

Орбиталь

№ 2 (3), 2018



theorbital.ru

Электронный научный журнал
Орбиталь

№ 2 (3), 2018 г.

Все статьи, публикуемые в журнале, рецензируются членами редакционного совета, а также привлеченными редакцией экспертами.

Журнал ориентирован на широкий круг ученых, специалистов-практиков, студентов, магистрантов и преподавателей, участвующих в научно-исследовательской работе.

Мнение авторов может не совпадать с мнением редакции.

Издатель: ООО «Межрегиональный институт развития территорий», Ялта, Республика Крым. Главный редактор журнала — Макаричева Анна Алексеевна — кандидат биологических наук, доцент кафедры валеологии и безопасности жизнедеятельности Таврической академии Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского.

Учредители: ООО «Межрегиональный институт развития территорий», О. В. Старцева.

Журнал издается с сентября 2017 года.

Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации: ЭЛ № ФС 77-70590 от 03.08.2017 (СМИ — «сетевое издание»).

Периодичность: 4 раза в год.

Выпуски журнала размещаются на сайте www.theorbital.ru

E-mail редакции: red@theorbital.ru

Редакционный совет

Макаричева Анна Алексеевна — главный редактор, канд. биол. наук, доцент кафедры валеологии и безопасности жизнедеятельности Таврической академии Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского

Старцева Ольга Валентиновна — директор журнала, ответственный секретарь

Члены редакционного совета:

Евстафьева Елена Владимировна — д-р мед. наук, д-р биол. наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии и отделом экологических рисков Медицинской академии им. С. И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского, заслуженный деятель науки и техники Республики Крым

Микулец Юрий Иванович — д-р биол. наук, проректор по научной работе в Автономной некоммерческой организации высшего образования «Московский гуманитарно-экономический университет»

Нехорошев Сергей Викторович — д-р техн. наук, ведущий научный сотрудник проблемной научно-исследовательской лаборатории Ханты-Мансийской государственной медицинской академии

Родин Игорь Александрович — д-р хим. наук, заместитель декана химического факультета по инновационной деятельности, старший научный сотрудник Аналитического центра химического факультета МГУ имени М. В. Ломоносова

Федотова Юлия Олеговна — д-р биол. наук, профессор кафедры химии и молекулярной биологии Университета информационных технологий, механики и оптики, ведущий научный сотрудник лаборатории нейроэндокринологии Института физиологии имени И. П. Павлова Российской академии наук

Абляимов Осман Куртсеитович — PhD in chemistry, ведущий научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии им. С. И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского

Айрапетов Марат Игоревич — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С. В. Аничкова, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины»

Белов Денис Владимирович — канд. хим. наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Нижегородской государственной медицинской академии

Василевич Наталья Ивановна — канд. хим. наук, руководитель направления медицинской химии компании АСИНЭКС

Веремеева Полина Николаевна — канд. хим. наук, младший научный сотрудник кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ имени М. В. Ломоносова

Власова Юлия Александровна — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории СЗГМУ имени И. И. Мечникова

Груздев Матвей Сергеевич — канд. хим. наук, старший научный сотрудник лаборатории «Структура и динамика молекулярных и ион-молекулярных растворов» Института химии растворов имени Г. А. Крестова Российской академии наук

Дремук Ирина Александровна — канд. биол. наук, научный сотрудник ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси»

Еремеев Артём Валерьевич — канд. биол. наук, заместитель генерального директора по производству, Общество с ограниченной ответственностью «Селлтера Фарм», Владимирская область

Корнилов Кирилл Николаевич — канд. хим. наук, заместитель директора по научно-методической работе в частной школе «Данко»

Назаров Павел Александрович — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела биоэнергетики Научно-исследовательского института физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского, МГУ имени М. В. Ломоносова

Никенина Екатерина Валерьевна — канд. биол. наук, младший научный сотрудник ФГБУ НИИ нормальной физиологии имени П. К. Анохина, ассистент кафедры нормальной физиологии Первого МГМУ имени И. М. Сеченова

Рогожкина Елена Алексеевна — канд. хим. наук, начальник аналитического отдела Центра Разработки и Регистрации Лекарственных средств ООО «ИРВИН 2»

Свистунова Наталья Юрьевна — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник отдела агробиологии и селекции ФГБНУ Всероссийского научно-исследовательского института лекарственных и ароматических растений (ФГБНУ ВИЛАР)

Серегин Михаил Васильевич — канд. с.-х. наук, доцент кафедры растениеводства Пермской государственной сельскохозяйственной академии имени Д. Н. Прянишникова

Симагина Наталья Олеговна — канд. биол. наук, доцент, начальник учебно-методического управления Департамента образовательной деятельности Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского

Смирнова Ксения Валерьевна — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории вирусного канцерогенеза НИИ канцерогенеза РОНЦ имени Н. Н. Блохина Минздрава РФ

Фонин Александр Владимирович — канд. биол. наук, старший научный сотрудник Института цитологии Российской академии наук

Члены редакционного совета, эксперты академического английского:

Anthony Nwohri, PhD in Computer Science and Information Technology, Senior lecturer, Department of Information Management Technology, Federal University of Technology, Owerri, Nigeria (Native speaker)

Gulnara Musuralieva, PhD in Biology, Lecturer, Department of Physics, Mathematics, Informatics and Computer Technologies, Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev; Translator, GMC Translation Agency, Bishkek, the Kyrgyz Republic; Translator, TLS Translation Agency, Moscow, the Russian Federation.

Matvey Gruzdev, PhD in Chemistry, Principal scientist, Laboratory «Structure and dynamics of molecular and ion-molecular solutions», G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry, RAS

Natalya I. Vasilevich, PhD in Chemistry, Head of Medicinal Chemistry, ASINEX Ltd.

Osman Abliyalimov, PhD in Chemistry, Principal Scientist, Central Research Laboratory Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky

Valentina Marija Romantchikova, Academic English Translator (Native speaker)

Содержание

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Ю. О. Федотова, О. Волкова

Введение экстракта полипренолов корректирует вызванные введением скополамина расстройства пространственного и непространственного обучения у крыс 5

И. С. Миронюк, Е. А. Бирюкова, И. В. Черетаев, Ш. А. Пашаева

Влияние электромагнитного экранирования на изменение уровня кортизола в слюне условно здоровых испытуемых с учетом геомагнитных флуктуаций 15

М. Ю. Раваева, Е. Н. Чуян, Е. А. Бирюкова, Р. Н. Аблаева, С. Н. Файчак

Показатели микроциркуляции крыс, находящихся в условиях комбинированного действия хронического и острого стресса 23

А. В. Кошкина, Ю. О. Федотова

Солодка голая. Фитохимический состав и биологические эффекты 30

Content

BIOLOGY

Fedotova Y.O., Volkova O.

Polyprenols extract supplementation modulates scopolamine-induced non-spatial and spatial memory impairments in rats 5

Mironyuk I.S., Birukova E.A., Cheretaev I.V, Pashaeva Sh.A.

Electromagnetic shielding influence of healthy examinees saliva cortisol considering geomagnetic fluctuation 15

Ravaeva M. Yu., Chuyan E. N., Birukova E. A., Ablaeva R. N., Faichuk S. N.

Parameters of rats microcirculation under chronic and acute stress combined action 23

Koshkina A.V., Fedotova Y.O.

Glycyrrhiza glabra and its phytochemical composition and biological effects 30

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ / BIOLOGY

УДК: 612.8 + 615.32

**POLYPRENOLS EXTRACT SUPPLEMENTATION MODULATES
SCOPOLAMINE-INDUCED NON-SPATIAL AND SPATIAL MEMORY
IMPAIRMENTS IN RATS**

Julia Fedotova^{1,2}, Olga Volkova²

1 — Laboratory of Neuroendocrinology, I.P. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, 6 Emb. Makarova, St. Petersburg 199034, Russia; julia.fedotova@mail.ru, Tel: +7 911 287 92 73, Fax: +7 812 328 05 01

2 — Faculty of Food Biotechnologies and Engineering, ITMO University, 49 Kronverksky pr., St. Petersburg 197101, Russia.

The present study was created to assess the effects of chronic polyprenols extract administration (1.0, 5.0 and 10.0 mg/kg, orally, once daily, 14 days) in a scopolamine-induced amnesia. The experimental model of amnesia was created by scopolamine (1.0 mg/kg, s.c.) injection once daily, 14 days. Memory performance was evaluated using the passive avoidance and the Morris water maze tests and the spontaneous locomotor activity was assessed using the open field test. Moreover, we tested acetylcholinesterase (AChE) activity in the brain of the rats with scopolamine-induced amnesia. The polyprenols extract treatment at dose of 1.0 mg/kg significantly ameliorated the impaired cognitive performance induced by scopolamine injection in the rats. The polyprenols extract treatment at dose of 1.0 mg/kg significantly increased locomotor activity, rearing and grooming events and so significantly reversed the behavioral impairments in the rats with scopolamine-induced amnesia in the open field test. Biochemical data showed that polyprenols extract treatment at dose of 1.0 mg/kg significantly decreased and completely restored AChE activity in the brain of the rats with scopolamine-induced amnesia. The results of the present study suggest that chronic polyprenols extract treatment results in memory-enhancing effects of the rats in the passive avoidance test and Morris water maze in an animal model of scopolamine-induced amnesia.

Keywords: Acetylcholinesterase; Polyprenols extract; Learning; Memory; Scopolamine.

Introduction

Alzheimer's disease (AD) is severe neurodegenerative disorder associated with aging and the primary cause of dementia (1). The main behavioral symptoms of AD are the loss of memory and cognition (2). Pathogenesis of AD is very highly complicated. Numerous *in vitro* and *in vivo* experiments have shown that the decreased functional activity of cholinergic neurons in the brain structures involved in cognitive processes such as neocortex, amygdala and nucleus basalis magnocellularis is responsible for AD (3,4). Pathological hallmarks of AD lead to strong decreasing of forebrain cholinergic neurons and reducing in acetylcholine (ACh) levels can arise profound cognitive deficits (5,6). A number of studies on experimental animal models of AD have shown

that, both anticholinergic drugs and lesions of the nucleus basalis of Meynert impairs learning or memory processes in different cognitive-related paradigms such as passive avoidance and Morris water maze tests (7,8). Different drugs created for the AD pharmacotherapy usually act by counteracting the acetylcholine deficit, and are employed to enhance the ACh level in the brain (9). Such treatments stimulating acetylcholine esterase (AChE) efflux markedly improve retention performance in the behavioral paradigms (10,11).

The National Institute of Health suggests, if the current situation continues, there will be more than 8.5 million AD patients by the year 2030 in USA alone (12). Nowadays, there is no specific cure for dementia of AD type (13,14). In this case, alternative pharmacologic treatments might reduce the symptoms of cognitive deteriorations and prevent AD development (15). This has led to the creation and production of beneficial alternative therapies for AD, particularly, phytotherapy with plant drugs. There have been promising developments in the field of plant preparations as sources for new therapies for AD (16,17).

We supposed that polyprenols can be such herbal substance for treatment of AD (18). Polyprenols are plant substances isolated from the neutral fraction of an extract of spruce needles and belongs to the group of polyprenols or isoprenoid alcohols (19,20). It is well-known that polyprenols are multifunctional agents for the prophylactic cancer therapy, liver pathology, cardiovascular diseases, and cognitive impairments (21,22).

We designed the present study to determine the possible cognitive effects of polyprenols extract on memory impairments induced by scopolamine injection. Muscarinic acetylcholinergic receptor antagonists are well-known to impair cognitive-related functions of the brain, and such deteriorations can be observed with the nonselective antagonist, scopolamine. Therefore, scopolamine is often used as an amnesic agent in experimental animal models of memory deficits (23), and it also inhibits central cholinergic neuronal activity (24). The degeneration of basal forebrain cholinergic neurons is associated with impaired cholinergic neurotransmission, induced by hyperactivity of AChE (24). Enhanced AChE activity reduces the ACh level in the brain, which can result in memory impairments (25).

In the present study, we investigated the effects of chronic polyprenols extract treatment on cognitive functions such as spatial and non-spatial learning and memory processes using a rat model of scopolamine-induced amnesia.

Experimental

Male Wistar line albino rats from the special biocollection (Koltushi, St. Petersburg, Russia) weighing 180–200 g each, were used in the present study. All rats were allocated in groups and were allowed to accommodate for one week in the animal house at I.P. Pavlov Institute of Physiology, of the Russian Academy of Sciences, before subjecting them to behavioral testing and pharmacological treatments. They were provided with a standard pellet diet and were given water ad libitum. The animals were kept at a temperature of $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ and a 12 h light/dark cycle as well as a constant relative humidity ($50\% \pm 10\%$) during all experimental sessions. throughout the experimental period. Total number of animals used in this study was 150 at the beginning of the behavioral experiments. The present study was approved by the Ethical Committee for Animal Research, I.P. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences. All experiments were conducted in accordance with the Guide for Care and Use of Laboratory Animals, published

by the National Institute of Health (National Research Council, publication No. 85–23, revised in 1996, and the Animal Welfare Assurance Renewal for the I.P. Pavlov Institute of Physiology, approved by the Scientific Research Committee of the Institute (protocol 1095/1 from June 25, 2012).

