясила на биоэнергетические показатели при амнезии, вызванной введением скополамина. Результаты, полученные при изучении состояния энергетического обмена, в условиях амнезии, свидетельствуют, что скополамин влияет на уровень гликемии и содержание глюкозы в изученных тканях. Так, анализ полученных данных показал, что амнезия, вызванная скополамином, у животных приводила к достоверному повышению концентрации глюкозы в крови и ткани печени на 16,3 и 13,6 % по сравнению с контрольной группой.

При этом, в ткани мозга уровень глюкозы был ниже на 10% по сравнению с контролем. Наряду с определением уровня глюкозы в ткани печени исследовали и содержание резервного углевода – гликогена. Содержание гликогена снижалось на 13% по сравнению с контрольными величинами. Уровень α -кетоглутарата на фоне амнезии, вызванной СК, повысился на 11,1% по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, при амнезии, вызванной введением скополамина, наблюдается уменьшение энергетических субстратов в ткани мозга и печени. Кроме этого, амнезия снижает активность синтетических процессов в тканях печени, на что указывает достоверное снижение уровня гликогена. Повышение уровня α -кетоглутарата свидетельствует о развитии компенсаторных реакций в организме животных.

Введение масляных экстрактов крысам на фоне амнезии вызывало изменения уровня глюкозы в крови и тканях исследуемых органов. Применение масляных экстрактов солодки, лопуха и девясила вызывало однонаправленные изменения уровня глюкозы на фоне амнезии, вызванной скополамином, в крови: масляный экстракт солодки вызывал снижение уровня глюкозы - на 15,4%, при этом ее уровень достигал показателя контрольной группы, масляный экстракт лопуха – на 26,3%, масляный экстракт девясила – на 21,4%, однако этот показатель был ниже

контрольных величин. Масляные экстракты солодки, лопуха и девясила повышали уровень глюкозы в ткани мозга на 20,2; 23,3 и 29,5% соответственно по сравнению с моделью и были достоверно выше контрольных значений. Масляный экстракт солодки повышал на фоне амнезии уровень глюкозы и гликогена в ткани печени - на 33,8 и 53,4%, масляный экстракт девясила – на 17,8 и 33,3% соответственно по сравнению с моделью патологии, при этом показатели были достоверно выше контроля. Масляный экстракт лопуха понижал в ткани печени уровень глюкозы на 20,4% и повышал содержание гликогена на 8,1% по сравнению с моделью патологии, однако эти показатели оставались ниже контрольных величин. Масляные экстракты солодки, лопуха и девясила на фоне амнезии повышали содержание α -кетоглутарата в ткани мозга по сравнению с показателями модели амнезии и контроля: солодка – на 11,5 и 23,9%; лопух – на 11 и 22,8%; девясил – на 16,7 и 29,7% соответственно.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о повышении потребления глюкозы тканями организма, в первую очередь тканями мозга, как легко мобилизуемого энергетического источника, усиливая метаболизм углеводов при применении масляных экстрактов.

По-видимому, повышение активности α -кетоглутарата свидетельствует о усилении образования ГАМК и АТФ, процессов трансаминирования (синтеза белка) в ткани мозга, тем самым способствует энергообеспеченности и пластичности головного мозга.

По-видимому, структурное сходство глицирризиновой кислоты, содержащейся в солодке, со стероидами, стимулирует гликогенолиз, а повышение уровня глюкозы вызывает усиление действия инсулина на образование гликогена в печени. Содержащийся в лопухе и девясиле инулин способствует улучшению углеводного обмена, так как при гидролизе инулина образуется фруктоза, которая, утилизируясь, не затрагивая инсулинзависимых механизмов, повышает энергообеспеченность организма животных.

Глава 6 МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОЦИТОВ НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ МАСЛЯНЫХ ЭКСТРАКТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ АМНЕЗИЯХ

Нарушение когнитивных функций в условиях церебральных патологий протекают на фоне выраженных структурных изменений тканей мозга. Причинами могут быть угнетение процессов биоэнергетики, развитие глутаматной «эксайтотоксичности», повышенная продукция активных форм кислорода, снижение активности антиоксидантных систем, активация апоптоза [105].

Характерной особенностью мозговой ткани является отсутствие возможности депонирования в ней энергетических запасов (кислорода, глюкозы). Поэтому требуется непрерывное их поступление с кровью. Потребный дебит мозгового кровотока, который обеспечивается специальной системой артериальных и венозных сосудов, в среднем составляет 55 мл крови на 100г мозгового вещества в 1 мин. Характер капилляров меняется в зависимости от их функционального состояния [106]. В результате резкого увеличения уровня холестерина в тканях уменьшается количество макроэргических фосфорных соединений, меди, марганца, йода, кобальта, возникает дефицит витаминов, снижаются окислительные процессы и происходят изменения в соединительной, железистой и мышечной тканях. Реакция организма на нервные раздражители ослабевает, в центральной нервной системе ослабевает сила и мобильность корковых процессов, замедляется скорость прохождения нервных импульсов. Склерозирование сосудов нарушает их эластичность, возникают ишемии, дегенеративные и атрофические процессы в сосудах сердца, аорты, головного мозга, почек, или наступает общий склероз [106]. К нарушениям дегенеративного характера приводят также изменение процессов иннервации, возникающие при интоксикациях, воздействии нейроагентов (скополамина и др.).

Нами была создана модель амнезии, вызванная длительным введением холестерина, при которой изучены морфологические изменения вещества головного мозга.

В основном были обнаружены структурные изменения нейроцитов и сосудов микроциркуляторного русла.

В поле зрения нами были обнаружены мелкие сосуды в виде цепочек, представленные 3-мя сосудами (капиллярами), расположенными между извилинами. Стенка их утолщена, часть интимы оголена, в просвете сосудов эритроциты.

Эластичные волокна набухшие, полярность их нарушена, местами они разволокнены. В стенке 4-го сосуда на значительном протяжении отсутствует интима, просвет его расширен и содержит гомогенные массы в виде сладжей.

В значительных полях зрения наблюдались очаги ишемии, диапедезных кровоизлияний, аутолиза мозговых клеток, «разряднения» нервной ткани и мезенхимальной реакции по периферии. В нейроцитах отмечалось набухание цитоплазмы, которая при этом приобретала сферическую форму, а ядра оттеснялись на периферическую зону. В некоторых участках цитоплазма измененных нервных клеток становилась бледной и гомогенной. В единичных полях зрения был выражен перипеллюлярный отек.

При импрегнации аммиачным серебром было выявлено неравномерное окрашивание нервных элементов, с недостаточным восприятием окраски, на фоне которых определены слабые импрегнированные клетки и стенки сосудов микроциркуляторного русла.

Нервные клетки были дистрофически изменены, цитоплазма бледная, вытянутая, ядра пикнотичны; отростки на значительном протяжении поля зрения не сохранены, в более сохранных участках они были укорочены и имели плотное строение.

Таким образом, длительное введение холестерина вызывает нарушения кровообращения в сосудах микроциркуляторного русла, а также нарушение целостности нервных клеток и их отростков,

что свидетельствует о нарушении адаптивных возможностей нейроцитов.

При гистологическом исследовании вещества головного мозга экспериментальных животных в результате действия масляных экстрактов на фоне амнезии, вызванной ХС, отмечались изменения, характеризующие активизацию компенсаторно-приспособительных реакций.

Клетки увеличены в размерах, цитоплазма их набухшая, ядро расположено ближе к центру, отростки вытянуты, сохранены и четко просматривались. В отдельных полях зрения отмечалось увеличение числа нейроцитов и местами их плотное расположение.

Стенка цитоплазмы клеток более отчетливо просматривалась, ядра становились более сохранными, что документирует о насыщении ее фосфолипидного слоя при введении фитопрепаратов.

Таким образом, увеличение объема цитоплазмы нейроцитов, их числа и плотности расположения при введении масляных экстрактов указывает на усиление белковосинтетической функции нейроцитов. Масляные экстракты способствуют восстановлению фосфолипидного слоя мембран нервных клеток мозга, сохранению структуры нервных отростков, что свидетельствует о нейропротекторных свойствах фитопрепаратов, как проявлении защитной компенсаторно-приспособительной реакции.

Нами изучена морфологическая характеристика нейроцитов на фоне амнезии, вызванной скополамином.

При воздействии скополамина микроскопически нами обнаружены выраженные дистрофические и некротические изменения с нарушением структуры клеток: цитоплазма увеличена, в некоторых участках очаги некроза с кариопикнозом, кариорексисом и лизисом ядер. На границе таких участков отмечается демаркационный вал клеток, отграничивающих более сохранные участки головного мозга. Во всех полях зрения отмечался выраженный периваскулярный и перицеллюлярный отек.

При серебрении микроскопически были выявлены значительные очаги перичеселлюлярного отека, располагающиеся вокруг нейроцитов и длинных отростков.

В таких участках при сдавливании отечной жидкостью отростки представлены в виде коротких и тонких нитей, некоторые – в виде гомогенных веществ и клеток-теней.

В некоторых полях зрения отмечалось насыщенное восприятие окраски стенками сосудов микроциркуляторного русла и длинными отростками нервных клеток.

Таким образом, скополамин, являясь центральным холиноблокатором и нарушая холинергическую стимуляцию нервной системы, морфологически вызывал значительные структурные изменения клеток в виде белковой дистрофии с повреждением их длинных и коротких отростков.

При введении масляных экстрактов была выявлена сохранность перичеселлюлярного отека; клетки на этом фоне были увеличены, плотно и компактно расположены, ядра становились гиперхромными, занимали почти всю цитоплазму. В некоторых клетках более четко просматривались отростки, но они были несколько укорочены и не во всех полях зрения имели биполярность, но тем не менее определялась тенденция к уменьшению ишемизированных очагов и участков разряжения.

При окраске аммиачным серебром на фоне введения масляных фитопрепаратов были обнаружены сетчатое строение отростков клеток: часть длинных отростков была расположена горизонтально, а более короткие – продольно.

При введении масляных экстрактов выявлено некоторое улучшение структурной организации клеток головного мозга, увеличение размеров клеток, их плотное и компактное расположение в отдельных участках, гиперхромность ядер и тенденция к уменьшению очагов ишемии и разряжения, что свидетельствует о восстановлении межотросчатых контактов и усилении синтетической активности нейроцитов.