Treatments

Scopolamine hydrobromide was purchased from Sigma-Aldrich (MO, USA). It was dissolved in saline and subcutaneously (s.c.) injected in a dose of 1.0 mg/kg, once daily for 14 consecutive days (26). Polyphenols extract was isolated from the green verdure of *Picea abies* (L.) Karst as previously described (18). The purified polyphenols extract is administered daily at three different doses (1.0, 5.0 or 10.0 mg/kg b.w., orally). All solutions were freshly prepared before each experimental series. All preparations were administered in a volume of 0.1 ml. The rats in the control group received physiological saline. Polyphenols extract, and solvent were administered for 14 days. All behavioral tests were carried out 1 hour after the last injection of scopolamine.

Experimental groups

After adaptation for one week, all male rats were divided randomly into five groups with 10 rats in each group. The first group was served as a control, males received the physiological saline daily (control/solvent). The other group was of male rats with scopolamine-induced amnesia, received the scopolamine daily (rats/scopolamine). The next groups consisted of male rats with scopolamine-induced amnesia treated with polyphenols extract at doses 1.0, 5.0 and 10.0 mg/kg b.w., p.o., daily (rats/polyphenols extract 1.0 mg/kg, rats/polyphenols extract 5.0 mg/kg, rats/polyphenols extract 10.0 mg/kg). Polyphenols extract (1.0, 5.0 or 10.0 mg/kg b.w., orally), or solvent were administered for 14 days once daily before the behavioral tests. The treatment period for animals was 14 days, and at the end of the treatment period (1 h after the last dose of polyphenols extract), all animals were subjected to the passive avoidance paradigm, Morris water maze and the open field test was conducted. During training and testing sessions in all behavioral paradigms the control and experimental groups of rats were also given with encapsulated polyphenols or solvent.

Behavioral tests

All behavioral experiments were performed in a soundproof and air-regulated special room, to which animals were habituated at least 30 min before each training and testing sessions.

Passive avoidance test

Passive avoidance test was carried out using a shuttle box apparatus (18). The apparatus consisted of a lighted and dark compartment with a grid floor. This test was performed for each rat during the 3 days. The step-through latency for animals was recorded on third day. If the animals remained in the lighted box for a 3 min testing period, the maximum score of 180 s was accepted.

Morris water maze

Apparatus is a circular water pool (120 cm in diameter and 60 cm in height) with constant clues external to the maze for spatial orientation of the rats (18). The water was made opaque by adding milk to prevent animals from seeing the submerged platform. The water temperature was

kept at 24-26°C during the whole experiment. An invisible platform (10 cm in diameter and 10 cm in height) providing the only escape from water was placed 2.0 cm below the water surface. The location of the platform remained the same throughout the training period. The pool was located in a test room with a video camera fixed at the top. Six training trials per day were carried out with an inter-trial time period of 2 min. Results of six training trials were collected to obtain a single representative value. Animals that found the platform were allowed to remain on the platform for 30 s and were then returned to the home cage during the inter-trial time period. Animals that did not find the platform within 120 s were softly guided to the platform for 30 s at the end of the trial. After completion of daily training, the animals were returned to their cages for rest.

Open field test

The open field test (OFT) was performed as previously described by Fedotova and co-workers (18). The apparatus is a square platform (80.0 cm × 80.0 cm; wall height 36.0 cm) with 16 equal squares of 19.5 cm × 19.5 cm. The OFT apparatus was illuminated by a light source of 60 Lux. A video camera fixed at the top. The spontaneous locomotor activity, grooming, and rearing were measured in all experimental and control groups for a 5-min period in the OFT.

Biochemical assay

Estimation of acetylcholinesterase activity

Biochemical assessment was performed on the whole brains of rats selected from each group. Brains were immediately removed, weighed and transferred to a glass homogenizer and homogenized in ice-cold normal saline with a mass ratio of 10% (w/v) with centrifugation at 3000 rpm for 10 min at 4°C. AChE activity was assessed using commercially available kit (Abcam ab 138871, China). The sensitivity of the kit was 3.0 mU/ml. All the procedures of the AChE activity kit were conducted following the manufacturer's instruction manual.

Statistical analysis

Data were expressed as mean ± S.E.M.. Comparisons between means were performed using one-way analysis of variance (ANOVA) followed by LSD test. Results of behavioral experiments were analyzed using Kruskal–Wallis non-parametric one way ANOVA followed by Dunn's multiple comparisons test. A probability level of less than 0.05 was postulated as significant in all types of statistical tests. Statistical analysis was performed using SPSS software 11.5 version.

Polyprenols extract administration modulates scopolamine induced-memory impairments of rats in the passive avoidance test

Scopolamine caused a profound decrease of the PAR latency which was tested for 24 h after foot shock application in the rats as compared to the control rats ($F(5,32) = 7.4$, $p < 0.05$, Table 1). After polyprenols extract supplementation (1.0 mg/kg, s.c.) the latency of PAR was significantly increased in the rats with scopolamine-induced amnesia as compared to the rats with scopolamine-induced amnesia ($p < 0.05$, Table 1). However, the value of PAR latency in the rats with scopolamine-induced amnesia treated was significantly decreased as compared to the control male rats (group 1). Treatment with polyprenols extract supplementation at doses of 5.0 and 10.0 mg/kg

per os failed to modify the latency of PAR in the rats with scopolamine-induced amnesia as compared to the rats with scopolamine-induced amnesia ($p < 0.05$, Table 1).

Table 1

Latency of passive avoidance response of the rats treated with scopolamine after chronic polyprenols extract administration

Groups	Latency of PAR, sec
Control	180,0 ± 0,6
Scopolamine	4,0 ± 0,4*
Scopolamine + polyprenols extract 1.0 mg/kg	16,0 ± 0,2* **
Scopolamine + polyprenols extract 5.0 mg/kg	4,6 ± 0,4*
Scopolamine + polyprenols extract 10.0 mg/kg	5,2 ± 0,2*

* – $P < 0.05$ versus the control group, ** – $P < 0.05$ versus to the rats with scopolamine-induced amnesia. The data are expressed as mean ± SD; n = 10 in each group.

Polyprenols extract administration influences scopolamine induced-memory impairments of rats in the Morris water maze

A significant increase of escape latency during the training and testing during the last 4th day of the experimental sessions was observed in the male rats with scopolamine-induced amnesia as compared to the control rats ($[F(5,32) = 3.8, p < 0.01]$, Table 2). Polyprenols extract supplementation (1,0 mg/kg, s.c.) caused a significant decrease of escape latency in the rats with scopolamine-induced amnesia as compared to the rats with scopolamine-induced amnesia treated ($p < 0.05$, Table 2). Although, escape latency in the rats with scopolamine-induced amnesia treated with polyprenols extract was higher than that of the control male rats. Treatment with polyprenols extract supplementation at doses of 5.0 and 10.0 mg/kg per os failed to modify the escape latency in the rats with scopolamine-induced amnesia as compared to the rats with scopolamine-induced amnesia ($p < 0.05$, Table 2).

Table 2

Escape latency of the rats treated with scopolamine after chronic polyprenols extract administration in the Morris water maze

Groups	Escape latency on the 4 th day of the session, sec	
	Training trial	Testing trial
Control	12,0 ± 0,6	6,3 ± 0,2
Scopolamine	160,0 ± 1,4*	140,0 ± 2,2*
Scopolamine + polyprenols extract 1.0 mg/kg	68,0 ± 3,8* **	45,0 ± 2,4* **
Scopolamine + polyprenols extract 5.0 mg/kg	157,0 ± 2,4*	132,8 ± 4,2*
Scopolamine + polyprenols extract 10.0 mg/kg	155,8 ± 3,6*	142,3 ± 5,2*

* – $P < 0.05$ versus the control group, ** – $P < 0.05$ versus to the rats with scopolamine-induced amnesia. The data are expressed as mean ± SD; n = 10 in each group.

Polyprenols extract administration improve scopolamine induced-behavior impairments of rats in the open field test

The male rats with scopolamine-induced amnesia demonstrated a significant decrease of crossing, frequency of rearing and grooming as compared to the control rats ([F(5,32) = 5.44, p<0.05], [F(5,32) = 9.40, p<0.01], [F(5,32) = 19.34, p<0.01], respectively, Table 3). Polyprenols extract supplementation at all doses produced a significant increase of crossing, frequency of rearing and grooming when rats with scopolamine-induced amnesia were compared to the rats treated with scopolamine (p<0.05) (Table 3).

Table 3

Behavioral reactions of the rats treated with scopolamine after chronic polyprenols extract administration in the open field test

Groups	Crossing	Rearing	Grooming
Control	57.3 ± 3.8	11.7 ± 0.8	3.2 ± 0.2
Scopolamine	30.3 ± 2.2*	7.2 ± 0.2*	0.7 ± 0.2*
Scopolamine + polyprenols extract 1.0 mg/kg	67.1 ± 3.2**	12.4 ± 0.2*	2.8 ± 0.4**
Scopolamine + polyprenols extract 5.0 mg/kg	64.8 ± 1.8**	13.2 ± 0.4**	2.5 ± 0.2**
Scopolamine + polyprenols extract 10.0 mg/kg	57.5 ± 3.6 **	12.8 ± 0.8**	2.8 ± 0.2**

* – P < 0.05 versus the control group, ** – P < 0.05 versus to the rats with scopolamine-induced amnesia. The data are expressed as mean ± SD; n = 10 in each group.

Polyprenols extract administration decreased scopolamine-induced increase of acetylcholinesterase activity in the brain of rats

The obtained results demonstrate that AChE activity in the brain was increased in the rat with scopolamine-induced amnesia ([F(5,32) = 24.4, p<0.05]). In contrast, polyprenols extract at dose of 1.0 mg/kg suppressed AChE activity in the rats with scopolamine-induced amnesia (p<0.05, Table 4).

Table 4

Acetylcholine activity in the brain of the rats treated with scopolamine after chronic polyprenols extract administration

Groups	AChE activity, (U/mg prot)
Control	1,1 ± 0,2
Scopolamine	3,8 ± 0,4*
Scopolamine + polyprenols extract 1.0 mg/kg	1,6 ± 0,2**
Scopolamine + polyprenols extract 5.0 mg/kg	4,6 ± 0,6*
Scopolamine + polyprenols extract 10.0 mg/kg	4,0 ± 0,2*

* – P < 0.05 versus the control group, ** – P < 0.05 versus to the rats with scopolamine-induced amnesia. The data are expressed as mean ± SD; n = 10 in each group.

Other experimental groups were treated with polyprenols extract at doses of 5.0 and 10.0 mg/kg exerted no significant effect on AChE activity in the brain.

Discussion

AD is a neurodegenerative disorder associated with a decline in cognitive abilities (2,3). Nootropic agents like, piracetam and cholinesterase inhibitors like, Donepezil® are commonly used for improving memory, mood and behavior in AD (2). However, the resulting adverse effects of these drugs such as diarrhea, insomnia, nausea, bronchitis, loose stools, muscular cramps and other known side effects (2,3), has made their use limited and it is worthwhile to explore the utility of traditional medicines in the treatment of various cognitive disorders. In the early stages of this neurodegenerative process it is more pronounced in cholinergic-type brain centres. One of the most notable of these is the amount of attention recently being paid to the enzyme AChE, which increases the bioavailability of the neurotransmitter in the cholinergic synapses by preventing the hydrolysis of acetylcholine (9). Herbal medicines can be used in the treatment of AD (13).

We investigated the effects of repeated polyphenols extract treatment during 14 days on cognitive abilities in male rats with scopolamine-induced amnesia. For this purpose, the passive avoidance test and Morris water maze were used in the study. Our results showed that in rats treated with scopolamine, there were marked memory impairments as assessed by passive avoidance test and Morris water maze. Our results also demonstrated that in rats with scopolamine-induced amnesia, there were an increase of AChE activity. We found that polyphenols extract treatment at dose of 1.0 mg/kg per se significantly ameliorated and the impaired cognitive performance induced by scopolamine injection in the rats. On the other hand, polyphenols extract treatment at dose of 1.0 mg/kg significantly increased locomotor activity, rearing and grooming events and so significantly reversed the behavioral impairments in the rats with scopolamine-induced amnesia in the OFT. However, the results from other rats given with polyphenols extract treatment at doses of 5.0 and 10.0 mg/kg indicate that polyphenols extract treatment at dose of 1.0 mg/kg affects memory-related processes rather than motor function. The OFT results in this study suggested that polyphenols extract treatment at dose of 1.0 mg/kg to the rats with scopolamine-induced amnesia completely restored the impaired memory abilities. Biochemical data showed that polyphenols extract treatment at dose of 1.0 mg/kg significantly decreased and completely restored AChE activity in the brain of the rats with scopolamine-induced amnesia. Interestingly, administration of polyphenols extract at doses of 5.0 and 10.0 mg/kg failed to modify AChE activity in the brain of the rats with scopolamine-induced amnesia. It could be suggested that polyphenols extract modulates AChE activity and normalizes cholinergic neurotransmission in the brain of the rats with scopolamine-induced amnesia. In this connection, our future investigations will aim to clarify how polyphenols extract treatment alters functional activity of cholinergic system in the brain.

Taken together, it can be proposed that the positive effect of chronic polyphenols extract treatment on cognitive-related brain function after impairment induced by scopolamine is connected with its mutual and complex action on the cholinergic system and/or on oxidative stress. Furthermore, this is the first study to show beneficial effect of chronic polyphenols extract administration on memory impairments induced by scopolamine.

Conclusion

In conclusion, the results of the present study suggest that chronic polyprenols extract treatment results in cognitive-improving effects of the rats in the passive avoidance test and Morris water maze in an animal model of scopolamine-induced amnesia. In general, the results of this study indicate that polyprenols extract has a pronounced memory-enhancing efficacy in the management of the experimental model of amnesia induced by scopolamine. It also has a profound beneficial effect on cognitive impairments of the rats with scopolamine-induced amnesia, and so may well prove to be a novel, natural basic or adjuvant treatment. We suggest that polyprenols extract may be used as an adjuvant therapy along with other drugs against AD to prevent progressive trends of AD. Combined treatment with polyprenols extract and different drugs for AD treatment (applied in the clinic) may be an alternative to the treatment of amnesic-resistant AD-patients in the future. However, longitudinal clinical trials are needed to prove this hypothesis. We believe these results deserve further investigation.

Conflict of interest

The authors declare that they have no competing interests.

References

1. Iqbal K and Grundke-Iqbal I. Alzheimer neurofibrillary degeneration: significance, etiopathogenesis, therapeutics and prevention. *J Cell Mol Med.* (2008) 12: 38-55.
2. Kumar A and Singh A. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacol Rep.* (2015) 67: 195-203.
3. Caselli RJ, Beach TJ, Yaari R and Reiman EM. Alzheimer's disease-a century later. *J Clin Psychiatry.* (2006) 11: 1784-1800.
4. Contestabile A. The history of the cholinergic hypothesis. *Behav Brain Res.* (2011) 221: 334-340.
5. Lo Conte G, Bartolini L, Casamenti F, Marconcini-Pepeu I and Pepeu G Lesions of cholinergic forebrain nuclei: changes in avoidance behavior and scopolamine actions. *Pharmacol Biochem Behav.* (1982) 17: 933-937.
6. Friedman E, Lerer B and Kuster J. Loss of cholinergic neurons in the rat neocortex produces deficits in passive avoidance learning. *Pharmacol Biochem Behav.* (1983) 19: 309-312.
7. Holzgrabe U, Kapkova P, Alptuzun V, Scheiber J and Kugelmann E. Targetting acetylcholinesterase to treat neurodegeneration. *Expert Opin Ther Targets.* (2007) 2: 161-179.
8. Francis PT, Palmer AM, Snape M and Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* (1999) 66: 137-147.
9. Gandia L, Alvarez RM, Hernandez-Guijo JM, Gonzalez-Rubio JM, de Pascual R, Rojo J and Tapia L. Anticholinesterases in the treatment of Alzheimer's disease. *Rev Neurol.* (2006) 27: 471-477.
10. Rountree SD, Chan W, Pavlik VN, Darby EJ, Siddiqui S, Doody RS. Persistent treatment with cholinesterase inhibitors and/or memantine slows clinical progression of Alzheimer disease. *Alzheimers Res Ther.* (2009) 1: 1.

11. Giacobini E. Invited review: Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease therapy: from tacrine to future applications. *Neurochem Int.* (1998) 32: 413-419.
12. National institute of aging-national institutes of health. Progress Report on Alzheimer's disease: Taking the next steps. Washington: *National Institutes of Health*, 2000. 1154-1156.
13. Howes MJ, Perry NS and Houghton PJ. Plants with traditional uses and activities, relevant to the management of Alzheimer's disease and other cognitive disorders. *Phytother Res.* (2003) 17: 1-18.
14. Bajda M, Guzior N, Ignasik M and Malawska B. Multi-target-directed ligands in Alzheimer's disease treatment. *Curr Med Chem.* (2011) 18: 4949-4975.
15. Geldmacher DS. Alzheimer's disease: current pharmacotherapy in the context of patient and family needs. *J Am Geriatr Soc.* (2003) 51: 89-95.
16. Leopaldo LS, Maria AVT, Patricia M and Gustavo AS. The use of herbal medicines in Alzheimer's disease- A systematic review. *ECAM.* (2006) 3: 441-445.
17. Mukherjee PK, Kumar V, Mal M and Houghton PJ. Acetylcholinesterase inhibitors from plants. *Phytomedicine.* (2007) 14: 289-300.
18. Fedotova J, Soultanov V, Nikitin T, Roschi V and Ordayn N. Ropren® is a polyprenol preparation from coniferous plants that ameliorates cognitive deficiency in a rat model of beta-amyloid peptide-(25–35)-induced amnesia. *Phytomedicine.* (2012) 19: 451-456.
19. Blogger AC, Rubens JP and Roshchin VI. Harvesting and Utilization of Tree Foliage. Riga. *IUFRO Project Group.* 1989.
20. Vasiliev VN, Roschin VI and Felece S. Extracting compounds of *Picea abies* (L.) Karst. *Rast Resursy.* (1996) 32: 151-180.
21. Bizzarri R, Cerbai B, Signori F, Solaro R, Bergamini E, Tamburini I, Chiellini E. New perspectives for (S)-dolichol and (S)-nordolichol synthesis and biological functions. *Biogerontol.* (2003) 4: 353-363.
22. Swiezewska E, Danikiewicz W. Polyisoprenoids: structure, biosynthesis and function. *Progress Lipid Research.* (2005) 44: 235-258.
23. Klinkenberg I and Blokland A. The validity of scopolamine as a pharmacological model for cognitive impairment: a review of animal behavioral studies. *Neurosci Biobehav Rev.* (2010) 34: 1307-1350.
24. Souza ACG, Bruning CA, Acker CI, Neto JS and Nogueira CW. 2-Phenylethynyl-butyltellurium enhances learning and memory impaired by scopolamine in mice. *Behav Pharmacol.* (2013) 24: 249-254.
25. Kim S-J, Lee J-H and Chung H-S. Neuroprotective effects of amp-activated protein kinase on scopolamine induced memory impairment. *The Kor J Physiol Pharmacol.* (2013) 17: 331-338.
26. Kim M-S, Lee DY, Lee J, Kim HW, Sung SH, Han JS and Jeon WK. Terminalia chebula extract prevents scopolamine-induced amnesia via cholinergic modulation and anti-oxidative effects in mice. *BMC Complem Altern Medicine.* (2018) 18:136.

ВВЕДЕНИЕ ЭКСТРАКТА ПОЛИПРЕНОЛОВ КОРРЕКТИРУЕТ ВЫЗВАННЫЕ ВВЕДЕНИЕМ СКОПОЛАМИНА РАССТРОЙСТВА ПРОСТРАНСТВЕННОГО И НЕПРОСТРАНСТВЕННОГО ОБУЧЕНИЯ У КРЫС

Юлия Федотова^{1,2}, Ольга Волкова²

1 — Лаборатория нейроэндокринологии, Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Россия, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6, e-mail: julia.fedotova@mail.ru.

2 — Факультет пищевых биотехнологий и инженерии, Университет ИТМО, Россия, 197101, Санкт-Петербург, Кронверский пр., 49.

Настоящее исследование было разработано с целью изучения влияния хронического введения экстракта полипrenoлов в капсулах (1.0, 5.0 или 10.0 мг/кг, перорально, 1 раз в день, 14 дней) на процессы обучения и памяти в условиях экспериментальной модели амнезии, обусловленной введением скополамина (1.0 мг/кг, подкожно, 14 дней). Тестирование процессов обучения и памяти проводили в тестах условная реакция пассивного избегания (УРПИ) и в водном лабиринте Морриса, двигательную активность и поведенческие реакции оценивали в тесте «открытое поле». Кроме того, с помощью иммуноферментного анализа проводилось определение активности ацетилхолинэстеразы в гомогенатах головного мозга крыс с экспериментальной моделью скополаминовой амнезии на фоне введения экстракта полипrenoлов в капсулах. Установлено, что введение экстракта полипrenoлов в капсулах в дозе 1.0 мг/кг, достоверно улучшало воспроизведение УРПИ и пространственное обучение в тесте Морриса у крыс с экспериментальной моделью скополаминовой амнезии, а также повышал двигательную активность и представленность груминга. Биохимический анализ показал, что экстракт полипrenoлов в капсулах в дозе 1.0 мг/кг активность фермента ацетилхолинэстеразы в головном мозге крыс с экспериментальной моделью скополаминовой амнезии.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что хроническое введение экстракта полипrenoлов в капсулах корректирует амнестические функции и устраняет амнезию, вызванную введением скополамина, в тестах на пространственное и непространственное обучение.

Ключевые слова: ацетилхолинэстераза, экстракты полипrenoлов, обучение, память, скополамин.

ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ЭКРАНИРОВАНИЯ НА ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ КОРТИЗОЛА В СЛЮНЕ УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ИСПЫТУЕМЫХ С УЧЕТОМ ГЕОМАГНИТНЫХ ФЛУКТУАЦИЙ

И. С. Миронюк, Е. А. Бирюкова, И. В. Черетаев, Ш. А. Пашаева

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Таврическая Академия, Симферополь, Россия; biotema@rambler.ru

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) исследована концентрация кортизола в слюне (КС) у 10 условно-здоровых испытуемых женского пола, находящихся в условиях электромагнитного экранирования (ЭМЭ) (коэффициент экранирования для вертикальной составляющей – 4,4, для горизонтальной – 20; для частот выше 170 Гц и в области частот от $2 \cdot 10^{-3}$ до 0,5 Гц уровень спектральной плотности магнитного шума ниже 10 нТл/Гц), и у 10 волонтеров, не подвергавшихся действию ЭМЭ с учетом вариаций геомагнитного поля Земли.

Показано, что пребывание в ферромагнитном экране позволяет в значительной степени нивелировать неблагоприятное воздействие внешних факторов естественного происхождения на организм условно-здоровых испытуемых.

Ключевые слова: электромагнитное экранирование, кортизол.

Введение

Одной из актуальных проблем экологической физиологии и биофизики является изучение эффектов ослабленных электромагнитных полей на различные биологические объекты и, в частности, организм человека. В работах множества авторов [5-8] показано, что электромагнитное экранирование (ЭМЭ) вызывает серьезные изменения функционирования живых организмов, в частности, смещение фаз биологических ритмов, снижение работоспособности, подавление половой мотивации, усиление агрессивности и изменение болевой чувствительности. Поэтому эксперименты с ЭМЭ представляют практический интерес для понимания механизмов действия ослабленного электромагнитного поля, как на отдельные системы, так и на весь организм в целом. Важное значение имеет учет гелиогеофизических факторов. К настоящему времени имеются некоторые данные о колебаниях уровней гормонов в дни геомагнитных возмущений, в частности, кортизола в слюне условно здоровых людей. Известно, что эндокринная система является важнейшим регулятором физиологических функций, ей принадлежит ведущая роль в механизмах адаптации организма к неблагоприятным воздействиям [7, 9].

В связи с изложенным **целью** исследования явилось изучение изменения уровня кортизола в слюне (КС) под воздействием ЭМЭ и геомагнитных возмущений.

Методы исследования

Исследование концентрации КС проводили с помощью микропланшетного фотометра модели Anthos 2010 с фильтрами (400-750 нм) и программой ADAP + («Biochrom Ltd», Великобритания) на диагностических наборах Salivary Cortisol ELISA Kit SLV-2930 (DRG, USA) на базе Лаборатории физиологии и биохимии крови Центра коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика» Таврической академии ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского». Всех участников просили воздержаться от приема пищи, курения и использования жевательной резинки не менее чем за два часа до эксперимента. Слюну испытуемых собирали с помощью специального устройства SaliCap® (IBL International); полученные образцы хранили при температуре -20°C . Непосредственно перед проведением анализа образцы слюны размораживали и центрифугировали при 1500 g в течение 5 мин.

Со всеми испытуемыми на протяжении 10-ти суток работу начинали со сбора образцов слюны, а испытуемые экспериментальной группы после забора слюны находились в ферромагнитном экране 2x3x2 метра в течение 30 минут, после чего у них повторно, не ранее чем через 5 минут после прекращения действия электромагнитного экранирования, проводили забор слюны для определения уровня кортизола.

Для оценки параметров геомагнитной активности использовали планетарный индекс Ар (нТл), полученный с помощью веб-ресурса Института земного магнетизма Российской академии наук: <http://www.izmiran.rssi.ru>.