Глава 7 ХАРАКТЕРИСТИКА КОРРЕЛЯЦИОННЫХ СВЯЗЕЙ МЕЖДУ ПРОЦЕССАМИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ, АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ, ФОСФОЛИПИДНОГО СПЕКТРА И ПАМЯТИ

Нарушения когнитивных функций мозга, расстройства нейрометаболизма на клеточном уровне характеризуются различными нарушениями в работе нейронов головного мозга. Предпосылкой для повреждения клеток служат дефекты митохондриального окислительного фосфорилирования как реакция на оксидативный стресс. Оксидативный стресс связан с резким усилением свободно-радикальных процессов из-за повышенного образования активных интермедиатов кислорода. Повышенная продукция свободных радикалов влечет за собой повреждение молекул липидов в виде реакции их перекисного окисления липидов [107,108].

Экспериментальные данные свидетельствуют, что продукты перекисного окисления липидов играют большую роль в развитии тканевого поражения. Их действие развивается через разнообразные механизмы, как окисление липидов клеточных мембран, микрососудистое поражение, образование отека мозга [109].

Между тем известно, что мозговые структуры, по сравнению с другими тканями, имеют слабую антиоксидантную систему, делая их еще более уязвимыми для оксидативного стресса.

Для изучения характера изменений между показателями перекисного окисления липидов-антиоксидантной системы, фосфолипидного состава и памяти были рассмотрены корреляционные взаимоотношения активности малонового диальдегида, каталазы, содержания фосфолипидов в ткани мозга и времени захода в темный отсек в тесте условной реакции пассивного избегания на фоне амнезии, вызванной скополамином при применении фитопрепарата «Солодки масло». При анализе корреляционных взаимоотношений было выявлен дисбаланс между

малонового диальдегида (МДА), каталаза, аскорбиновая кислота, памятью и фосфолипидным спектром, который проявлялся обратными отрицательными корреляционными взаимоотношениями. При амнезии, вызванной скополамином, имелись слабые отрицательные корреляционные связи МДА/СФМ ($r=-0,28$), КАТ/ЛФХ ($r=-0,11$); умеренные обратные связи МДА/Цб ($r=-0,45$), значительные отрицательные связи витамин С /ЛФХ ($r=-0,64$); сильно выраженные обратные связи КАТ/ФХ ($r=-0,88$); очень сильная обратная корреляционная связь память/СФМ ($r=-0,96$), память/Цб ($r=-0,99$).

Интенсификация процесса пероксидации липидов приводит к нарушению равновесности липидного спектра (повышение содержания ЛФХ $r=0,65$) за счет активного вовлечения в процесс окисления почти всего фосфолипидного спектра (ФХ, СФМ, Цб), угнетения антиоксидантной активности, которое реализуется уменьшением уровня ФХ и истощением активности ферментов АОС, что доказывают наличие сдвигов метаболической адаптации на клеточном уровне.

Таким образом, результаты анализа показали, что скополаминовая амнезия сопровождается повышением содержания МДА, снижением активности КАТ и уровня АК, при этом нарушается фосфолипидный спектр (за счет повышения ЛФХ, снижения СФМ, ФХ, Цб), что приводит к нарушению выработки условной реакции пассивного избегания.

Следует отметить, что у животных, получавших масояный экстракт солодки в течение 30 дней, существовавшая отрицательная корреляционная зависимость на модели амнезии усилилась. Так, корреляционная связь МДА/СФМ стала со слабо отрицательной - сильно выраженной ($r=-0,85$), МДА/ФХ с прямой положительной – отрицательной сильно выраженной ($r=-0,89$), что свидетельствует о снижении процессов перекисного окисления липидов и восстановлении фосфолипидного состава ткани мозга. При анализе показателей антиоксидантной системы и фосфолипидного спектра наблюдается отрицательная

корреляционная связь, что указывает на стабилизацию структурно-функциональной организации мембранного аппарата клеток и антиоксидантной системы. Полученные достоверные корреляционные характеристики существенно влияют и на процессы обучения. Так, при применении солодки на фоне скополаминовой амнезии, отмечается наличие слабой отрицательной связи память/ФХ ($r=-0,04$). Как известно, фосфатидилхолин активирует Na^+K^+ -АТФазу, моноаминооксидазу, что способствует передаче импульса в процессе обучения. При введении масляного экстракта солодки уменьшается содержание МДА и соответственно ЛФХ, что проявляется положительными корреляционными связями ($r=0,17$).

При введении масляного экстракта лопуха отмечались отрицательные корреляционные связи между память/ЛФХ ($r=-0,78$), память/МДА ($r=-0,87$), положительные корреляционные связи между малоновым диальдегидом и лизофосфатидилхолином ($r=0,67$); масляного экстракта девясила – отрицательные связи КАТ/ЛФХ ($r=-0,55$), память/ЛФХ ($r=-0,76$), память/МДА ($r=-0,007$) и положительные корреляционные связи между малоновым диальдегидом и лизофосфатидилхолином ($r=0,27$).

Таким образом, фитопрепараты приводят к усилению корреляционных отношений, что указывает на восстановление взаимосвязей между показателями антиоксидантной системы, фосфолипидного состава мембраны клеток мозга, процессами обучения и памяти. Увеличение числа достоверных корреляционных связей на 30 день их применения, по-видимому, обусловлено функциональной перестройкой, гармонизацией отдельных компонентов системы антиоксидантной системы, фосфолипидного обмена и как следствие, усилением адаптационно-приспособительного потенциала организма.

Следовательно, полученные корреляционные взаимоотношения доказывают зависимость памяти от состояния процессов перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы и фосфолипидного спектра ткани мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболевания головного мозга дегенеративного и другого характера приводят к уменьшению продолжительности жизни населения, ограничению социальной активности из-за развития когнитивного дефицита. При этом снижается способность к мышлению, обучению, восприятию информации и принятию решений [110]. Перечень патологий нервной системы, сопровождающихся нарушениями когнитивных функций, достаточно велик и включает травму мозга, хроническую цереброваскулярную недостаточность, постгипоксическую энцефалопатию, нейроинфекции, хронический алкоголизм, задержку развития у детей, поражения мозга нейродегенеративного характера [111, 112]. Поэтому проблема лечения заболеваний головного мозга является достаточно сложной.

Нарушения когнитивных функций в условиях патологий протекают на фоне выраженных структурных изменений тканей мозга за счет угнетения процессов биоэнергетики, нарушения глутаматной системы, снижения активности антиоксидантных систем, активации апоптоза [113]. Одной из причин гибели нейронов в результате активации ПОЛ может явиться повышение проницаемости мембран для ионов. В частности, массивный вход кальция активирует внутриклеточные кальций-зависимые протеазы и липазы, что вызывает лизис мембран нервных клеток. Поскольку эндогенная антиоксидантная система, которая предупреждает и устраняет последствия перекисного окисления липидов, не справляется с патологическим процессом и требуется поступление антиоксидантов извне.

Арсенал современных нейротропных средств представлен препаратами, которые могут быть неэффективными, так как ограничено их фармакологическое действие. А используемые в лечении нейродегенеративных патологий синтетические препараты могут быть токсичны, характеризоваться дороговизной и научно необоснованной эффективностью [114, 115].

Поэтому, актуальным является создание лекарственных средств, сочетающих антиоксидантные, противоишемические и ноотропные свойства [116].

В этом отношении большой интерес представляют препараты растительного происхождения, которые в силу разнообразия содержащихся в них биологически активных веществ могут оказывать многокомпонентное действие [117, 118]. Одним из перспективных направлений в фармакологии и фитотерапии в настоящее время считается использование фитолипофильных препаратов. Масляная основа препаратов позволяет ожидать выраженный эффект, особенно на ЦНС, так как липофильные соединения лучше проникают и через гематоэнцефалический барьер [119].

Поэтому, поиск и фармакологическое изучение новых безопасных и эффективных нейротропных средств среди лекарственных растений является актуальной задачей современной нейрофармакологии.

Был проведен скрининг масляных экстрактов из корней солодки, лопуха, девясила, листьев крапивы, шалфея и полифитового масла «Шукур май» на наличие нейротропной активности; изучены показатели поведенческих реакций; процессов перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы; фосфолипидного спектра ткани мозга, энергетического обмена и морфологической характеристики влияния фитопрепаратов при экспериментальных амнезиях.

Для первичной оценки новых веществ используют наиболее простые методы, позволяющие установить у исследуемого соединения наличие нейротропной активности.

Тест «открытое поле» позволил определить степень горизонтальной, вертикальной и исследовательской активности у животных после введения масляных экстрактов солодки, лопуха, девясила, крапивы, шалфея и полифитового масла «Шукур май».

Таким образом, выраженное повышение горизонтальной, вертикальной, исследовательской активностей вызывают фитопрепарат «Солодки масло», «Лопуха корня масло» и масляный экстракт из корня девясила. Полученные результаты

свидетельствуют о стимулирующем влиянии изученных фитоэкстрактов на центральную нервную систему.

Дальнейшее изучение влияния фитопрепаратов на процесс обучения в опытах на крысах использовали модель Т-образного лабиринта.

Крыс с суточной пищевой депривацией помещали в Т-образный лабиринт на 5 минут каждую в течение 2-х дней для адаптации к условиям опыта, а в течение последующих 5-ти дней осуществляли обучение животных условному пищедобывательному рефлексу. Регистрировали латентный период (пребывание в стартовом отсеке), количество ошибок (вставание на задние лапки, заход в отсек без пищи, возврат в стартовый отсек) и время реакции (побежка животного от стартового отсека до кормушки). Препараты в период обучения вводили ежедневно до начала исследований.

При введении масляных экстрактов солодки, лопуха, девясила латентный период был достоверно снижен к 5 дню исследования на 88%, 79,3%, 77,3% по сравнению с контрольной группой. Применение фитоэкстрактов из листьев крапивы, шалфея и полифитового масла «Шукур май» не оказывали достоверного влияния на пребывание в стартовом отсеке.

Введение фитоэкстрактов солодки, лопуха и девясила уменьшало количество ошибочных заходов в неподкрепленный отсек с первого дня исследования. Крысы, получавшие масляные экстракты солодки и девясила на 5 день исследования, не допускали ни одной ошибки. Масляные экстракты корня лопуха и листьев шалфея достоверно снижали число неверных движений на 41% и 92,8% соответственно по сравнению с показателем интактных животных. Фитоэкстракт из листьев крапивы и полифитовое масло «Шукур май» не вызывали достоверных изменений показателя «число ошибок». По выраженности влияния на количество неверных заходов фитоэкстракты можно расположить следующим образом: солодка > лопух > девясил > шалфей.