Результаты исследования

Изменение уровня кортизола в слюне условно-здоровых испытуемых под влиянием электромагнитного экранирования

У испытуемых контрольной группы минимальное содержание уровня кортизола в слюне было зарегистрировано на 1-е сутки исследования ($16,91 \pm 2,5$ нг/мл), а максимальное содержание отмечено на 6-е сутки исследования ($35,35 \pm 5,0$ нг/мл). Следует заметить, что на протяжении 10-ти суток исследования в одно и то же время сбора слюны у волонтеров контрольной группы, не подвергавшихся действию ЭМЭ, было зарегистрировано несколько случаев увеличения с последующим снижением значений показателя уровня КС. В частности, на 6-е сутки эксперимента значения уровня кортизола в слюне увеличились – на 109,02% ($p < 0,05$) по сравнению со значениями этого показателя, зарегистрированными в 1-е сутки исследования. Однако, после 6-х суток исследования у испытуемых контрольной группы отмечали постепенное снижение показателя уровня кортизола до значений ($\approx 22-27$ нг/мл), после чего значения концентрации СК выходили на «плато» и существенно не изменялись (рис. 1).

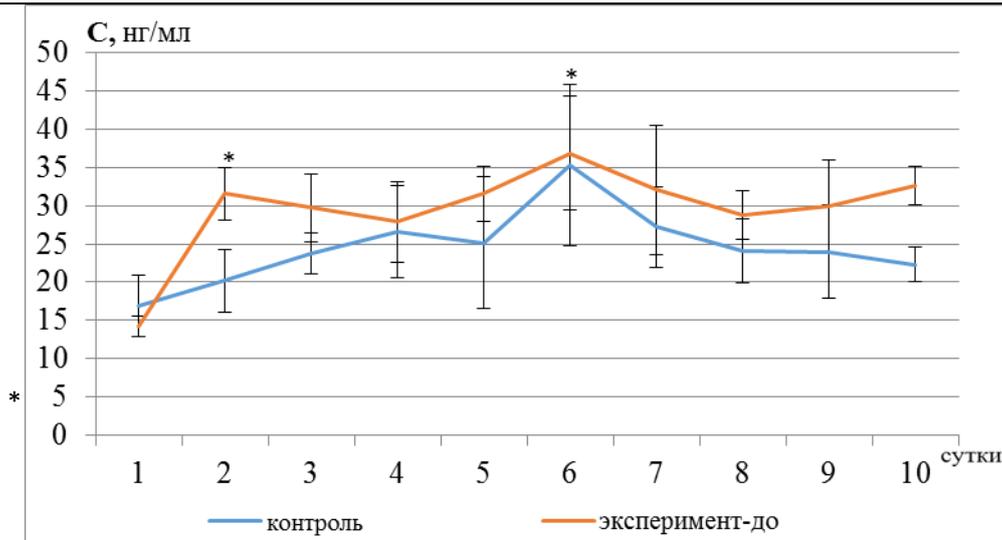


Рис. 1. Динамика концентрации кортизола в слюне (КС) у волонтеров контрольной и экспериментальной групп, в пробах, полученных ежедневно до входа в экранированную камеру.

Примечания: * – достоверность различий $p < 0,05$ по критерию Вилкоксона относительно исходных значений изученных показателей.

Необходимо отметить, что у испытуемых экспериментальной группы после 1-го сеанса пребывания в экранированной камере с ферромагнитным экраном значения концентрации кортизола в слюне увеличились примерно – на 10 % ($p < 0,05$), относительно фоновых значений данного показателя. В дальнейшем, на протяжении всего исследования под влиянием 30-ти минутного ЭМЭ, значения КС были выше значений, полученных у волонтеров контрольной группы приблизительно – на 20-25% ($p < 0,05$) (рис. 1).

Однако заметим, что динамика изменения концентрации КС ежедневных проб до пребывания волонтеров в экранированной камере была в значительной степени сходна с динамикой данного показателя испытуемых контрольной группы.

Так, на 6-е сутки эксперимента значения уровня кортизола в слюне волонтеров экспериментальной группы до пребывания в экранированной камере увеличились – на 158,46% ($p < 0,05$) по отношению к фоновым значениям, зарегистрированными в 1-е сутки исследования.

Широко известно, что кортизол является наиболее обильно циркулирующим стероидом и главным глюкокортикоидом, который проявляет физиологические эффекты в поддержании кровяного давления и выделяется при стрессовых ситуациях, экстремальном выделении АКТГ и физических нагрузках [6]. Доказана связь между секрецией кортизола и адаптационными возможностями организма [1, 2]. Следовательно, увеличение значений концентрации КС у волонтеров на протяжении 10-тидневного эксперимента под воздействием экранированной камеры свидетельствует о снижении адаптационного потенциала организма волонтеров в ответ на действие ЭМЭ.

Однако, по нашему мнению, значительный интерес представляют данные, полученные у волонтеров сразу же после действия 30-ти минутного ЭМЭ, в частности случаи значительного снижения концентрации КС на 4-8-е сутки исследования (рис. 2).

Так, методом иммуноферментного анализа проб слюны у испытуемых экспериментальной группы уже с 4-х суток наблюдения было зарегистрировано значительное снижение значений концентрации кортизола в пробах слюны, собранных непосредственно после пребывания в ферромагнитном экране – на 22,5% ($p < 0,05$) относительно значений этого показателя, полученных в 1-е сутки исследования до пребывания в камере (рис. 2) и – на 57,2% ($p < 0,05$) относительно значений, зарегистрированных у волонтеров контрольной группы.

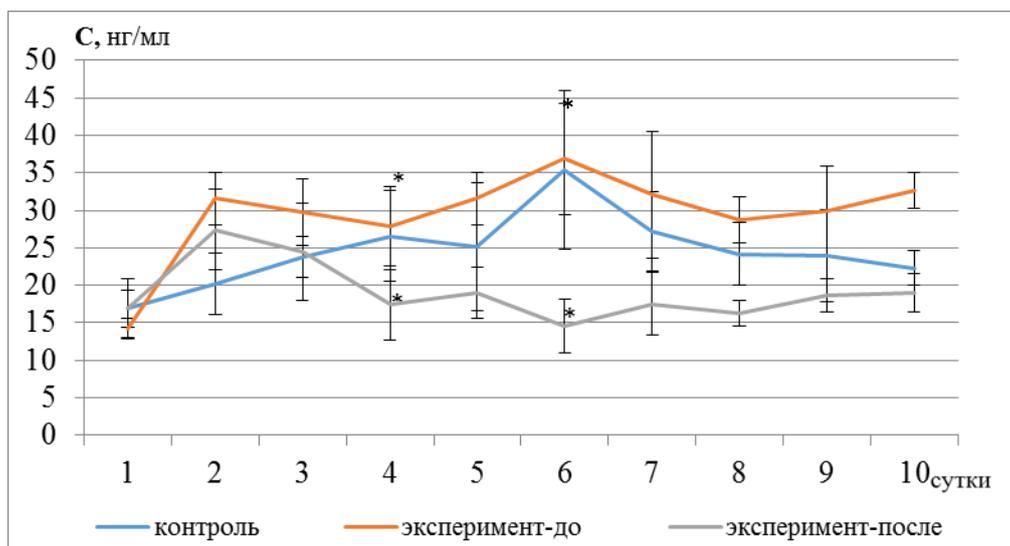


Рис. 2. Динамика концентрации кортизола в слюне у волонтеров контрольной и экспериментальной групп, в пробах, полученных ежедневно до входа и после выхода из в экранированной камеры.

Примечания: * – достоверность различий $p < 0,05$ по критерию Вилкоксона относительно исходных значений изученных показателей.

Следует отметить, что наибольшее снижение значений этого показателя у испытуемых экспериментальной группы были зарегистрировано на 6-е сутки исследования – на 152,8% ($p < 0,05$) относительно значений этого показателя, полученных в 1-е сутки исследования до пребывания в камере и – на 142,4% ($p < 0,05$) относительно значений этого показателя зарегистрированных в контрольной группе.

Полученные данные согласуются с результатами исследования некоторых авторов [3, 5] отмечавших, что ЭМЭ обладает высоким адаптивным действием, так как стимулирует увеличение variability сердечного ритма, восстанавливает исходную временную организации физиологических процессов. Однако отметим, что колебания уровня КС зависят от функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, в частности КС связывают с неспецифическими адаптационными реакциями организма волонтеров на стрессорные факторы.

Модификация уровня кортизола в слюне у испытуемых экспериментальной группы вариациями геомагнитных факторов

Результаты настоящего исследования свидетельствуют, что у волонтеров, подвергшихся десятидневному действию ЭМЭ, происходила существенная модификация зависимости содержания КС в слюне от вариаций геомагнитных факторов, которая проявилась отсутствием существенных колебаний значений исследуемого показателя в дни резкого увеличения геомагнитной активности.

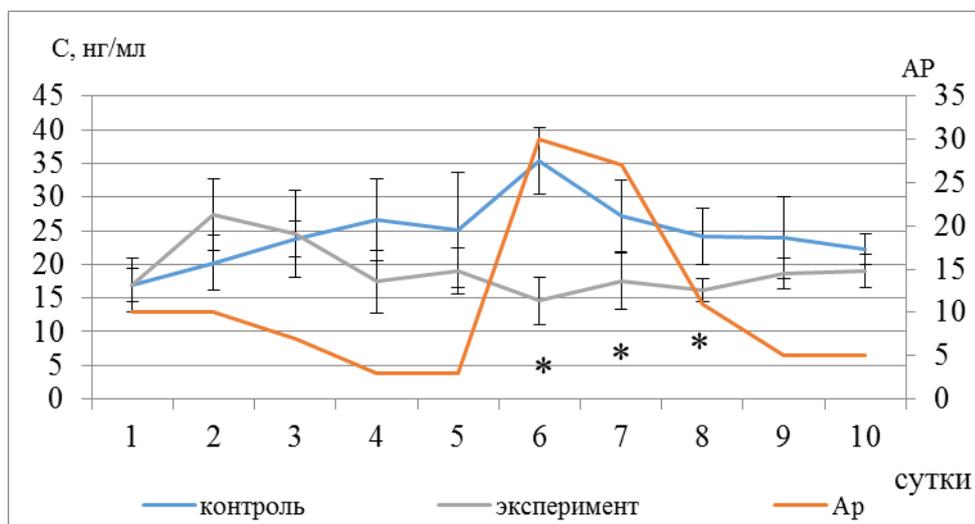


Рис. 3. Динамика концентрации кортизола в слюне у волонтеров контрольной и экспериментальной групп под влиянием 30-минутного ЭМЭ с учетом вариаций Ар-индекса.

Примечания: * – достоверность различий $p < 0,05$ по критерию Вилкоксона относительно исходных значений изученных показателей.

Широко известно, что кортизол является наиболее обильно циркулирующим стероидом и главным глюкокортикоидом секретируемым в надпочечниках и проявляет физиологические эффекты в поддержании кровяного давления, а также выделяется при стрессовых ситуациях, физических нагрузках и при экстремальном выделении АКТГ.

Колебания значения уровня кортизола в слюне, по нашему мнению, могут быть связаны с флуктуациями геомагнитной активности, численно выраженной в изменениях Ар-индекса.

Заметим, что наибольшие изменения исследуемого показателя – на 109 % у испытуемых контрольной группы были зарегистрированы в среднем за 1-2 дня до существенного увеличения Ар-индекса (5-6 сутки эксперимента) до 30 нТл что можно классифицировать как высокий уровень солнечной активности (рис. 3).

Заметим, что у волонтеров экспериментальной группы под воздействием 30-минутного ЭМЭ в ферромагнитной камере происходило нивелирование негативных последствий увеличения активности геомагнитного поля, выраженное в отсутствии реакции со стороны вегетативной НС на данное воздействие.

Известно [10], что увеличение значений показателя уровня концентрации кортизола напрямую связано со снижением адаптационных возможностей организма, что и было

зарегистрировано в данном исследовании в дни увеличения геомагнитной активности у испытуемых контрольной группы.

Так, полученные данные согласуются с литературными [6] и свидетельствуют, что увеличение интегральной ритмики геомагнитной активности является стресс-фактором для организма испытуемых волонтеров, а биологические ответы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы испытуемых на данное воздействие протекают по типу неспецифической адаптационной реакции на данные вариации и, кроме того, оказывают влияние на приспособленность организма к меняющимся условиям окружающей среды.

Полученные нами данные согласуются с данными полученными в литературе [10] в экспериментах на животных и свидетельствуют о том, что пребывание в ферромагнитном экране позволяет в значительной степени нивелировать внешние электромагнитные влияния, так как внутри таких помещений с помощью специальных ферромагнитных материалов происходит частичная или временная изоляция внутренней среды от внешней, что в свою очередь приводит к изменению природных ЭМП (в том числе, высокочастотного ЭМП, индукционных эффектов и др.).

Таким образом, приведенные результаты исследования свидетельствуют о том, что организм обладает способностью реагировать как на ритмические вариации, так и на возмущения геомагнитного поля. Можно с уверенностью заключить, что магнитные бури являются стресс-факторами, в ответ на которые в организме развивается стресс-реакция. При этом 30-минутное пребывание в экранированной камере, модифицирует реакцию волонтеров на изменение напряженности магнитного поля Земли, что связано со снижением содержания кортизола в слюне испытуемых, и тем самым нивелирует неблагоприятное воздействие внешних физических факторов естественного происхождения на организм человека.

Выводы

1. Результаты настоящего исследования свидетельствуют, что у волонтеров, подвергшихся 10-дневному 30-минутному пребыванию в экранированной камере, происходило нивелирование неблагоприятного воздействия внешних физических факторов естественного происхождения на организм человека, что проявлялось в снижении содержания слюнного кортизола.

2. Наибольшее увеличение значений концентрации кортизола в слюне волонтеров контрольной группы было зарегистрировано в дни увеличения геомагнитной активности на 6-7-е сутки исследования 109 % ($p < 0,05$) по сравнению со значениями этого показателя, зарегистрированными в 1-е сутки исследования. У волонтеров экспериментальной группы под воздействием 30-минутного электромагнитного экранирования в ферромагнитной камере происходило нивелирование негативных последствий увеличения активности геомагнитного поля, выраженное в отсутствии существенных колебаний концентрации слюнного кортизола в ответ на данное воздействие.

3. Наибольшие изменения слюнного кортизола – на 109 % у испытуемых контрольной группы были зарегистрированы в среднем за 1-2 дня до существенного увеличения Ар-индекса (5-6 сутки эксперимента с 5 до 30 нТл), что можно классифицировать как умеренное напряжение электромагнитного поля Земли.

4. У волонтеров экспериментальной группы под воздействием 30-минутного ЭМЭ в ферромагнитной камере происходило нивелирование негативных последствий увеличения активности гелиогеомагнитного поля, выраженное в отсутствии изменений СК на данные флуктуации геомагнитного поля.

Исследование выполнено на базе Центра коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика» Таврической академии ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского».

Литература

1. Андропова Т. И. Гелио-метеотропные реакции здорового и больного человека. – Л.: Медицина, 1982. – 248 с.
2. Аристархов В. М. Физико-химические основы первичных механизмов биологического действия магнитных полей / В.М. Аристархов, Л.А. Пизуриян, В.П. Цыбышев // Реакции биологических систем на магнитные поля. – М.: Наука, 1987. – С. 41-48.
3. Ершова Л. К. Влияние электромагнитных полей средних и коротких частот на некоторые показатели функционального состояния нервной системы / Л.К. Ершова, М.С. Мухарский // Гигиена населенных мест. – 1975. – № 4. – С. 105-109.
4. Егоров А. М. Теория и практика иммуноферментного анализа / А.М. Егоров, А.П. Осипов, Б.Б. Дзантиев, Е.М. Гаврилова. – М.: Высшая школа, 1991. – С. 288.
5. Жирков А. М. Элементы теории сложных систем при оценке влияния погодных факторов в экстренной медицине / А.М. Жирков, Е.В. Щемелева, Е.Г. Каменева // Материалы международной конференции «Погода и биосистемы». –2006. – С. 209-214.
6. Кубасов Р. В. Математическое моделирование возрастных изменений межгормональных взаимоотношений гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-гонадной оси / Р.В. Кубасов, Е.Д. Кубасова // Экология человека. – 2007 – № 4. – 45–50 с.
7. Московская Н. Б. Оценка значимости индивидуальной магниточувствительности в характеристике иммунного и гормонально статуса / Н.Б. Московская: Дис...канд. мед. наук. – Архангельск, 1994. 122 с.
8. Походзей Л.В. Гипогеомагнитные поля как неблагоприятный фактор производственной среды и среды обитания / Л.В. Походзей, Ю.П. Пальцев, Н.Б. Рубцова // Ежегодник Российского национального комитета по защите от неионизирующих излучений. – 2012. – С. 69–82].
9. Хаснулин В.И. Психонейрогуморальные взаимоотношения и артериальная гипертензия у людей, работающих на Севере вахтовым методом/ В.И. Хаснулин //Бюллетень СО РАМН. 2010. – Т30. – №3. – С.78-85.
10. Reiter R.J. Reiter Melatonin suppression by static and extremely low frequency electromagnetic fields / R.J. Reiter – 1994. – P. 171-186.

ELECTROMAGNETIC SHIELDING INFLUENCE OF HEALTHY EXAMINEES SALIVA CORTISOL CONSIDERING GEOMAGNETIC FLUCTUATION

Mironyuk I.S., Birukova E.A., Cheretaev I.V, Pashaeva Sh.A.

*Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Taurian Academy, Simferopol, Russia;
biotema@rambler.ru*

Abstract. Concentration of cortisol in saliva (KS) was determined by immunofermental analysis (IFA) in 10 female conditional and healthy examinees who were in conditions of electromagnetic shielding (EMS) (shielding coefficient for a vertical component – 4,4, for horizontal – 20; for frequencies over 170 Hz and in the field of frequencies from $2 \cdot 10^{-3}$ to 0,5 Hz the level of spectral density of magnetic noise lower than $10 \mu\text{A}^{1/2}/\text{Hz}$), and in 10 volunteers who were not treated to action EMS taking into account variations of the geomagnetic field of Earth.

It has been shown that stay in the ferromagnetic screen allows to level substantially an adverse effect of external factors of natural origin on an organism of conditional and healthy examinees.

Keywords: electromagnetic shielding, cortisol.

ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРЫС, НАХОДЯЩИХСЯ В УСЛОВИЯХ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ХРОНИЧЕСКОГО И ОСТРОГО СТРЕССА

М. Ю. Раваева, Е. Н. Чуян, Е. А. Бирюкова, Р. Н. Аблаева, С. Н. Файчак

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Таврическая Академия, Симферополь, Россия; ravaevam@yandex.ru

Исследование направлено на решение актуальной фундаментальной проблемы, связанной с установлением механизмов адаптации тканевой микрогемодинамики животных к условиям острого и хронического стресса. С помощью лазерной доплеровской флоуметрии установлено, что в ответную реакцию микроартерий кожи крыс на сочетанное действие стресс-факторов включаются все регуляторные механизмы, как сосудистого, так и внесосудистого генеза. Показано, что комбинация хронического и острого стресса способствует нивелированию развития гиперемии, сопровождающей изолированное действие острого стресса.

Ключевые слова: лазерная доплеровская флоуметрия, микроциркуляция, хронический и острый стресс, адаптация.

Введение

В современных условиях человек находится под постоянным давлением социально-значимых факторов, техногенной загрязненности и все более ускоряющегося темпа жизни. По мнению многих авторов [1, 2], именно это давление, которое по своей сути является стрессом, лежит в основе так называемых болезней цивилизации. Обращает на себя внимание, что в основе патогенеза большинства заболеваний современности лежит нарушение микроциркуляции и, как следствие – накопление продуктов окисления и повреждающих ткани свободных радикалов.

Действительно, любые физиологические и патологические процессы в организме всегда происходят при участии микроциркуляторной системы. Микроциркуляция является не только структурно-функциональной единицей системы кровообращения, обеспечивающей обмен между кровью и тканями, но и важнейшим источником информации о состоянии организма в целом. Это позволяет использовать параметры микрогемодинамики в качестве интегрального показателя в оценке общего функционального состояния организма при различных видах воздействий, в том числе и стрессе, поскольку они отражают общие тенденции адаптивной перестройки кровообращения.

На сегодняшний день не сформировано единого мнения о механизмах реакции микроциркуляции на действие различных стрессоров. В наших предыдущих исследованиях [3, 4] были изучены реакции микроциркуляции на хронический гипокинетический стресс и выявлены нейроиммунноэндокринные механизмы развития стресс-реакции в организме, однако до сих пор не исследована реакция тканевой микрогемодинамики на

комбинированное действие хронического и острого стресса, что и явилось целью настоящего исследования.

Материалы и методы исследования

Экспериментальная часть работы выполнялась на базе Центра коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика» кафедры физиологии человека и животных и биофизики КФУ имени В.И. Вернадского.

Исследование проведено в соответствии с ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей, правилами лабораторной практики при проведении доклинических исследований [5].

Эксперимент проводился на 36 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 190-210 грамм, которые содержались в стандартных условиях вивария с естественным 12-часовым свето-темновым режимом, при температуре 18 - 22°C, со свободным доступом к воде и полноценному гранулированному корму [15].

После предварительного отбора животных разделили на 3 группы по 12 особей в каждой. Животные, находящиеся в первой группе, являлись биологическим контролем и находились в обычных условиях вивария; животные второй группы подвергались изолированному действию острого стресса (ОС) (10-12 сутки эксперимента). Животные третьей группы подвергались последовательному воздействию хронического гипокинетического (1-10 сутки эксперимента), а затем действию острого стресса (10-12 сутки) (ГК-ОС).

Хронический стресс моделировался ограничением подвижности, (гипокинезией, ГК), что достигалось помещением крыс в специальные кассеты из оргстекла (140 × 60 × 60 мм для каждой крысы), в которых они находились в течение 10-ти суток по 20 часов. В течение 4-х остальных часов проводили экспериментальные исследования, кормление и уход за животными.

Стресс-реакция была индуцирована в модели теста вынужденного плавания, методика моделирования которого подробно описана в [6]. При этом животных помещали в бассейн (уровень воды – 30 см, температура воды +20°C), где они находились в течение 60 мин без возможности выбраться из воды. За 24 часа до стрессорного воздействия животные были лишены пищи при свободном доступе к воде.

ЛДФ-метрию проводили при помощи лазерного анализатора кровотока «Лазма-МЦ» во втором исполнении (производство НПП «Лазма», Россия) с использованием программы LDF 2.20.0.507WL. Методика ЛДФ-метрии подробно описана в статье [6].

В качестве параметров, анализируемых методом ЛДФ, регистрировали неосцилляторные показатели базального кровотока: показатель перфузии (ПМ, перф. ед.), среднее квадратичное отклонение (флакс, СКО, перф. ед.), коэффициент вариации (КВ, %) [7, 8]. С помощью вейвлет-анализа ЛДФ-сигнала определяли амплитуды колебаний кровотока разных частотных диапазонов. Наиболее низкая частота (0,0095-0,02 Гц) характерна для эндотелиальных колебаний, обусловленных периодическими сокращениями цитоскелета эндотелиоцитов. Эндотелиальные колебания отражают воздействие гуморально-метаболических факторов на микрососудистое русло и характеризуют состояние

нутривного кровотока [8]. Колебания в частотах 0,07-0,15 Гц, или миогенные колебания, обусловлены периодической активностью гладкомышечных волокон артериол, приводящих к изменению диаметра их просвета (вазомоции) [8]. На такую периодичность констрикции и дилатации микрососудов накладываются нейрогенные колебания (0,02-0,046 Гц), отражающие симпатическую регуляторную активность [9]. К высокочастотным колебаниям относятся дыхательные (0,15-0,4 Гц) и пульсовые (0,8-0,16 Гц). Дыхательные волны представлены периодическими изменениями давления в венозном отделе сосудистого русла, вызываемыми дыхательными экскурсиями грудной клетки [8]. Пульсовые колебания кровотока обусловлены перепадами внутрисосудистого давления, которые в большей или меньшей степени синхронизированы с ритмом [8].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета STATISTICA-8.0. Так как распределение значений переменных отличалось от нормального, то оценка достоверности межгрупповых различий проводилась с помощью непараметрического U-теста Манна-Уитни. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$. При представлении результатов использовался коэффициент эффективности (КЭ), который вычислялся по формуле:

$$КЭ = (ХГК-ОС * 100 / ХК) - 100$$

где ХГК-ОС – значение изученного показателя в группе животных, которые до экспериментального воздействия ОС подвергались предварительному действию ГК.

Результаты исследования и их обсуждение

Как показали результаты проведенного исследования, у животных контрольной группы в течение 13 суток исследования достоверных изменений неосцилляторных и осцилляторных показателей микроциркуляции (Мц) не происходило. В тоже время, у животных, находящихся в условиях экспериментальной ГК, наблюдались изменения микроциркуляторных показателей, причем степень изменений зависела от продолжительности ГК (рис. 1).

Максимальные изменения Мц происходили на 10 сутки ГК, что выражалось в снижении эндотелиальных ритмов (Аэ) на 19 % ($p \leq 0,05$), нейрогенных амплитуд (Ан) – на 20 %, амплитуд миогенных ритмов (Ам) – на 19 % ($p \leq 0,05$), по отношению к контролю.

Поскольку известно, что амплитуды эндотелиального генеза (Аэ) синхронизированы с периодическим релизингом оксида азота (NO) эндотелием сосудов [7], то снижение данного показателя свидетельствует об уменьшении метаболической активности эндотелия и уменьшение базального уровня секреции NO.

Нейрогенные колебания (Ан) связаны с симпатическими адренергическими влияниями на гладкие мышцы артериол и артериолярных участков артерио-венулярных анастомозов [8, 9]. Снижение Ан свидетельствует о выраженной активации симпатических вазомоторных волокон, при этом симпатическая импульсация усиливается, приводя к увеличению нейрогенного компонента артериолярного тонуса и возрастанию жесткости сосудистой стенки.