Таким образом, экспериментальное исследование масляных экстрактов в Т-образном лабиринте показало, что изучаемые препараты вызывают неодинаковое по выраженности и спектру

действия влияние на выработку условного рефлекса с положительным подкреплением. Исходя из полученных результатов, наиболее выраженное действие на латентный период, количество ошибок и время реакции оказывали фитопрепарат «Солодки масло», «Лопуха корня масло» и масляный экстракт корня девясила. При повторном тестировании через 7 дней масляные экстракты способствовали воспроизведению приобретенных навыков в 1 день исследования.

Так, масляные экстракты солодки, лопуха, девясила, крапивы, шалфея достоверно снижали латентный период пребывания в стартовом отсеке во все 3 дня повторного тестирования. Полифитовое масло «Шукур май» вызывало аналогичное действие только в 1 день исследования.

Масляные фитоэкстракты из корней солодки, лопуха, девясила, крапивы, шалфей достоверно снижали количество ошибок и время реакции, а при применении полифитового масла «Шукур май» время реакции оставалось достоверно выше показателей контрольной группы.

Следовательно, экспериментальное исследование масляных экстрактов в Т-образном лабиринте показало, что изучаемые препараты вызывают неодинаковое по выраженности и спектру действия влияние на выработку условного рефлекса с положительным подкреплением.

Исходя из полученных результатов, наиболее выраженное действие на латентный период, количество ошибок, время реакции и воспроизведение приобретенных навыков (долгосрочную память) оказывали фитопрепарат «Солодки масло», «Лопуха корня масло» и масляный экстракт корня девясила.

Повышение исследовательской деятельности и локомоторной активности; снижение времени пребывания в стартовом отсеке, количества неправильных движений и времени побежки животного от стартового отсека до кормушки свидетельствует о стимулирующем влиянии на центральную нервную систему и усилении когнитивной функции, что предполагает у изученных препаратов наличие ноотропного эффекта.

Поэтому, нами было решено провести углубленное изучение ноотропного действия масляных экстрактов солодки, лопуха, девясила при экспериментальных амнезиях.

Результаты исследований показали, что у старых крыс период нахождения в стартовой площадке и время пробежки до отдела лабиринта с подкреплением на 5-ый день обучения занимало больше времени, чем у животных контрольной группы. Так, латентный период и время реакции на пятый день обучения у животных, с моделью естественного старения, были достоверно выше, чем в контрольной группе (в 4,9 и 1,6 раза соответственно). Между этими группами животных выявлены достоверные различия и в количестве ошибочных заходов в неподкрепленный отсек лабиринта. Старые крысы допускали в 9 раз больше ошибок, чем интактные животные. Это, по-видимому, связано с усилением процессов торможения, так как животные подолгу застывали в одном положении.

Следовательно, у животных при естественном старении наблюдалось нарушение процессов обучения условному рефлексу с положительным подкреплением на этапах формирования памятного следа.

Масляный экстракт солодки на фоне модели естественного старения ускорял процесс обучения крыс в Т-образном лабиринте с первого дня исследования, что выражалось в уменьшении латентного периода, количества ошибок и времени, необходимого для прохождения лабиринта, по сравнению с группой старых животных, не получавших препарат. При этом крысы, при введении солодки, выполняли рефлекс значительно быстрее (в 1,5 раза), а количество ошибок уменьшилось в 4,5 раза, и различия с контролем были статистически значимыми. В этих условиях масляный экстракт солодки вызывал достоверное снижение время пребывания в стартовом отсеке (на 65%) по сравнению с контрольной группой.

Введение масляного экстракта лопуха препятствовало нарушению процесса обучения крыс, служивших моделью естественного старения, в Т-образном лабиринте. Так, латентный период реакции к 5-му дню обучения был в среднем в 12,1 и 2,5 раза ниже показателей старых животных, не получавших препарат, и интактных животных соответственно. Крысы, получавшие лопух

выполняли задание в 1,7 раза быстрее старых животных и данные приближались к показателям контрольной группы. Количество неправильных движений достоверно снизилось на 94% по сравнению со старыми животными, при этом показатель соответствовал контрольным величинам.

В группе животных, которым вводили масляный экстракт девясила на фоне модели, уменьшалось количество ошибочных заходов в неподкрепленный отсек лабиринта (на 94%) и снижалось время латентного периода (14,8 раза) по сравнению со старыми крысами. Время реакции и латентный период уменьшались с первых дней обучения, но к пятому дню различия между опытной и контрольной группами становились статистически незначимыми.

Таким образом, экспериментальное исследование масляных экстрактов из корней солодки, лопуха и девясила на фоне модели естественного старения в Т-образном лабиринте показало, что изучаемые вещества проявляли однонаправленное по выраженности и спектру действия влияние на выработку условного рефлекса с положительным подкреплением. Наиболее выраженное действие на побегу животного от стартового отсека до кормушки оказывал фитопрепарат «Солодки масло».

Установлено, что у животных при естественном старении, через 7 суток не наблюдалось воспроизведения навыков, выработанных в Т-образном лабиринте, о чем свидетельствовали показатели латентного периода, времени реакции и количества ошибок на 3-й день при повторном тестировании.

Следовательно, животные при естественном старении не обладают долгосрочной памятью.

На фоне модели амнезии масляный экстракт солодки при повторном тестировании не препятствовал угашению выработанных условных рефлексов с положительным подкреплением в Т-образном лабиринте, а вновь стимулировал их выработку уже на первый день проверки.

При повторном тестировании навыков, выработанных крысами, которым вводили масляный экстракт лопуха при экспериментальной амнезии, вызванной естественным старением, воспроизведение латентного периода, количества ошибок и времени реакции отмечалось на 2-ой день проверки.

Введение старым крысам масляного экстракта девясила способствовало воспроизведению навыков, что проявлялось в снижении латентного периода, количества ошибок. Животные этой группы затратили самое меньшее время для захода в подкрепленный отсек по сравнению с интактными крысами (контроль – $61,0 \pm 1,18$; животные, получившие девясил – $19,0 \pm 0,44$).

Таким образом, фитопрепараты «Солодки масло», «Лопуха корня масло» и масляный экстракт корня девясила оказывают однонаправленное действие и способствуют проявлению долгосрочной памяти. Наиболее выраженное действие на воспроизведение приобретенных навыков (снижение времени выхода из стартового отсека, пробежки до кормушки и количества неправильных движений) при повторном тестировании оказывал масляный экстракт корня девясила.

Следующим этапом изучения ноотропного действия было изучение влияния масляных экстрактов на условную реакцию активного избегания при амнезии, вызванной естественным старением.

Условную реакцию активного избегания вырабатывали у крыс в течение пяти дней в челночной камере по методу двустороннего избегания болевого раздражителя в "челночной камере". Ежедневно регистрировали число правильно выполненных пробежек - реакцию избегания, в ответ на звуковой сигнал до получения болевого раздражителя, и реакцию избавления - число избавлений не позднее чем через 2 сек. после включения болевого подкрепления. Эксперименты проводились в одно и тоже время суток в утренние часы).

Результаты анализа полученных данных показали, что естественное старение оказывает существенное влияние на обучение животных в челночной камере.

Таким образом, число крыс, достигших критерия обученности в течение 5-ти дней выработки условной реакции активного избегания, в группе старых животных возрастало медленнее.

Следовательно, замедление выработки условной реакции активного избегания у крыс при естественном старении свидетельствует о нарушении процессов, обеспечивающих кратко-временную память.

У животных, получавших масляный экстракт солодки на фоне амнезии, вызванной естественным старением, количество правильно выполненных реакций достоверно возросло по отношению к показателям, полученным у крыс с моделью патологии и не получавших препараты, при этом было достоверно выше контрольных величин с 1-го по 4-й дни исследования соответственно на 85, 160, 73 и 30,8 %.

Действие солодки на выработку условной реакции активного избегания оценивали также по динамике изменения числа реакций избавления. В процессе обучения реакция избавления в группе животных, получавших МЭКС на фоне амнезии, была максимальной на четвертый день обучения, при этом показатель достоверно ниже (на 64%), чем в контрольной группе.

Масляный экстракт лопуха на фоне экспериментальной амнезии на процессы обучения животных в челночной камере достоверно увеличивал число реакций избегания на 3-й день исследования на 160% по сравнению с животными при естественном старении и не получавшими препарат, при этом различия с контрольными величинами были не достоверными.

Реакция избавления у старых крыс, получавших масляный экстракт лопуха, постепенно снижалась и становилась достоверно ниже показателей группы модели на пятый день обучения. Масляный экстракт лопуха снижал число реакций избавления с 3-го дня обучения, приближая этот показатель к контрольным величинам.

Улучшение результатов обучения в челночной камере отмечалось при введении масляного экстракта девясила в группе животных на фоне модели естественного старения. Так, число реакций избегания на 3-й, 4-й дни обучения достоверно возросло соответственно в 6 раз и 3,2 раза по сравнению с показателями модели патологии.

При введении масляного экстракта девясила, во все сроки обучения, наблюдалось достоверное снижение числа реакций избавления по сравнению с показателями группы животных на фоне амнезии. При этом показатель достигал контрольных величин.

Таким образом, масляные экстракты повышают процессы обучения животных при изменениях высших интегративных функций

центральной нервной системы, вызванных естественным старением, улучшая краткосрочную память.

При повторном тестировании через 7 дней, старые животные, служившие моделью, не воспроизводили навыков, приобретенных в тесте условной реакции активного избегания.

Таким образом, в тесте условной реакции активного избегания масляные экстракты солодки, лопуха и девясила повышали процессы обучения и обладали долгосрочной памятью. Наиболее выраженное действие проявлял фитопрепарат «Солодки масло».

Для изучения способности масляных экстрактов воздействовать на формирование рефлекса использовали метод выработки реакции пассивного избегания.

С целью изучения влияния веществ на этап фиксации следа памяти препараты вводили до обучения условной реакции пассивного избегания. При изучении влияния веществ на стадию воспроизведения следа памяти изучаемые препараты вводили до проверки сохранности условной реакции пассивного избегания. Регистрировали латентное время захода крыс в темный отсек камеры. Воспроизведение навыков изучали через 24 часа и 7 суток.

Естественное старение животных, по сравнению с контрольной группой, приводило к нарушению формирования рефлекса при выработке условной реакции пассивного избегания.

Таким образом, естественное старение приводило к нарушению процессов обучения, при этом выраженное изменение энграммы наблюдалось в стадии воспроизведения памятного следа.