Миогенные осцилляции (Ам) обусловлены пейсмекерной активностью прекапиллярных сфинктеров и прекапиллярных метартериол [10] и отражают колебания концентрации ионов Ca^{2+} через мембраны мышечных клеток [10, 11]. Следовательно,

снижение Ам свидетельствует о повышении тонуса прекапилляров, обусловленном нарушением кальциевого трансмембранного обмена.

Кроме сосудистых компонентов регуляции Мц, после пятисуточной ГК снижались и внесосудистые. Так, амплитуда дыхательных ритмов (Ад), которые связаны с дыхательной модуляцией веноулярного кровотока и с респираторными влияниями на вегетативное обеспечение деятельности сердца [10] снизилась на 9 % ($p \leq 0,05$), а сердечных (Ас), которые отражают перфузионное давление в микрососудах и обусловлены как сердечным выбросом, перепадами систолического и диастолического давления, так и влиянием посткапиллярного сопротивления [10] – на 17,5 % ($p \leq 0,05$). Следовательно, снижение данных показателей отражает уменьшение объема притока артериальной крови в микроциркуляторное русло со стороны магистральных сосудов, модулируемый пульсовой волной, и снижение кровенаполнения в веноулярном звене микроциркуляции и развитие застойных явлений.

Снижение показателей активности сосудистых и внесосудистых компонентов регуляции отражалось в снижении интегральных показателей перфузии тканевого кровотока: показателя микроциркуляции (ПМ) и среднего квадратичного отклонения (СКО) уменьшились на 40 % ($p \leq 0,05$), а коэффициент вариации (Кв) – на 33,4% ($p \leq 0,05$). Поскольку известно, что ПМ отражает усредненную величину перфузии в капиллярах, артериолах и венах [8], СКО – среднюю модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах, а Кв указывает на процентный вклад вазомоторного компонента в общую модуляцию тканевого кровотока [8], то можно заключить, что при ГК стрессе уменьшался кровоток в тканях.

Таким образом, 10-тисуточная ГК приводила к нарушению регуляции тканевой микроциркуляции на всех уровнях, что отражалось в развитии вазоконстрикции, нарушении притока и оттока крови и доминировании шунтового кровотока, уменьшении количества функционирующих капилляров.

В тоже время, у животных при изолированном действии ОС, спустя один час после моделирования острого стресса, зарегистрировано повышение осцилляторных и неосцилляторных показателей: наиболее существенно увеличивались амплитуды колебаний эндотелиального (Аэ, на 57 %, $p \leq 0,01$), нейрогенного (Ан, на 57 %, $p \leq 0,01$), миогенного (Ам, на 69 %, $p \leq 0,01$) ритмов, а также увеличились амплитуды дыхательных (Ад, на 25 %, $p \leq 0,05$) и пульсовых колебаний (Ас, на 27 %, $p \leq 0,05$), ПМ на 49 %, ($p \leq 0,05$) и снижение Кв (на 35 %; $p \leq 0,05$) по отношению к таковым в контрольной группе животных.

Таким образом, при ОС в микрорусле снижается тонус сосудов, что приводит к увеличению притока крови на фоне нарушения венозного оттока.

Результаты настоящего исследования показали, что в результате последовательного действия хронического и острого стрессоров (рис. 1), через 1 час после экспериментального моделирования острого стресса у крыс наблюдалось достоверное увеличение осцилляторных и неосцилляторных показателей по сравнению с биологическим контролем: показатель Аэ увеличился на 12% ($p \leq 0,05$), Ан – на 16,6% ($p \leq 0,05$), Ам – на 8,5 % ($p \leq 0,05$), Ад – на 21% ($p \leq 0,05$), Ас – на 23% ($p \leq 0,05$), ПМ – на 36 % ($p \leq 0,05$), СКО – на 47,8% ($p \leq 0,05$), КВ уменьшился на 18 % ($p \leq 0,05$).

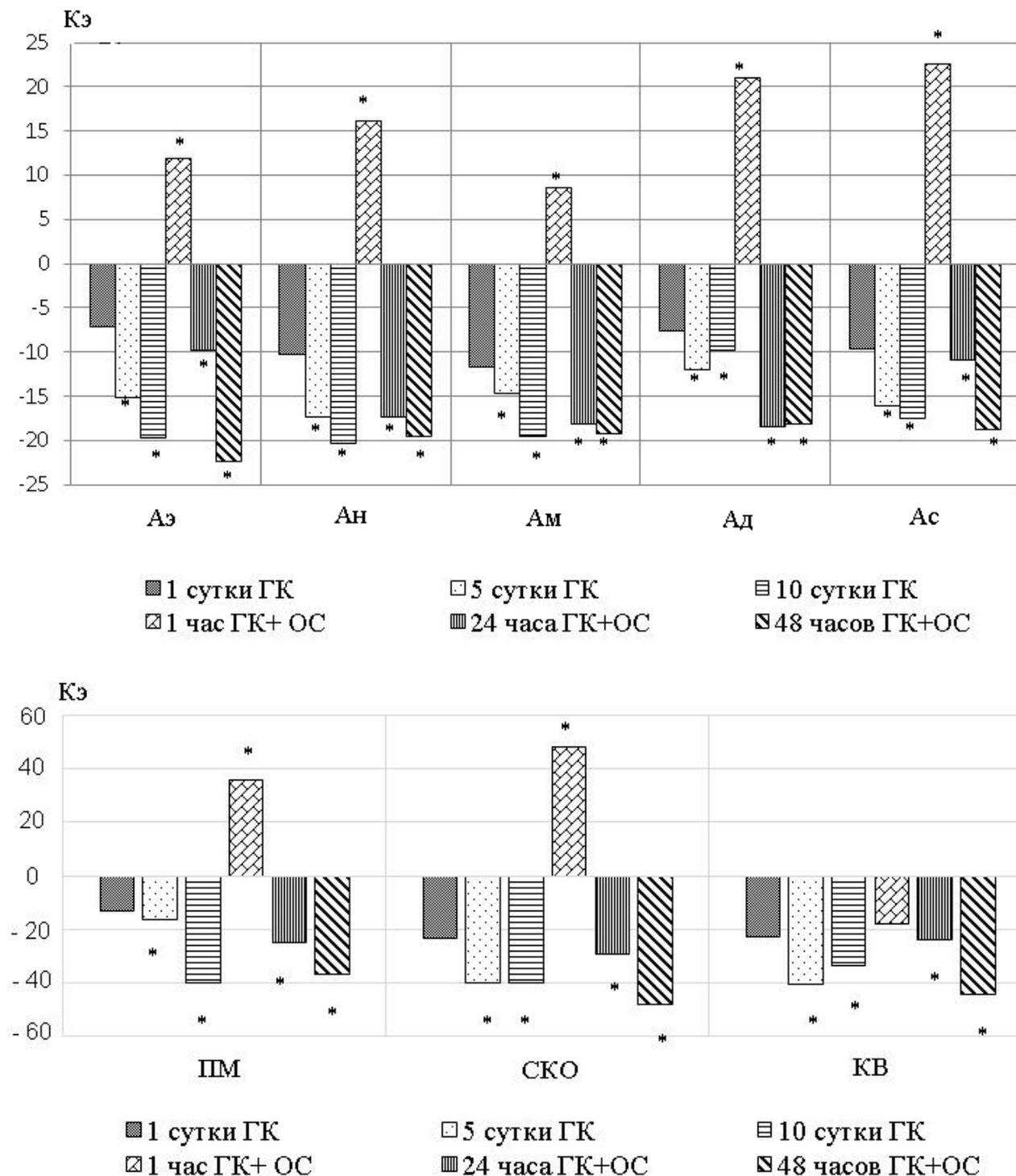


Рис. 1. Показатели микроциркуляции (Кэ) при последовательном действии хронического и острого стресса.

Примечание: * - достоверность различий показателей по сравнению с контролем при $p \leq 0,05$.

Таким образом, у животных, предварительно подвергавшихся хроническому гипокинетическому стрессу, реакция Мц на действие острого стресса имела фазный характер: через 1 час развивалась вазодилатация, как и при изолированном действии ОС, однако данный эффект был менее выражен. В последующие сутки (через 24 и 48 часов после

ОС) в микрорусле развивалась вазоконстрикция, поскольку показатели микроциркуляции приближались к показателям, зарегистрированным на 10-е сутки ГК,

Можно заключить, что предварительное действие хронического ГК стресса приводит к истощению адаптационного резерва и снижению адаптационного потенциала организма, что, как показано в настоящем исследовании, и проявилось в развитии вазоконстрикции (на 11-12 сутки эксперимента). Подобные результаты были получены и в исследованиях [12], которые показали, что «предварительная экспозиция хронического комбинированного стрессорного воздействия, по-видимому, приводит скорее к истощению способностей противостоять последующим стрессорным воздействиям... в тесте вынужденного плавания».

Вероятно, в условиях последовательного сочетания хронического и острого стресса, использованного в настоящем исследовании, интенсивная мобилизация ресурсов при гипокинезии истощается при предъявлении нового стимула в виде острого стресса, что приводит к прогрессивному снижению адаптационного потенциала организма.

Информация о финансировании

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Совета Министров Республики Крым в рамках научного проекта № 18-44-910008 p_a.

Литература

1. Sikter A. New aspects in the pathomechanism of diseases of civilization, particularly psychosomatic disorders. Part 1. Theoretical background of a hypothesis / A. Sikter, Z. Rihmer, R. Guevara // *Neuropsychopharmacol Hung.* – 2017. – Vol. 19, No 2. – P. 95-105.
2. Lahelma E. Multiple roles and health among British and Finnish women: the influence of socioeconomic circumstances / E. Lahelma, S. Arber, K. Kivelä, E. Roos // *SocSci Med.* – 2002. – Vol. 54, No 5. – P. 727-40.
3. Чуян Е.Н. Механизмы вазопротекторного действия электромагнитного излучения крайне высокой частоты в условиях хронического гипокинетического стресса / Е.Н. Чуян, М.Ю. Раваева // *Биомедицинская радиоэлектроника.* – 2017. – № 3. – С. 55-65.
4. Чуян Е.Н. Гипокинетический стресс влияет на межполушарную асимметрию метаболических процессов мозга крыс / Чуян Е.Н., Раваева М.Ю. // *Образование и наука: современные тренды Коллективная монография. Сер. "Научно-методическая библиотека".* – 2016. – С. 38-49.
5. ГОСТ Р-53434-2009 Принципы надлежащей лабораторной практики. – <http://internet-law.ru/gosts/gost/48600/>
6. Раваева М.Ю. Тканевая микрогемодинамика животных в условиях острого стресса / М.Ю. Раваева, Е.Н. Чуян, А.В. Пивоварчук, В.В. Колесник // *Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского Биология. Химия.* – 2018. – Т.4(70), № 3. – С. 151-162.
7. Kvandal P. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostangladines. / Kvandal P., Stefanovska A., Veber M. // *Microvascular Research.* – 2003. – P. 160-171.

8. Крупаткин, А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: руководство для врачей. / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров. – М.: Медицина, 2005. – 254 с.
9. Schmid – Schonbein H. Synergetic interpretation of patterned vasomotor activity in microvascular perfusion: discrete effects of myogenic and neurogenic vasoconstriction as well as arterial and venous pressure fluctuations / H. Schmid – Schonbein, S. Ziege, R. Grebe // *Int. J. Microcir.* – 1997. – №17. – P. 346-359.
10. Stefanovska A. Physics of the human cardiovascular system / A. Stefanovska // *Contemporary Physics.* – 1999. – Vol. 40. – №1. – P. 31-35.
11. Маколкин В.И. Метод лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии / В.И. Маколкин, В.В. Бранько, С.А. Богданова. // Пособие для врачей. – М.: Россельхозакадемия. – 1999. – 48 с.
12. Степаничев М. Ю. Эффекты хронического комбинированного стресса: изменения поведения крыс с разной реакцией на новизну / М. Ю. Степаничев, А. О. Тишкина, М. Р. Новикова, И. П. Левшина, А. К. Пискунов, Н. А. Лазарева, Н. В. Гуляева // *Журнал высшей нервной деятельности.* – 2016. – Т. 66, № 5. – С. 611–625.

PARAMETERS OF RATS MICROCIRCULATION UNDER CHRONIC AND ACUTE STRESS COMBINED ACTION

Ravaeva M. Yu.¹, Chuyan E. N.¹, Birukova E. A.¹, Ablava R. N.¹, Faichuk S. N.¹

1 – Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Taurian Academy, Simferopol, Russia; ravaevam@yandex.ru

Abstract. The study is aimed at solving the urgent fundamental problem associated with the establishment of animals' tissue microhemodynamics adaptation mechanisms to acute and chronic stress. By laser Doppler flowmetry it was found that regulatory mechanisms rat skin microfoil on stress factors combined effect included vascular and extravascular genesis sponse. The chronic and acute stress combination decreased of acute stress isolated effect hyperemia was found.

Keywords: laser doppler flowmetry, microcirculation, chronic and acute stress, adaptation.

СОЛОДКА ГОЛАЯ. ФИТОХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

А. В. Кошкина, Ю. О. Федотова

*Университет ИТМО, Россия, 197101, Санкт-Петербург, Кронверский пр., 49, e-mail:
alexandrakoshkina@mail.ru.*

Солодка голая — ценное лекарственное растение, которое используется в народной медицине на протяжении веков. Результаты экспериментальных и клинических исследований показали, что солодка голая обладает противовоспалительными, противовирусными, антибактериальными, противораковыми, иммуностимулирующими, гепатопротекторными, антиоксидантными и нейропротекторными свойствами. В настоящей работе представлены фитохимические и фармакологические данные экспериментальных исследований солодки голой и ее биологически активных веществ.

Ключевые слова: солодка голая, *Glycyrrhiza glabra*, фитохимический состав, нейропротекторный эффект.

Введение

В настоящее время наблюдается отчетливая тенденция к увеличению продолжительности жизни во всем мире. Несмотря на то, что возрастная группа население характеризуется богатейшим профессиональным и социальным опытом, для них характерны многочисленные тяжелые формы заболеваний [1]. Одним из таких заболеваний является возрастная деменция, которая имеет медико-социальный аспект, как для общества, так и для родственников таких пациентов [2].

Деменция характеризуется функциональными нарушениями когнитивных процессов, включая память, концентрацию внимания и обучение [3]. Наиболее распространенным типом деменции является деменция Альцгеймеровского типа (болезнь Альцгеймера). Наиболее характерным симптомом для данного заболевания является прогрессирующая потеря памяти, сопровождаемая общим когнитивным дефицитом [4]. В то время как причины и механизмы болезни Альцгеймера (БА) остаются до конца невыясненными, данные многочисленных исследований четко демонстрируют, что дисфункция холинергической системы головного мозга и окислительный стресс играют важную роль в развитии данного заболевания [3].

Одной из стратегий терапии являются мероприятия, направленные на подавление окислительного стресса и восстановление функций холинергической системы [5]. Однако, большинство препаратов имеют ограничения в применении, вследствие развития ряда побочных эффектов, включая тошноту, диарею и рвоту.

Учитывая вышеизложенное, весьма перспективен и актуален поиск дополнительных средств, преимущественно растительного происхождения для коррекции проявлений БА [6].

В этой связи внимание исследователей привлекает солодка голая (*Glycyrrhiza L.*). Установлено, что разнообразные биологически активные соединения, содержащиеся в

корнях солодки, оказывают широкий спектр биологических и физиологических эффектов на организм человека [7].

Кроме того, есть данные о том, что препараты на основе солодки голой оказывают позитивное влияние на мнестические функции мозга. Показано также и различное влияние солодки голой на нейромедиаторные системы центральной нервной системы (ЦНС), которые вовлечены в механизмы обучения и памяти [8].

Фитохимический состав солодки голой

Несмотря на то, что изучение рода солодки – *Glycyrrhiza* L. продолжается уже более 250 лет, а история её применения человеком в качестве лекарственных средства исчисляется веками, он все еще остается не до конца изученным. Солодка голая (*Glycyrrhiza* L.) относится к семейству Бобовые (Fabaceae) [9].

Трудности в изучении солодки голой связаны с широтой ареала рода, который в основном находится в Евразии, а наиболее крупные заросли обнаружены в Средней и Центральной Азии. В Африке, Австралии, Северной и Южной Америке, также, отмечены её изолированные массивы [10, 11].

Солодка голая (*Glycyrrhiza glabra*), наряду с солодкой уральской (*Glycyrrhiza uralensis*), представляет особый интерес для исследований в области создания новых препаратов на основе растительного сырья. На их основе выпускается целый ряд препаратов, таких как, сухой экстракт солодки голой, густой экстракт солодки голой, экстракт-концентрат солодки голой, сироп солодкового корня и другие [12].

Сырьем для выделения биологически активных соединений являются корни растения двух видов: неочищенные корни (*Radix Glycyrrhizae naturalis*) и корни, очищенные от пробки (*Radix Glycyrrhizae mundata*) [13].

По данным литературы, солодка голая содержит целый ряд биологически активных веществ, таких как тритерпеновые сапонины, флавоноиды, кумарины и другие фенолы, в соответствии с таблицей 1 [14]. Общий объем экстрактивных биологически активных веществ, выделяемых из корней солодки, достигает 40 % от массы исходного сырья [15].

Таблица 1

Основные биологические активные вещества Солодки голой

Наименование вещества	Содержание (%)
Экстрактивные вещества	22,8-44,1
Тритерпеноиды	7,3-23,6
Углеводы (глюкоза, сахароза, крахмал)	18,2-34,0
Флавоноиды	3,0-4,0
Стероиды	1,5-2,0
Аскорбиновая кислота	1,1-3,1
Эфирные масла	1,5-2,0
Аспарагин	1,0-4,0
Смолистые вещества	1,7-4,1
Жиры и жироподобные вещества	0,2-4,7

Белки	6,2-10,1
Камеди	1,5-6,5
Горечь не растворимая (в воде)	1,8-4,0
Зола (общая)	4,9-9,7

Наибольшее внимание исследователей привлекают тритерпеновые и флавоноидные соединения, обладающие наиболее выраженной фармакологической активностью [13]. Основными представителями тритерпеновых веществ корней солодки являются глицирризиновая кислота (ГК), в соответствии с рисунком 1, и её основной метаболит – глицирретовая кислота (ГЛК), в соответствии с рисунком 2, которая имеет структуру сходную со строением глюкокортикоидных гормонов.

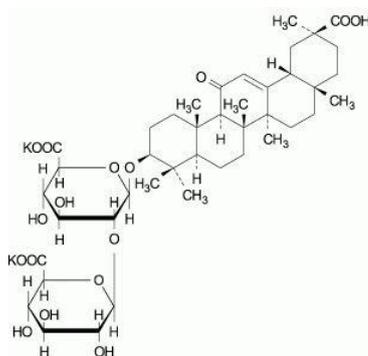


Рис. 1. Глицирризиновая кислота

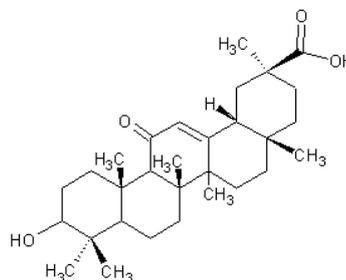


Рис. 2. Глицирретовая кислота

Суммарный неочищенный гликозид, который кроме ГК и ГЛК содержит гликозиды других тритерпеноидов, обозначают термином «глицирризин». ГК находится в солодке в виде солей натрия, кальция и магния. Содержание ГК в исходном сырье достигает 25%, в то время как на долю фенольных соединений приходится 3–5%. Флавоноиды — фенольные соединения, представленные разнообразными структурами, такими как флаваноны, халконы, изофлаваны, изофлавоны, флавоны и изофлавоны. Одним из представителей изофлавонов, представленных в солодке голой, является глабрен, изображенный на рисунке 3 [9]. Ликофлаван — флаван, содержащийся в корне солодки, изображен на рисунке 4.

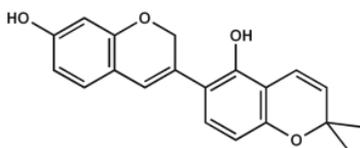


Рис. 3. Глабрен

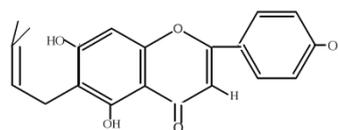


Рис. 4. Ликофлаван

Изофлавоны, представленные в корне солодки глицирризофлавоном, и халконы, представленные изоликвиритином, изображены на рисунках 5 и 6 соответственно.

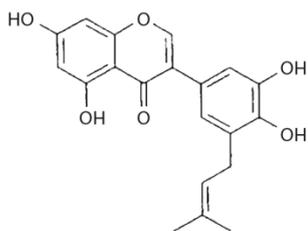


Рис. 5. Глицирризофлаво

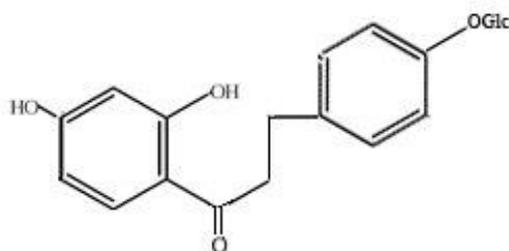


Рис. 6. Изоликвиритин

Все используемые в промышленности виды солодки имеют общий качественный состав флавоноидов и отличается только количественным соотношением отдельных компонентов [13]. Между тем, в связи с наиболее выраженными фармакологическими эффектами, наибольший интерес среди них представляют ликвиритигенин (ЛГ) и глабридин (ГБ), изображенные на рисунках 7 и 8.

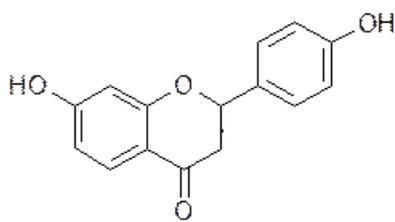


Рис. 7. Ликвиритигенин

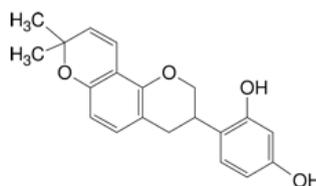


Рис. 8. Глабридин

Биологические эффекты солодки голой на организм

Разнообразные биологически активные соединения, содержащиеся в корнях солодки, обуславливают фармакологические эффекты препаратов на ее основе [9].

Результаты исследований показывают, что такие компоненты солодки, как глицирризин, ЛГ и ГБ, обладают противовоспалительными, противовирусными, антибактериальными, противораковыми, иммуностимулирующими, противоязвенными, гепатопротекторными и антиоксидантными свойствами. Кроме того, препараты солодки голой могут применяться при лечении заболеваний сердца, рака, астмы и диабета [14].

Влияние солодки голой на иммунную систему

Повышение устойчивости патогенных микроорганизмов к антибиотикам привело к поиску дополнительных средств и методов лечения заболеваний. Результаты исследований последних лет показали, что как водный, так и этаноловый экстракт солодки голой оказывают значительное влияние на ингибирование активности грамположительных и грамотрицательных бактерий, таких как *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Bacillus subtilis* и резистентные к метициллину штаммы *Staphylococcus aureus*.

Данные исследований демонстрируют наличие антимикробной активности 18β-ГЛК в отношении резистентных к метициллину штаммов *Staphylococcus aureus*. Дозо-зависимое ингибирующее действие 18β-ГЛК на рост микроорганизмов показано в тестах *in vitro* (максимальная концентрация 62,5 мкг/мл, минимальная концентрация 15,625 мкг/мл) и уменьшение размера зоны абсцесса на 39,97%±5,53% тестах *in vivo* (600 г, мыши, наружная аппликация на зараженный участок в течение 3-7 дней) [17].

Как глицерризин, так и флавоноиды (ЛГ и ГБ) обладают выраженным антимикробным действием. ГК и 18β-ГЛК проявляют бактерицидную активность, влияя на систему регуляции синтеза фактора вирулентности SaeR (*S. aureus* exoprotein expression). Таким образом, они подавляют экспрессию гена HLA, кодирующего синтез α-токсина гемолизина [18]. Халконы имеют аналогичный механизм действия и эффективны как в отношении штаммов *Staphylococcus aureus* чувствительных к метициллину, так и в отношении резистентных к метициллину штаммов *Staphylococcus aureus* [19].

Исследования *in vivo* влияния глицерризина (10,0 мг/кг, в/б, 2 раза в сутки) на *Pseudomonas aeruginosa* демонстрируют 100% выживание зараженных особей на фоне 100% летального исхода контрольной группы [20].

Антибактериальные свойства позволяют использовать экстракт солодки голой для лечения зубного кариеса, периодонтита, язвенной болезни желудка и туберкулеза [21, 22, 23].

Противовирусная активность глицерризина обусловлена подавлением репродукции вируса за счет стимуляции продукции гамма-интерферона, повышения фагоцитоза и увеличения активности нормальных киллеров. Эти свойства указывают на иммуностимулирующий эффект экстракта солодки голой [24, 25, 26, 27, 28]. Посредством иммуномодулирующей активности, глицерризин ингибирует рост вируса гепатита [29], цитомегаловируса человека [30], вируса простого герпеса [31], вируса гриппа [28,32], ВИЧ [33, 34], коронавируса [25], и *Candida albicans* [35, 36].

По мнению некоторых исследователей, противовирусная активность может быть связана с подавлением фермента нейроминидазы, который участвует в процессе проникновения вируса через секреты слизистых [14, 37].

Данные литературы свидетельствуют о том, что такие флавоноиды как ликохалкон А и ГБ также проявляют противогрибковую активность на *Candida albicans*. Ликохалкон А (0,2 мкг/мл) ингибирует образование биопленки на 35–60%. Основной механизм ингибирующего действия направлен на предотвращение перехода из дрожжевой в мицелиальную (гифальную) форму у *Candida albicans* [20].