Проведенное исследование с использованием теста условной реакции пассивного избегания позволило выявить, что изучаемые препараты на фоне естественного старения повышали мнестическую функцию у обучаемых животных. Естественное старение нарушало процессы обучения крыс условной реакции пассивного избегания, наиболее выраженное действие, оказывая на процесс воспроизведения памятного следа. Масляные экстракты солодки, лопуха и девясила оказывали положительное влияние в большей степени на процесс фиксации памятного следа и способствовали воспроизведению приобретенных навыков. Наиболее выраженное действие на

обучение крыс в тесте условной реакции пассивного избегания проявлял масляный экстракт из корней девясила.

Результаты влияния фитопрепаратов «Солодки масло», «Лопуха корня масло» и масляного экстракта из корней девясила, полученные в тесте Т-образного лабиринта, условной реакции активного избегания и условной реакции пассивного избегания на фоне амнезии, вызванной естественным старением, доказывают ноотропное действие изученных масляных экстрактов.

Для более полного изучения ноотропного действия мы исследовали фитопрепараты на модели скополаминовой амнезии. Этот вид амнезии связан с блокадой М-холинорецепторов, которая ухудшала функциональную связанность нейронов вещества головного мозга у животных [120]. На уровне гиппокампа холиноблокаторы снижают функциональную связанность нейронов у животных. Данные литературы свидетельствуют о том, что при решении сложных когнитивных задач в условиях дефицита холинергической передачи ослабевают функциональная связанность и ассоциативные характеристики нейронных сетей фронтальной коры и гиппокампа животных.

Амнезия, вызванная введением скополамина (СК) у животных, по сравнению с контрольной группой, приводила к нарушению формирования рефлекса при выработке условной реакции пассивного избегания

Таким образом, изученные фитопрепараты повышали ориентировочно-исследовательскую активность животных, снижали нарушение воспроизведения условной реакции пассивного избегания на фоне скополаминовой амнезии. Наиболее выраженное действие на воспроизведение приобретенных навыков оказывал фитопрепарат «Солодки масло».

Далее было изучено влияние препаратов на модели амнезии, вызванной холестерином в тесте условной реакции пассивного избегания.

Латентное время захода в темный отсек на фоне холестериновой амнезии в период обучения достоверно понижается на 37,7% по сравнению с контролем.

При амнезии, вызванной введением холестерина, латентное время захода крыс в темный отсек камеры при повторном тестировании снижалось через 24 часа на 13,3% по отношению к контрольным величинам, что свидетельствует о ухудшении воспроизведения навыка пассивного избегания.

Масляный экстракт солодки на фоне амнезии, вызванной холестерином, вызывал достоверные изменения выработки теста условной реакции пассивного избегания. При обучении крыс, на фоне экспериментальной амнезии, время пребывания на светлой площадке у крыс, получавших масляный экстракт солодки, было достоверно выше на 38,7% по сравнению с данными, полученными при модели патологии, при этом показатель достигал контрольных величин. Масляный экстракт солодки при повторном тестировании, через 24 часа, удлинял латентное время захода в темный отсек камеры по сравнению с показателями модели на 18,7% и способствовал воспроизведению приобретенных навыков, при этом достоверных различий с контрольной группой не наблюдалось.

При применении масляный экстракт лопуха на фоне модели амнезии латентное время захода в темный отсек камеры в период обучения было достоверно ниже на 27% по сравнению с показателем контрольной группы. Воспроизведение навыка пассивного избегания достоверно возрастало через 24 часа по сравнению с моделью патологии и контролем на 35,4 и 17,3% соответственно.

Масляный экстракт девясила на фоне амнезии, вызванной холестерином, при повторном тестировании увеличивал фазы фиксации и воспроизведения навыка пассивного избегания: латентное время захода в темный отсек камеры через 24 часа на 28,7% по отношению к данным, полученным при тестировании животных с моделью патологии.

По-видимому, ноотропная активность фитопрепарата солодки обусловлена большим содержанием в нем флавоноидов и тритерпеновых соединений, в частности глицирризиновой кислоты. Как известно, флавоноиды препятствуют падению уровня ГАМК и способствует поддержанию ее содержания выше исходного уровня, а также оказывают ангиопротекторный эффект на сосуды мозга. По-видимому, ноотропная активность лопуха и девясила

обусловлена наличием в нем флавоноидов (рутин, апигенина, гесперидина, кверцетина, арбутина), витаминов, обеспечивающих антиоксидантный эффект, и инулина, способствующего энергообеспеченности организма животных.

Таким образом, биологически активные вещества изученных фитопрепаратов позволяют существенно ускорить выработку условных рефлексов, играющие важную роль в формировании памятного следа.

Поскольку в основе физиологических функций лежат биохимические процессы, мы изучили биохимические показатели, что позволит выявить регуляторные механизмы, лежащие в основе действия препаратов.

Известно, что расстройства познавательной деятельности на клеточном уровне характеризуются различными функциональными и органическими нарушениями в работе нейронов головного мозга. При этом инициируется ряд метаболических нарушений, среди которых ключевое место занимают процессы перекисного окисления липидов, белков активными формами кислорода. Именно этим процессам играют роль в клеточном повреждении вещества головного мозга. Нарушения в системе ПОЛ-АОС способствует накоплению продуктов свободнорадикального окисления (СРО), которые являются этиологическим фактором многих заболеваний. Поэтому при этиопатогенетической терапии этих заболеваний большое значение придается включению в комплексную терапию антиоксидантов, в частности, растительного происхождения, так как они оказывают многокомпонентное действие [121, 122].

Нами было изучено влияния масляных экстрактов солодки, лопуха и девясила на показатели процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при экспериментальных амнезиях, вызванных скополамином и холестерином.

Содержание МДА в органах определяли тотчас после приготовления гомогенатов и через 60 минут после инкубации в аэробных условиях. Скорость перекисного окисления тканевых липидов определяли по приросту малонового диальдегида за время инкубации. В большинстве исследований, посвященных изучению

состояния ПОЛ, малоновому диальдегиду отводится роль маркера, определение активности которого позволяет объективно оценить степень окислительных процессов в тканях организма.

Одними из важных компонентов защиты клетки от токсического действия липидных перекисей и гидроперекисей является каталаза и аскорбиновая кислота.

Количество МДА в крови при амнезии, вызванной холестерином, повышалось, по сравнению с контролем, на 98,7%. А при амнезии, вызванной скополамином, повышалась на 145%.

Таким образом, при амнезии, вызванной длительным введением холестерина и скополамина, наблюдается повышение процессов перекисного окисления липидов и снижение активности антиоксидантной системы.

Применение масляных экстрактов оказывало выраженное влияние на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при экспериментальных амнезиях.

Масляные экстракты из корней солодки, лопуха и девясила оказывают при амнезиях, вызванных введением холестерина и скополамина, однонаправленное действие на процессы ПОЛ и активность АОС, отличающееся лишь глубиной сдвигов. Полученные результаты свидетельствуют о выраженном антиоксидантном действии изученных препаратов. По-видимому, в механизме антиоксидантного действия значительная роль принадлежит содержащимся: в масляном экстракте корня солодки - флавоноидам и такого витамина-антиоксиданта, как аскорбиновая кислота; лопуха – инулином и фенольным соединениям, которые, как известно, относятся к группе водорастворимых антиоксидантов; девясила - инулином, кверцетином, α -токоферолом [123].

Как известно, биологическая роль флавоноидов связывают с их способностью образовывать хелатные комплексы с различными ионами металлов, взаимодействовать со свободными радикалами, связываться с различными ферментами, изменяя их активность. Это связано с наличием в их структуре подвижного водорода. Флавоноиды более эффективные антиоксидантами, чем токоферол [124]. Как известно, биофлавоноиды более эффективны

в присутствии аскорбиновой кислоты, которую они в свою очередь предохраняют от окисления. А аскорбиновая кислота, с одной стороны, предохраняет от окисления токоферол, с другой стороны - витамин Е влияет на синтез аскорбиновой кислоты, что в конечном счете усиливает синергизм между антиоксидантными витаминами.

Основным процессом, приводящим к изменению нейронов, является повышение концентрации ненасыщенных жирных кислот в липидах клеточных мембран. Перекисное окисление липидов приводит к нарушению структурного состояния мембраны и к ее деполяризации, изменению микровязкости липидного бислоя и их чувствительности. Нарушение липидного обмена мембраны липидного слоя приводит к изменениям структуры мембранных белков и их взаимодействия. И это отражается на работе ионных каналов, сродстве рецепторов с лигандами, взаимосвязи рецепторных комплексов между собой и с ферментными системами и т. д. В конечном счете приводит к нарушениям когнитивных функций мозга [125].

Учитывая полученное антиоксидантное и гиполипидемическое действия изученных фитопрепаратов, мы решили выяснить их влияние на содержание отдельных фракций фосфолипидов в мозге крыс при амнезии, вызванной введением скополамина. Концентрацию фосфолипидов определяли по содержанию фосфора. Уровень отдельных фракций фосфолипидов выражали в процентах (по фосфору) от суммарных фосфолипидов.

При амнезии, вызванной скополамином, наблюдаются значительные изменения в фосфолипидном спектре мозга животных.

Полученные результаты свидетельствуют о повышении текучести мембраны, уровня легкоокисляемых липидов и нарушении обменяемости липидов при скополаминовой амнезии.

Сдвиги во фракционном составе фосфолипидов сказывались на величине коэффициента НФЛ/КФЛ, который увеличивался на 70,6%, по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о заметном снижении обменяемости фосфолипидов и нарушении холинергической стимуляции. Заслуживает внимания и повышение уровня ЛФХ, так как лизоформам фосфолипидов придается

ведущая роль в деструкции липидного компонента клеточных мембран. Величина соотношения ФХ/ФЭА увеличивалась на 6,4% по сравнению с контролем. Снижение уровня СФМ приводило к уменьшению коэффициента СФМ/ФХ, свидетельствующего о жесткости липидной фазы мембраны. Содержание СФМ и ФХ уменьшается, так как происходит их распад, а продукты катаболизма ЛФХ, ФС увеличиваются. Увеличение содержания ЛФХ происходит вследствие блокады метаболических путей превращения его в ФХ, нарушения процессов ингибирования ЛФХ и выведения его из организма. Это свидетельствует о появлении маркеров патологии на уровне мембранных структур, а именно - продуктов свободнорадикального окисления, обуславливающих нарушение проницаемости в сторону ее увеличения, изменения текучести и стабильности мембран. Лизоформы способствуют появлению дефектов в липидном бислое клеточных мембран и возникновению в нем ионных каналов, что сопровождается нарушением барьерной функции мембраны.

Таким образом, амнезия, вызванная введением скополамина, приводила к изменению фракционного состава фосфолипидов тканей мозга, направленность которых свидетельствует о снижении их обменяемости и изменении проницаемости клеточных мембран.

Результаты действия масляных экстрактов на фосфолипиды ткани мозга крыс при амнезии, вызванной скополамином, показали, что полного восстановления, как общего количества, так и отдельных фракций фосфолипидов при введении масляных экстрактов животным на фоне амнезии не происходит.

Введение масляных экстрактов лопуха и девясила не вызывает полной нормализации фосфолипидного спектра гомогенатов мозга крыс при амнезии, вызванной скополамином.

Таким образом, введение на фоне амнезии фитопрепаратов вызывает снижение уровня ЛФХ, повышение СФМ, ФХ, ФЭА, что, по-видимому, свидетельствует о стабилизации наружного слоя, ФС - внутреннего слоя мембраны, а это в свою очередь способствует поддержанию проницаемости клеточных мембран и гибкости нейронов мозга. Это подтверждает и изменение соотношений ФХ/ФЭА, СФМ/ФХ. Повышение содержания цереброзидов -

структурного компонента миелина, свидетельствует о нормализации прохождения импульса в аксоне, а снижение уровня ФК говорит о повышении его обмена и восстановлении холинергической стимуляции.

По-видимому, содержащиеся в фитоэкстрактах полиненасыщенные жирные кислоты, фосфолипиды, аминокислоты способствуют стабилизации фосфолипидного состава мозга, тем самым нормализуют липидзависимые функции биомембран.

Таким образом, нарушения пластического и энергетического обменов для нервной системы имеют серьезные последствия. В наибольшей степени нарушение энергетического обмена отражается на состоянии нейронов. При этом отмечается высокий уровень процессов потребления кислорода. Острое нарушение энергетического обмена в организме может сопровождаться судорожным синдромом, глубоким истощением запасов глюкозы и гликогена в нейронах. Для уточнения механизма действия масляных экстрактов, нами было изучено их влияние на энергообеспеченность мозга при амнезии, вызванной введением скополамина.

Таким образом, при амнезии, вызванной введением скополамина, наблюдается уменьшение энергетических субстратов в ткани мозга и печени. Кроме этого, амнезия снижает активность синтетических процессов в тканях печени, на что указывает достоверное снижение уровня гликогена. Повышение уровня α -кетоглутарата свидетельствует о развитии компенсаторных реакций в организме животных.

Применение масляных экстрактов солодки, лопуха и девясила вызывало однонаправленные изменения уровня глюкозы на фоне скополаминовой амнезии в крови.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о повышении потребления глюкозы тканями организма, в первую очередь тканями мозга, как легко мобилизуемого энергетического источника, усиливая метаболизм углеводов при применении масляных экстрактов.

По-видимому, повышение активности α -кетоглутарата свидетельствует о усилении образования ГАМК и АТФ, процессов трансаминирования (синтеза белка) в ткани мозга, тем самым способствует энергообеспеченности и пластичности головного мозга.

По-видимому, структурное сходство глицирризиновой кислоты, содержащейся в солодке, со стероидами, стимулирует гликогенолиз, а повышение уровня глюкозы вызывает усиление действия инсулина на образование гликогена в печени. Содержащийся в лопухе и девясиле инулин способствует улучшению углеводного обмена, так как при гидролизе инулина образуется фруктоза, которая, утилизируясь, не затрагивая инсулинзависимых механизмов, повышает энергообеспеченность организма животных. По данным литературы, в лопухе обнаружены вещества, подавляющие транспорт глюкозы из кишечника в кровь, что может оказать выраженный сахароснижающий эффект у больных сахарным диабетом 2-го типа [126].

Нарушение когнитивных функций в условиях патологий протекают на фоне выраженных структурных изменений тканей мозга, при этом угнетаются процессы энергетики, работы глутаматной системы, гиперпродукции активных форм кислорода, снижения активности антиоксидантных систем, активации апоптоза, что может изменять морфологическую картину мозга [127]. Поэтому, для подтверждения нейропротекторного действия фитоэкстрактов мы провели морфологическое изучение их влияния на состояние нейроцитов мозга на фоне холестериневой и скополаминовой амнезии.

При введении холестерина в основном были обнаружены структурные изменения нейроцитов и сосудов микроциркуляторного русла.

В поле зрения нами были обнаружены мелкие сосуды в виде цепочек, представленные 3-мя сосудами (капиллярами), расположенными между извилинами. Стенка их утолщена, часть интимы оголена, в просвете сосудов эритроциты. Эластичные волокна набухшие, полярность их нарушена, местами они

разволокнены. В стенке 4-го сосуда на значительном протяжении отсутствует интима, просвет его расширен и содержит гомогенные массы в виде сладжей.

В значительных полях зрения наблюдались очаги ишемии, диапедезных кровоизлияний, аутолиза мозговых клеток, «разряднения» нервной ткани и мезенхимальной реакции по периферии. В нейронах отмечалось набухание цитоплазмы, которая при этом приобретала сферическую форму, а ядра оттеснялись на периферическую зону. В некоторых участках цитоплазма измененных нервных клеток становилась бледной и гомогенной. В единичных полях зрения был выражен перичеселлюлярный отек.

При импрегнации аммиачным серебром было выявлено неравномерное окрашивание нервных элементов, с недостаточным восприятием окраски, на фоне которых определены слабые импрегнированные клетки и стенки сосудов микроциркуляторного русла.

Нервные клетки были дистрофически изменены, цитоплазма бледная, вытянутая, ядра пикнотичны; отростки на значительном протяжении поля зрения не сохранены, в более сохранных участках они были укорочены и имели плотное строение.

Таким образом, длительное введение холестерина вызывает нарушения кровообращения в сосудах микроциркуляторного русла, а также нарушение целостности нервных клеток и их отростков, что свидетельствует о нарушении адаптивных возможностей нейроцитов.

При гистологическом исследовании вещества головного мозга экспериментальных животных в результате действия масляных экстрактов на фоне амнезии, вызванной ХС, отмечались изменения, характеризующие активизацию компенсаторно-приспособительных реакций. Клетки увеличены в размерах, цитоплазма их набухшая, ядро расположено ближе к центру, отростки вытянуты, сохранены и четко просматривались. В отдельных полях зрения отмечалось увеличение числа нейроцитов и местами их плотное расположение. Стенка цитоплазмы клеток четко просматривалась, ядра становились более сохранными, что документирует о насыщении ее

фосфолипидного слоя при введении фитопрепаратов. Таким образом, увеличение объема цитоплазмы нейроцитов, их числа и плотности расположения при введении масляных экстрактов указывает на усиление белковосинтетической функции нейроцитов. Масляные экстракты способствуют восстановлению фосфолипидного слоя мембран нервных клеток мозга, сохранению структуры нервных отростков, что свидетельствует о нейропротекторных свойствах фитопрепаратов, как проявлении защитной компенсаторно-приспособительной реакции.

Нами изучена морфологическая характеристика нейроцитов на фоне амнезии, вызванной скополамином.

При воздействии скополамина микроскопически нами обнаружены выраженные дистрофические и некротические изменения с нарушением структуры клеток: цитоплазма увеличена, в некоторых участках очаги некроза с кариопикнозом, кариорексисом и лизисом ядер. На границе таких участков отмечается демаркационный вал клеток, отграничивающий более сохраненные участки головного мозга. Во всех полях зрения отмечался выраженный периваскулярный и перицеллюлярный отек.

При серебрении микроскопически были выявлены значительные очаги перицеллюлярного отека, располагающиеся вокруг нейроцитов и длинных отростков. В таких участках при сдавливании отечной жидкостью отростки представлены в виде коротких и тонких нитей, некоторые – в виде гомогенных веществ и клеток-теней.

Таким образом, скополамин, являясь центральным холиноблокатором и нарушая холинергическую стимуляцию нервной системы, морфологически вызывал значительные структурные изменения клеток в виде белковой дистрофии с повреждением их длинных и коротких отростков.

При введении масляных экстрактов была выявлена сохранность перицеллюлярного отека; клетки на этом фоне были увеличены, плотно и компактно расположены, ядра становились гиперхромными, занимали почти всю цитоплазму. В некоторых клетках более четко просматривались отростки, но они были

несколько укорочены и не во всех полях зрения имели биполярность, но тем не менее определялась тенденция к уменьшению ишемизированных очагов и участков разряджения. При окраске аммиачным серебром на фоне введения масляных фитопрепаратов были обнаружены сетчатое строение отростков клеток: часть длинных отростков была расположена горизонтально, а более короткие – продольно.

При введении масляных экстрактов выявлено некоторое улучшение структурной организации клеток головного мозга, увеличение размеров клеток, их плотное и компактное расположение в отдельных участках, гиперхромность ядер и тенденция к уменьшению очагов ишемии и разряджения, что свидетельствует о восстановлении межотростчатых контактов и усилении синтетической активности нейроцитов.

Для изучения характера изменений между показателями ПОЛ-АОС, фосфолипидного состава и памяти были рассмотрены корреляционные взаимоотношения активности малонового диальдегида, каталазы, содержания фосфолипидов в ткани мозга и времени захода в затемненный отсек в тесте условной реакции пассивного избегания на фоне амнезии, вызванной скополамином.

При анализе корреляционных взаимоотношений было выявлен дисбаланс между МДА, КАТ, АК, памятью и фосфолипидным спектром, который проявлялся обратными отрицательными корреляционными взаимоотношениями. Интенсификация процесса пероксидации липидов приводит к нарушению равновесности липидного спектра за счет активного вовлечения в процесс окисления почти всего фосфолипидного спектра, угнетения антиоксидантной активности, которое реализуется уменьшением уровня ЛФХ и истощением активности ферментов АОС, что доказывают наличие сдвигов метаболической адаптации на клеточном уровне.

Таким образом, результаты анализа показали, что скополаминовая амнезия сопровождается повышением содержания МДА, снижением активности КАТ и уровня АК, при этом нарушается фосфолипидный спектр (за счет повышения ЛФХ,

снижения СФМ, ФХ, Цб), что приводит к нарушению выработки условной реакции пассивного избегания.

При анализе показателей антиоксидантной системы и фосфолипидного спектра наблюдается отрицательная корреляционная связь, что указывает на стабилизацию структурно-функциональной организации мембранного аппарата клеток и антиоксидантной системы. Полученные достоверные корреляционные характеристики существенно влияют и на процессы обучения.

Таким образом, полученные корреляционные взаимоотношения доказывают зависимость памяти от состояния процессов перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы и фосфолипидного спектра ткани мозга.

Следовательно, ноотропная активность фитопрепаратов включает несколько компонентов действия: антиоксидантная активность, энергообеспечивающее действие, восстановление фосфолипидного спектра мембран клеток мозга, обусловленные большим содержанием в них флавоноидов, витамина С, тритерпеновых соединений, инулина, полине-насыщенных жирных кислот и фосфолипидов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ:

1. Tretyakova V. Age-related changes in the brain and factors affecting them. *Bulletin of Science and Practice*. Т. 8. №7. 2022 <https://doi.org/10.33619/2414-2948/80>
2. В.Г. Зилов, Л.В. Смекалкина, А.И. Мельников Болезнь Альцгеймера: анализ современных и перспективных подходов к лечению и реабилитации (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2022.Т. 29. № 4. С. 16–21.
3. Коваленко В.Н. Современные представления об основных типах клеточной гибели нейронов. Сборник материалов Росто-на-Дону. 2020.с.96-100
4. В.А. Кудрявцева, Е.А. Кузьмин, А.В. Моисеева, М.С. Обельчакова, П.А. Сеницына, Г.А. Пьявченко, Н.Л. Карташкина, А.Г. Алексеев, А.М. Голубев, М.А. Затолокина, С.Л. Кузнецов. Молекулярные и морфологические маркеры гибели нейронов при острых нарушениях мозгового кровообращения. 2022. Т 19.№ 4.10-21. DOI: 10.19163/1994-9480-2022-19-4-10-21
5. А. С. Аверчук, М. В. Рязанова, Н. А. Розанова, Н. А. Колотьева, А. В. Ставровская, С. В. Новиков, А. Б. Салмина. Нейрогенез в нейрогенных нишах головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера на досимптоматической стадии развития нейродегенерации. *Цитология*. 2023. том 65, № 4, с. 339–347. DOI: 10.31857/S004137712304003X
6. Morgun A.V., Osipova E.D., Boytsova E.B., Shuvaev A.N., Komleva Yu.K., Trufanova L.V., Weiss E.F., Salmina A.B. 2019. Astrocyte-mediated regulation of cell development in the model of neurogenic niche in vitro treated with A β 1-42. *Biomed. Chemistry*. 2019.V. 65. № 5. P. 366. <https://doi.org/10.18097/PBMC20196505366>
7. Esteve D., Molina-Navarro M.M., Giraldo E., Martínez-Varea N., Blanco-Gandia M.C., Rodríguez-Arias M., García-Verdugo J.M., Viña J., Lloret A. Adult neural stem cell migration is impaired in

- a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.* 2022. V. 59. P. 1168. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02620-6>
8. Шевченко О.И., Лахман О.Л., Бодиенкова Г.М., Боклаженко Е.В. Взаимосвязь уровней цитокинов с нейropsychологическими показателями у пациентов с вибрационной болезнью. *Медицина труда и промышленная экология.* 2021. 61(2). 90-96
DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-2-90-96>
 9. Бакумов П.А., Островский О.В., Уваров С.Б. Современные антиоксиданты в медицине. – Волгоград: ФГУП «ИПК «Царицын», 2001. 56с.
 10. Бабаева С.М., Полухова Ш.М., Ягубов К.М., Байрамов Н.Т., Гейбатова М.Ф. Патогенетические аспекты фитотерапевтической стратегии профилактики и лечения болезни Альцгеймера. *Международный научно-исследовательский журнал* 2023. № 12 (138). DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.138.134>
 11. Шепелева В.В. Влияние лекарственных растений на систему антиоксидантной защиты и показатели крови при применении циклофосфана. Сб. мат. конгресса мол. ученых и спец. Науки о человеке. Томск. 2006. С.141-142.
 12. Кароматов И.Д., Жалилов Н.А. Болезнь Паркинсона – перспективы профилактики и лечения фитопрепаратами. *Биология и интегративная медицина.* 2018. №11(28). с.131-149.
 13. Ayooobi F., Shamsizadeh A., Fatemi I., Vakilian A., Allahtavakoli M., Hassanshahi G., Moghadam-Ahmadi A. Bio-effectiveness of the main flavonoids of *Achillea millefolium* in the pathophysiology of neurodegenerative disorders- a review - Iran. *J. Basic. Med. Sci.* 2017, Jun., 20(6), 604-612. doi: 10.22038/JBMS.2017.8827.
 14. Бурцева Е.М. Нейрометаболическая фармакотерапия. Москва. 2000. 56с.
 15. Сергеев П.В., Галенко-Ярошевский П.А., Шимановский Н.Л. Очерки биохимической фармакологии. Москва, 1996. 380с.
 16. Шабанов П.Д., Лебедева А.А., Стрельцова В.Ф. Гормональные механизмы подкрепления. – СПб, 2008. 270с.

17. Лебедев А.А. Нейробиология и фармакология подкрепляющих систем мозга: автореф. ... док.биол.наук: СПб, 2002.48с.
18. Пахомов А.М., Кривоносов М.И., Савюк М.О., Ярков Р.С., Ведунова М.В. Анализ активности нейрон-астроцитарных сетей с применением динамического графа распространения кальциевого сигнала. Сборник конференции Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях. Нижний Новгород.2023.с.118-121.
19. Han X., Zhang T., Liu H., Mi Y., Gou X. Astrocyte Senescence and Alzheimer's Disease: A Review // *Frontiers in Aging Neuroscience*.2020.№12.P.1-13.
20. Мещеров Ш.К. Значение формирования дофаминергических систем мозга в онтогенезе для реализации эффектов психостимуляторов: автореф. ... канд. мед. наук: СПб. 2001 - 24 с.
21. Сапронов Н.С. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система и мозг. - СПб.: Элби-СПб. 2005. 512 с.
22. M.Zh. Akhmetova, G.M. Tykezhanova, F.A. Mindubaeva, R.R. Nigmatullina Ye.A. Serotonin: biological properties and its receptors. *Biology.Medicine*.2019.94.2.71-79
23. Brummelte S. Developmental changes in serotonin signaling: Implications for early brain function, behavior and adaptation / S. Brummelte, E. Mc Glanaghy, A. Bonnin, T. Oberlander . *Neuroscience*.2017. Vol. 342, No. 7.P. 212–231.
24. Акопян В.П. Участие системы ГАМК в адаптационной перестройке мозгового кровообращения в условиях гипокинезии. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2003. Т. 66. №3. С. 4 – 8.
25. Wang Y.T., Linden D.J. Expression of cerebellar long-term depression requires postsynaptic clathrin-mediated endocytosis. *Neuron*. 2000. Vol. 25, № 3. P. 635 – 647.
26. Скрыбин В.Ю., Застрожин М.С., Брюн Е.А., Сычев Д.А. Особенности фармакокинетики, фармакодинамики и

- фармакогенетики бензодиазепиновых транквилизаторов (обзор литературы). Наркология.2020.Т.19.№2.С.58-65.
27. Митрохин К.В., Баранишин А.А. Классификация и краткое описание лекарственных препаратов — аналогов производных гамма-аминомасляной кислоты и токсических веществ, влияющих на ГАМК-ергическую связь. Анестезиология и реаниматология. 2018 6:22-30. <https://doi.org/10.17116/anesthesiology201806122>. 9.
 28. Аташева И.Э., Хизриев М.Д., Гарунов З.О., Алхазова Р.Т., Магомедова Р.Г. Сравнительная оценка эффективности снотворных средств из группы бензодиазепинов – бротизолама и нитразепама. International Journal of Medicine and Psychology / Международный журнал медицины и психологии 2023, Том 6, №6. С.9-12.
 29. Б. И. Кузник, С. О. Давыдов, Н. И. Чалисова Роль белков MANF, TIMP-2 и ИРИСИНА в старении организма. Успехи современной биологии, 2019, том 139, № 6, с. 540–552. DOI: 10.1134/S0042132419060048
 30. Д.В. Ерёмин, Т.В. Ильчибаева, А.С. Цыбко Дофаминовый нейротрофический фактор мозга (CDNF): структура, функции и терапевтический потенциал. Биохимия, 2021, том 86, вып. 7, с. 1027 – 1042. DOI: 10.31857/S0320972521070071
 31. Ю. Л. Бабурина, И. В. Одиноква, О. В. Крестинина Проапоптотический эффект мелатонина на функционирование неспецифической митохондриальной поры (mPTP) в митохондриях мозга крыс. Нейрохимия. 2019. том 36, № 2. с. 140–148. DOI: 10.1134/S102781331902002X
 32. М. Тунсер, Б. Пехливаноглу , С.Х. Суруджу, Т. Исбир Мелатонин улучшает сниженную активность мембранных атфаз и сохраняет ультраструктуру серого и белого вещества в модели ишемии/реперфузии головного мозга крыс. Биохимия, 2021, том 86, вып. 5, с. 711 – 723. DOI: 10.31857/S0320972521050079
 33. Ravel S., Legallet E., Apicella P. Responses of tonically active neurons in the monkey striatum discriminate between motivationally opposing stimuli // J. Neurosci. 2003. Vol. 23,

№ 24. P. 8489-8497.

34. Скачилова С.Я., Агаркова А.А. Исследование церебропротективных свойств препарата «Мексидол» на модели пневмококкового бактериального менингита в экспериментальных условиях. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(3):384-396. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-8
35. Agarkova AA, Pokrovskii MV, Korokina LV, et al. Diagnosis and current treatment of pneumococcal meningitis. Clinical pharmacology and therapy. 2019;28(2):84-92. DOI: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-2-84-92>
36. Сангадиева Т.И., Гуляев С.М., Ламажапова Г.П. Ноотропный эффект сочетанного применения средства из жира байкальской нерпы и кортексина при ишемии головного мозга. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019. Т. 17. № 4.С. 75–78. <https://doi.org/10.7816/RCF17475-78>
37. Маджидова Я. Н., Халилова А. Э. Влияние препарата цитофлавина на исход артериального ишемического инсульта у детей. Антибиотики и химиотерапия, 2020, 65; 1-2.38-43.
38. Досжанова Б.А., Датхаев У.М., Жантуриев Б.М., Оразбеков Е.К. Қазақстан Республикасындағы фитопрепараттар нарығын маркетингтік талдау. Фармация Казахстана.2018.№9 (206).с.18-21.
39. Лесиовская Е.Е., Пастушенков Л.В. Фармакотерапия с основами фитотерапии. Учеб. пособие., М., 2003. 592 с.
40. Утегалиева Р.С., Мурзахметова М.К., Аралбаева А.Н., Маматаева А.Т. Антиоксидантные и мембранопротекторные свойства фитопрепаратов полученных из растительного сырья. Znanstvena misel journal. 2021.№54.с.18-21.
41. Braidy N., Behzad S., Habtemariam S., Ahmed T., Daglia M., Nabavi S.M., Sobarzo-Sanchez E., Nabavi S.F. Neuroprotective Effects of Citrus Fruit-Derived Flavonoids, Nobiletin and Tangeretin in Alzheimer's and Parkinson`s disease - CNS. Neurol. Disord. Drug Targets. 2017, Mar 27.

42. Hatziagapiou K., Kakouri E., Lambrou G.I., Bethanis K., Tarantilis P.A. Antioxidant Properties of Crocus Sativus L. and its Constituents and Relevance to Neurodegenerative Diseases; Focus on Alzheimer's And Parkinson's disease - Curr. Neuropharmacol. 2018, Mar 20, doi: 10.2174/1570159X16666180321095705.
43. Ablat N., Lv D., Ren R., Xiaokaiti Y., Ma X., Zhao X., Sun Y., Lei H., Xu J., Ma Y., Qi X., Ye M., Xu F., Han H., Pu X. Neuroprotective Effects of a Standardized Flavonoid Extract from Safflower against a Rotenone-Induced Rat Model of Parkinson's Disease - Molecules. 2016, Aug 24, 21(9). pii: E1107. doi: 10.3390/molecules21091107
44. Вайс Р.Ф., Финтельманн Ф. Фитотерапия. Руководство, М. «Медицина». 2004. 552 с.
45. Авдеева Т., Кинкулькина М. Препараты растительного происхождения в терапии тревожных расстройств. Врач. 2008. № 11. С. 49-52.
46. Бочаров Е.В., Кучеряну В.Г., Бочарова О.А., Карпова Р.В. Нейропротекторные свойства фитоадаптогенов. Вестник Российской академии медицинских наук. 2008. № 4. С. 47-50.
47. Турищев С.Н. Лекарственные растения седативного действия. Врач. 2008. № 3. С. 69-71.
48. K L Zelenskaya, T N Povet'eva, V G Pashinskii, T N Fomina, E A Timina, A V Perova Stress-inducing effect of hypoxia of different origin and its correction with Inula Helenium L. tincture. Bull Exp Biol Med. 2005 Apr;139(4):414-7. DOI: 10.1007/s10517-005-0309-z
49. Нестерова Ю.В. Некоторые механизмы стресс-протективного действия вытяжек из девясила высокого: автореф. ... канд.мед.наук. Томск, 2003.20с.
50. Турищев С.Н. Лекарственные растения седативного действия. Врач. 2008. № 3. С. 69-71.
51. Саркисьянц Р.Г., Мансурова У.М. О седативных свойствах девясила. Медицинский журнал Узбекистана.1981.№ 10.С.65-67.

52. Дроздова И.Л., Бубенчикова В.Н. Исследование фенольных соединений листьев лопуха большого //Фармация. 2003. № 3. С.12-13.
53. Лобанова А.А., Будаева В.В., Сакович Г.В. Исследование биологически активных флавоноидов в экстрактах из растительного сырья //Химия растительного сырья. 2004. №1. С.47-52.
54. Жалнина Л.В., Али Абдужалил Кейд Хасан, Боев Р.С. Ассортимент биологически активных добавок на основе лопуха большого. Science time.2023.№10 (117).с.28-36
55. Коломиец Н.Э., Боев Р.С., Жалнина Л.В., Тихомирова В.А., Кашапов Д.Р., Бондарчук Р.А., Новожеева Т.П., Абрамец Н.Ю., Сафронов С.М., Али А.К.Х. Химический состав и биологическая активность метаболитов рода *Arctium* L. Химия растительного сырья. 2021.№2.С. 29-57.
56. Садыкова Г.М., Бекниязова Ж.Т., Понамаренко Е.С. Влияние масляного экстракта корня лопуха на систему ПОЛ больных с дисциркуляторной энцефалопатией гипертонического генеза // X междуна. конгр. по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Афины, Греция, 19-25 октября 2005 г.). Аллергология и иммунология. Афины, Греция. 2005. Т. 6, №3. С.333.
57. Р.А. Музычкина, Д.Ю. Корулькин, Н.Г. Гемеджиева, Н.В. Курбатова Качественное и количественное исследование биологически активных веществ корней *Rheum tataricum* L. из Южного Прибалхашья. Вестник Карагандинского университета. Серия Химия. 2017.№1 (85).с.14-20.
58. Tian J., Du H., Yang H., Liu X., Li Z. A clinical study on compound da huang (radix et Rhizoma rhei) preparations for improvement of senile persons' memory ability. J. Tradit. Chin. Med.1997.Vol. 17, № 3.P. 168-173.
59. Куркин В.А., Правдивцева О.Е., Дубищев А.В., Кадацкая Д.В., Запесочная Г.Г., Жданов И.П. Исследование сырья и препаратов зверобоя. Фармация. 2005. Т. 53. № 3. С. 23–25.

60. Ю. Постраш Трава зверобоя продырявленного: химический состав, свойства, применение. Вестник АПК Верхневолжья. 2021. №1 (53). с.57-63.
61. Зузук Б.М., Куцик Р.В., Томчук Ю., Дармограй Р. Е. Фармакологические свойства Гинкго билоба (*Ginkgo biloba* L.)(Аналитический обзор). Провизор. 2001. №21. С. 21-38.
62. Куркин В.А., Дубищев А.В., Правдивцева Л.Н. Изучение нейротропной активности новых лекарственных препаратов из травы зверобоя. Медицинский альманах. 2009. № 4 (9). С.33-36.
63. Куркин В.А., Правдивцева О.Е., Зимина Л.Н. и др. Актуальные аспекты создания новых нейротропных фитопрепаратов. Медицинский альманах. март 2009. № 1 (6). С. 46-49.
64. Буланкин Д.Г., Куркин В.А. Перспективы исследования биологически активных соединений гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba* L.). Изв. Самарского научного центра Российской академии наук/ Спец. выпуск «XII Конгресс «Экология и здоровье человека». -2008.- Т. 2.- С. 197-201.
65. А. В. Кошкина, Ю. О. Федотова Солодка голая. фитохимический состав и биологические эффекты. Журнал «Орбиталь». 2018. № 2 (3). с.30-51.
66. А.В.Кудрявцева, С.Н.Чебышева Глицирризиновая кислота в лечении атопического дерматита. *Clinical Practice in Pediatrics*, 2019, volume 14, No 1, p. 57–62 DOI: 10.20953/1817-7646-2019-1-57-62
67. Алдиярова Н.Т. Фармакологическое обоснование применения масляных экстрактов лекарственных растений при бронхолегочной патологии: автореф. ... докт.мед.наук. – Астана, 2006. – 44 с.
68. Данилова И.М., Павлова С.И. Влияние глицирретовой кислоты на пролиферацию лимфоцитов. В сборнике Перспективные исследования по медицинской химии, биохимии и биофизике в области медицины. Курск.2024.с.656-658.

69. Рясенский Д.С., Гришкина Н.А., Асеев А.В. Препараты, содержащие глицирризиновую кислоту в комплексной терапии больных туберкулезом легких. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2019; 24(3).118-122. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-3-118-122>
70. М.Цицуашвили, С.И. Павлова, И.Г. Козлов Влияние флавоноидов корня солодки на эффективность цитостатиков в моделях *in vitro* и *in vivo*. Аллергология и иммунология. 2012. Том 11. № 3.с.235-237.
71. Д.С. Тишков Применение фитопрепаратов в комплексной терапии при заболеваниях тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта. Региональный вестник. 2020. №11 (50). С. 17-19.
72. Ратахина Л.В., Победаш А.Н. Влияние крапивы двудомной и пиона уклоняющегося на поведенческие реакции мышей. Новые лекарственные препараты из растений Сибири и Дальнего Востока.: Материалы Всесоюзной конференции.Томск. 1989.Вып. 2.С. 143 – 144.
73. Abu Almaaty Ali H., Mosaad Rehab M., Hassan Mohamed K., Ali Elham H. A., Mahmoud Ghada A., Ahmed Hassan, Anber Nahla, Alkahtani Saad, Abdel-Daim Mohamed M., Aleya Lotfi, Hammad Seddik *Urtica dioica* extracts abolish scopolamine-induced neuropathies in rats. Environmental Science and Pollution Research. April 2021.Том 28. Выпуск 14. С. 18134 – 18145
74. Самбукова Т.В., Ганапольский В.П., Назаров С.С., Румянцева А.И., Юсупов В.В., Ятманов А.Н. Использование фитопрепаратов в медико-психологическом сопровождении военнослужащих. Учебно-методическое пособие. Санкт-Петербург. 2018. 115с. С. 46–49.
75. Криворучко Б.И., Сповакова Р.П., Кашина Е.А., Зарубина И.В., Лукк М.В. Изучение энергопродуцирующих и свободнорадикальных процессов – основа для создания антигипоксических и противоишемических средств. Фундаментальные исследования как основа создания

- лекарственных средств. Сб. тез. 1-го съезда Российского научного общества фармакологов. М. 1995. С. 211.
76. Дадали В.А., Макаров В.Г., Баскович Г.А., Рыженков В.Е., Прокопьева Л.А., Виноградов А.К. Экспериментальное изучение нового комплексного фитопрепарата – эликсир “Эвалар”. // Тезисы докладов 5-го Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М. 1998. С. 362.
77. Переверзева Е.В. Состояние поведенческой активности животных и умственной работоспособности человека в условиях влияния экстрактов трутовых грибов и растений семейства аралиевых: автореф. ... к. м. н. Минск. 2002. 22 с.
78. Мустафин Р.Н, Суслов Н.И., Шилова И.В, Кувачева Н.В. Влияние экстрактов альфредии поникшей на поведение, память и работоспособность в эксперименте. Эксперим. и клин. фармакология. 2010. Т. 73, № 1. С.16-19.
79. Варданян Л. Р., Варданян Р. Л., Галстян А. Г., Атабекян Л. В. Антиоксидантная активность экстрактов некоторых лекарственных растений и их смесей. Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация. 2019. № 4.с.5-12.
80. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Зоосоциальное поведение крыс. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2007.Т. 5, №3.С. 2-79.
81. Воронина Т.А. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М. 2000. С.153-158.
82. Мержанова Г.Х., Долбакян Э.Е., Григорьян Г.А. Функциональная “связанность” нейронов фронтальной коры и гиппокампа в условиях холинергического дефицита при разной стратегии поведения // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2009. Т. 59, № 6.С. 696-706.
83. Балабекова М.К., Рыспекова Н.Н., Жукешева М.К., Аскарлова А.Е., Нурмухамбетов А.Н Изучение поведенческих реакций у старых крыс, подвергавшихся гипокситерапии. Fundamental research. 2014. № 7.662-666.

84. Ф.М. Багирова Оценка влияния экстракта солодкового корня на краткосрочную память у старых крыс на фоне электромагнитного излучения .Актуальные исследования висцеральных систем в биологии и медицине. Сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Астрахань. 2022. DOI 10.54398/9785992614053_13
85. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврол. журн. 2006.№6.С. 4-13.
86. В.В. Захаров Нарушения памяти в пожилом возрасте: современные возможности профилактики и терапии. Неврология. 2012.№ 8.422-426.
87. Hariharakrishnan, J, Satpute, R M, Prasad, G B, et al. Oxidative stress mediated cytotoxicity of cyanide in LLC-MK2 cells and its attenuation by alpha-ketoglutarate and N-acetyl cysteine. Toxicology Letters, 2009.Vol.185(2). P. 132-141.
88. Флеров М.А., Герасимова И.А. Перекисное окисление липидов некоторых отделов головного мозга в развитии постстрессорных депрессивных состояний у крыс с разной стратегией адаптивного поведения. Нейрохимия.2006.Т. 23. № 4. С. 307-312.
89. McNee W.Oxidants/antioxidants and COPD.Chest, 2000.Vol. 117.P. 303-317.
90. М.В. Листов, А.И. Мамыкин Экспериментальная модель оксидативного стресса при хроническом нарушении баланса радикалов в биосистеме: полимиозит формы Вагнера-Унферрихта. Вестник Российской военно - медицинской академии. 2018.4 (64).117-122.
91. М.З. Джалаева, М.Д. Астаева Особенности антиоксидантной системы в мозге. Актуальные вопросы современной науки: теория, методология, практика, инноватика. Уфа. 2023.с.52-57.
92. Калиева К.Д. Фосфолипиды при гипоксии. Актобе, 2002. 80 с.
93. Туманова С.Ю. Липиды центральной нервной системы и структура клеточных мембран // Под ред. Ашмарина И.П.,

- Стукалова П.В. Нейрохимия – М.: Изд. Ин-та биомедицинской химии РАМН, 1996. С. 121-128.
94. Торховская Т.И. Мембранные белки и фосфолипиды как эффекторы обратного транспорта холестерина. Биомедицинская химия. 2006. Т. 52, Вып.2. С. 113-123.
95. Farooqui A.A. Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation into membranes, functions, and involvements in neurological disorders / A. A. Farooqui, L. A. Horrocks, T. Farooqui // Chem. Phys. Lipids. 2000. Vol. 106. № 1. P. 1–29.
96. Cunnane, S. C. Problems with essential fatty acids: time for a new paradigm? / S. C. Cunnane // Prog. Lipid Res. 2003. Vol. 42, № 6. P. 544–568.
97. Лобаева Т.А. Изучение состава и содержания жирных кислот в фитопрепаратах. Вестник РУДН. серия Медицина. 2015. № 2. С.9-18.
98. Сочнева Е.Н. Нарушения гомеостаза глюкозы в постреанимационном периоде: автореф. канд.мед.наук.: Акмола, 1994.- 16с.
99. Салмина А.Б., Окунева О.С., Таранушенко Т.Е., Фурсов А.А., Прокопенко С.В., Михуткина С.В., Малиновская Н.А., Тагаева Г.А. Роль нейрон-астроглиальных взаимодействий в дизрегуляции энергетического метаболизма при ишемическом перинатальном поражении головного мозга. Научный обзор. 2008.Том 2 №3.с.44-51
100. Хныченко Л.К., Сапронов Н.С. Ожирение как реакция на стрессорное воздействие и энергетический баланс. Успехи физиологических наук. 2010. Т. 41, № 3. С. 64-71.
101. Лелевич С.В. Функциональное состояние некоторых путей метаболизма глюкозы в печени крыс при хронической алкогольной интоксикации. Биомедицинская химия. 2009. Т. 55, № 6. С. 727-733.
102. РУМЯНЦЕВА С.А., ФЕДИН А.И., СОХОВА О.Н. Антиоксидантная терапия ишемических поражений головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии. 2011.4. Вып. 2.с.28-31

103. Бакумов П.А., Островский О.В., Уваров С.Б. Современные анти-оксиданты в медицине: Научно-методические рекомендации для врачей. – Волгоград: ФГУП «ИПК «Царицин». 2001. 56с.
104. Кучмеровская Т.М., Гурина Н. М., Шиманский И. А., Донченко Г. В., Супрун С.М., Клименко А. П. Экспериментальный аллергический энцефаломиелит: некоторые показатели энергетического, белкового и липидного обмена. Нейрохимия. 2007. Т. 24, № 3. С. 232-238.
105. Журабекова Г.А. Морфофункциональная характеристика структур коры надпочечников при длительном воздействии формальдегида и при применении фитопрепарата «Масло солодки»: автореф. ... канд. мед. наук. Актобе. 2007. 24 с.
106. Шевченко Ю.Л., Одинак М.М., Кузнецов А.Н., Ерофеев А.А. Кардиогенный и ангиогенный церебральный эмболический инсульт (физиологические механизмы и клинические проявления). М., «ГЭОТАР-Медиа».2006.272 с.
107. Парахонский А.П. Антиоксидантная терапия свободнорадикальной патологии. Фундаментальные исследования.2006.№ 12.С. 11.
108. Николаев С.М., Шантанова Л.Н., Мондодоев А.Г., Занданов А.О., Лемза С.В., Чукаев С.А. Свободнорадикальное окисление и скрининг антиоксидантов, адаптогенов с использованием биотест-систем. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. 2010. №2. С.196-200
109. Соловьева Э.Ю., Миронова О.П., Баранова О.А., Бекман Э.М., Асейчев А.В., Федин А.И., Азизова О.А. Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная терапия при ишемии головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008.Т. 108, № 6.С. 37-42.
110. Новиков В.Е., Кулагин К.Н. Средства фармакологической коррекции при черепно-мозговой травме // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2007. Т. 2, №1. С. 2-13.
111. Шевченко О. И., Лахман О. Л. Состояние энергетического обмена головного мозга у пациентов с профессиональными

- заболеваниями от воздействия физических факторов. Экология человека. 2020. №2. с.18-23.
112. Волобуев А.Н., Романчук П.И., Булгакова С.В. Болезнь Альцгеймера – заболевание коры головного мозга. Наука и инновации в медицине. 2019.Т.4(2).16-20.
 113. Варакин Ю.Я. Возможность предупреждения развития и прогрессирования нарушений когнитивных функций у пациентов с первичной хронической цереброваскулярной патологией. Нервные болезни.2012.№4.с.39-45.
 114. Khoury Rita, Liu Yu, Sheheryar Quratulanne, Grossberg George T. Pharmacotherapy for Frontotemporal Dementia. CNS Drugs. April 2021.Том 35. Выпуск 4. Страницы 425 – 438.
 115. Epperly Ted, Dunay Megan A. Voice Jack L Alzheimer Disease: Pharmacologic and Nonpharmacologic Therapies for Cognitive and Functional Symptoms. American family physician. June 2017.Том 95, Выпуск 12. С. 771 – 778.
 116. Пирузян Л.А. О возможности создания новых лечебных технологий. Нейрохимия.2010.Т. 27. № 2. С. 109-129.
 117. Павелковская Г.П. Лучшие лекарства надо искать в природе // Фармация Казахстана. 2008. №7. С. 43-46.
 118. Lohvina Н.О. Comparative evaluation of the iron-chelating properties, antiradical and total antioxidant activity of extracts from the raw material of phytopreparations of common medicinal herbs. Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya. 2022.Выпуск 2, Страницы 193 – 201.
 119. Тринеева О.В. Особенности оценки качества и перспективы стандартизации жирных растительных масел и масляных экстрактов фармацевтического назначения (обзор). Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. №2 (15).114-134.
 120. Nardone R. et al. Cholinergic dysfunction and amnesia in patients with Wernicke-Korsakoff syndrome: a transcranial magnetic stimulation study. J Neural Transm. 2009. Vol. 52. P. 502-508.
 121. Гузь Н.И. Влияние масляных фитоэкстрактов на перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему у больных токсической энцефалопатией, вызванной суррогатным

- марганецсодержащим психостимулятором: автореф. ... канд. мед. наук. Актобе. 2007. 24 с.
122. Умарова Ж.С., Жумагалиева Г.Д., Кузденбаева Р.С., Мавлюдова Н.М. Влияние препарата «Солодки масло» на перекисное окисление липидов и антиоксидантную защиту при шигеллезе у детей. Медицинский журнал Западного Казахстана. 2009. № 1(21). С.51-54.
123. Dang Lingling, Jin, Yajing, Yuan Ye, Shao Rui, Wang, Yu Licorice: Comprehensive review of its chemical composition, pharmacodynamics, and medicinal value. Acupuncture and Herbal Medicine. March 2024. Том 4. Выпуск 1. С.136 - 150
124. Нисрин А., Горошко О.А., Пахомов В.П., Раменская Г.В., Кукес В.Г. Антиоксидантная активность лекарственных субстанций и биологически активных веществ // Традиционная медицина. 2009. № 16. С. 35-38.
125. Andreou A. Biosynthesis of oxylipins in non-mammals / A. Andreou, F. Brodhun, I. Feussner // Prog. Lipid Res. 2009. Vol. 10. P.1016.
126. Катаманова Е.В., Казакова П.В., Кудаева И.В., Кукес А.Н., Ушакова О.В. Эффективность «Нео инулина» в комплексном лечении больных с сахарным диабетом 2-го типа. Acta Biomedica Scientifica, 2021. Том 6. №6-2. С.11-17.
127. Teissier, T., Boulanger, E., Deramecourt, V. (2020). Normal ageing of the brain: Histological and biological aspects. Revue Neurologique (Paris), 176(9), 649-660. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.03.017>