Многие исследования доказывают, что экстракт солодки голой обладает противовоспалительным эффектом. Данные исследований показывают, что противовоспалительное действие экстракта солодки голой основывается на блокировке экспрессии широкого спектра провоспалительных медиаторов и провоспалительные цитокины HMGB1 (high-mobility group protein B1) [38, 39, 40, 41].

Доказано, что производные ГК проявляют свойства антагонистов H₁-гистаминовых рецепторов, которые участвуют в патогенезе таких заболеваний, как псориаз, аллергический дерматоз, крапивница, экзема и бронхиальная астма [42].

Влияние солодки голой на легочную систему

Результаты многочисленных исследований демонстрируют высокую эффективность применения экстракта солодки голой для подавления кашля [43]. В исследованиях на морских свинках с кашлем, индуцированным лимонной кислотой, введение экстракта солодки голой (50,0 мг/кг, п/о) выявлено противокашлевое действие экстракта солодки голой с эффективностью до 81%.

Существуют убедительные доказательства, что хроническое введение глицирризина (10,0 мг/кг, 7 дней, п/о) оказывает благотворное влияние на долгосрочные гистопатологические изменения дыхательных путей у мышей на модели хронической астмы, вызванной овальбумином [44]. Кроме того, ГК подавляет IL-4, IL-5, IL-13, и ингибирует как привлечение эозинофилов, так и перепроизводство слизи у мышей, получавших овальбумин [45]. Исследования показывают, что данное соединение уменьшает воспаление и гиперактивность дыхательных путей и увеличивают экспрессию CD4⁺, CD25⁺ и Foxp3⁺ регуляторных Т-клеток. Аналогично, другие исследования демонстрируют, что ликохалкон А подавляет IL-4, IL-5 и IL-13 у мышей, получавших овальбумин, а также снижает уровни IgE и IgG [46].

Результаты исследований флавоноидов солодки голой, включая ЛГ и изоликвиритигенин, подтверждают ингибирующее действие на секрецию эотаксина-1, ключевого хемокина, участвующего в миграции эозинофилов в легкие при астме [46].

Таким образом, благодаря своим противовоспалительным эффектам, эти флавоноиды, по-видимому, имеют потенциальное применение при лечении астмы [47]. Кроме того, флавоноиды солодки (ликвиритин, ликвиритин апиозид и ЛГ в дозах 3,0, 10,0 и 30,0 мг/кг, соответственно, п/о) значительно уменьшают, вызванное липополисахаридами, воспаление легких, подавляя инфильтрацию воспалительных клеток, окислительный стресс и экспрессию провоспалительных медиаторов в легких [48].

Гистопатологические, биохимические и молекулярные исследования подтверждают, что введение ГК (50,0 и 100,0 мг/кг, п/о) защищает эпителий легкого крыс от токсичного воздействия бензо(а)пирена. Было обнаружено, что усиливая активность двух внутриклеточных ферментов, а именно растворимой эпоксидгидролазы и тиоредоксинредуктазы, ГК может обратить супрессию NF-κB [49].

По данным исследований, ликвиритин оказывает противовоспалительное действие у мышей с моделью хронической обструктивной болезни легких. Ликвиритин (3,0, 10,0 и 30,0 мг/кг, п/о) дозо-зависимо подавляет цитотоксичность, вызванную экстрактом сигаретного дыма, за счет снижения трансформирующего ростового фактора β и экспрессии мРНК TNF-α (tumor necrosis factor α), повышения уровня глутатиона и предотвращения апоптоза аденокарциномических альвеолярных базальных эпителиальных клеток человека II типа (A549) [50]. В исследованиях *in vitro* обнаружено, что флавоноиды солодки голой, а также ингибируют секрецию и выработку муцина и экспрессию генов эпителиальными клетками дыхательных путей [51].

Клинические исследования свидетельствуют об эффективности экстракта солодки голой против боли в горле после инкубации [52]. Результаты данных исследований показали, что полоскание раствором солодки (0,5 г на 200 мл воды) в течение минуты

значительно уменьшает боль в горле у пациентов, поступивших в послеоперационное отделение [53].

Гепатопротекторное действие солодки голой

Противовирусная активность, антиоксидические свойства препаратов на основе солодки позволяют применять их для лечения таких серьезных заболеваний, как гепатит В и С [54, 55].

Исследования защитных свойств флавоноидов солодки голой, таких как ЛГ и ГБ, в отношении гепатотоксичности, вызванной тетрахлометаном, показало снижение содержания ферментов трансаминаз в крови и печени [56].

Обнаружено, что фермент группы трансаминаз, аспартатаминотрансфераза (АсАт) может быть причиной лизиса клеток (мембран) после активации фосфолипазы А₂ в реакции антиген-антитело [57]. Данные исследований показывают, что добавление глицирризина в данную систему снижают продукцию АсАт гепатоцитами. И как следствие, предположительно ингибирует активацию фосфолипида А₂ [58, 59].

Исследования *in vitro* показали дозо-зависимое влияние глицирризина на восстановление проницаемости мембраны гепатоцитов. Его минимальный эффект был отмечен при использовании в дозе 25,0 мг/мл, а максимальный — в дозе 200,0 мг/мл [60].

Обнаружено, что гепатопротекторные свойства также связаны с антиоксидантной активностью компонентов солодки. ГК ингибирует образование супероксидного радикала и перекиси водорода, а также подавляет синтез тромбоксана В. В свою очередь, ГБ связывается с липидами низкой плотности, чем затрудняет процесс их окисления [14,24].

Изоликвиритигенин также проявляет антиоксидантную активность и уменьшает окислительный стресс в эксперименте на мышах, содержащихся на диете с высоким содержанием жиров. Изоликвиритигенин защищает клетки от токсичного воздействия арахидоновой кислоты с железом, которые производят активные формы кислорода и являются причиной митохондриальной дисфункции [61].

Показано, что экстракт солодки голой усиливает антиоксидантную активность ферментов и общий уровень продукции небелковых тиолов в крови, принимающих участие в утилизации перекиси водорода [56].

Онкопротекторные свойства солодки голой

Данные многочисленных исследований демонстрируют, что экстракт солодки голой проявляет онкопротекторные свойства при раке молочной железы [62] и предстательной железы [63].

Рак молочной железы часто распространяется на кости. Взаимодействие между метастазами в кости и микроокружением увеличивает как опухолевую нагрузку, так и разрушение кости. Следовательно, торможение в любой точке этого замкнутого циклического взаимодействия может уменьшить злокачественные остеолитические поражения у пациентов с запущенным раком молочной железы [64].

Результаты демонстрируют протекторное действие экстракта солодки голой против разрушения кости, вызванного раком молочной железы [65]. Показано, что экстракт солодки

голой снижает жизнеспособность клеток рака молочной железы, блокируя, инициированную раковыми клетками, экспрессию рецепторного активатора лиганда NF-κB (RANKL) в остеобластах, а также экспрессию мРНК и белка циклооксигеназы-2 в клетках остеобластов [66]. Показано, что экстракт солодки голой ингибирует RANKL-индуцированный остеокластогенез в макрофагах, полученных из костного мозга.

Показано, что ликохалкон А и изоликвиритигенин заметно подавляют индуцированное RANKL образование остеокластов в макрофагах, полученных из костного мозга [67].

Данные подтверждают, что пероральное введенное экстракта солодки голой существенно блокирует рост опухоли и разрушение кости у мышей, привитых клетками рака молочной железы в области большеберцовой кости [65].

Гормональные эффекты солодки голой

Показано, что ГК и ГЛК имеют структуры схожие со стероидными гормонами (глюко- и минералокортикоидами), в соответствии с рисунком 9. Данные кислоты имеют более низкую аффинность к рецепторам стероидных гормонов, чем соответствующие гормоны. Многочисленные исследования показали, что механизм влияния ГК и ГЛК на метаболизм стероидных гормонов основан на их способности ингибировать 11α-гидроксистероиддегидрогеназу. Данный фермент инактивирует кортикостерон и кортизол путем окисления C₁₁ гидроксильной группы до кетогруппы и образования дегидрокортикостерона и кортизона. Результаты исследований позволяют сделать вывод, что ГК играет важную роль в модификации метаболизма кортикостероидов, в том числе может усиливать и пролонгировать их действие [13].

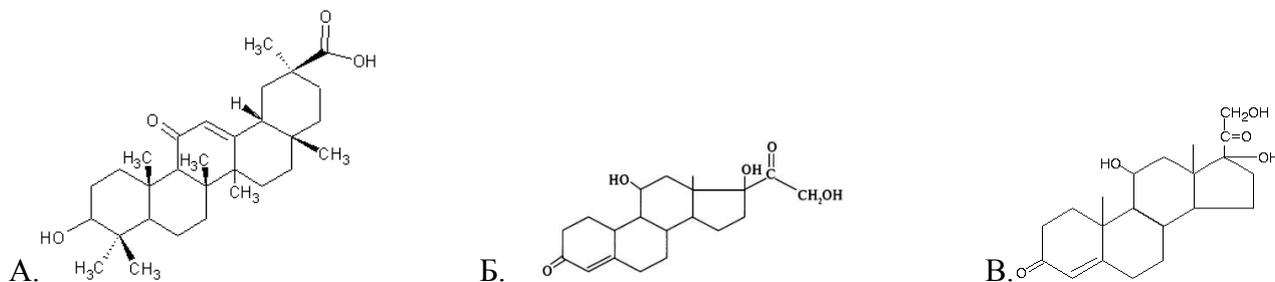


Рис. 9. Структурное строение ГЛК и стероидных гормонов
А. — Глицирретовая кислота; Б. — Гидрокортизон; В. — Кортизол.

В других исследованиях отвар солодки голой с пионом подавлял синтез и секрецию пролактина, как в моделях гиперпролактинемии *in vitro*, так и *in vivo*, и это приводило к снижению уровня прогестерона в сыворотке до уровня контроля [68].

Влияние солодки голой на ЦНС

В настоящее время многочисленные исследования направлены на изучение влияния компонентов солодки голой на мозг человека [14]. Так, показано, что экстракт солодки голой стимулирует рост нервных дендритов гиппокампа [69], оказывает противосудорожное действие [8, 70], проявляет антиоксидантную активность [8], ингибируя процессы свободнорадикального окисления липидов, влияет на функциональную активность нейромедиаторных систем, а также оказывает положительное влияние на и процессы обучения и памяти [71].

Холинергическая система. Роль ацетилхолина в процессах обучения и функциях памяти

Холинергическая система головного мозга является ключевой нейромедиаторной системой в механизмах обучения и памяти [72]. Основным ее нейромедиатором является ацетилхолин (АХ). В мозге человека существуют два основных класса ацетилхолиновых рецепторов, а именно, мускариновые (М-ХР) и никотиновые рецепторы (Н-ХР), у которых встречается несколько подтипов [73].

Данные фармакологических исследований демонстрируют, что блокирование М-ХР скополамином нарушает процесс формирования следа памяти и его последующее воспроизведение, а также, ухудшает процессы ассоциативной памяти [3]. С другой стороны, препараты, активирующие Н-ХР, улучшают когнитивные процессы [74, 75, 76, 77, 78, 79].

Таким образом, данные исследований четко указывают на то, что как М-ХР, так и Н-ХР участвуют в процессах обучения и памяти [77].

Локальные инфузии холинергических антагонистов в специфические анатомические структуры головного мозга демонстрируют важность разных подтипов холинергических рецепторов в механизмах памяти [80, 81]. Локальные инфузии скополамина в парагиппокампальные структуры демонстрируют роль холинергических рецепторов в этих структурах для когнитивных процессов [82, 83]. По данным исследований, проводимых для локализации холинергических функций, животные подвергались воздействию одного или нескольких стимулов-образцов во время кодирования, и впоследствии тестировалась их задержка при узнавании стимула-образца и отказа от других стимулов, которые не были представлены во время фазы выборки [84, 85]. Результаты данных исследований показали, что локальный ввод скополамина в периринальную кору у обезьян нарушают процессы запоминания, тогда как при введение его в зубчатую извилину или инферотемпоральную кору этих нарушений не наблюдается. Инфузия скополамина в периринальную кору у крыс нарушает распознавание объекта, но не ухудшает пространственную ориентацию [86]. Локальное применение холинергических антагонистов в других областях, также, вызывает избирательное нарушение. Аппликация скополамина в гиппокамп ухудшает пространственное кодирование и ввод в медиальную перегородку нарушают пространственное обучение, уменьшая выделение ацетилхолина в гиппокамп. Инфузия скополамина в область СА₃ вызывают селективные нарушения памяти, но не влияет на поиск в лабиринте Хебба-Уильямса [76, 87, 88].

Исследования анатомической локализации позволяют связать поведенческие эффекты с конкретными клеточными эффектами ацетилхолина, описанными с использованием методов внутриклеточной регистрации в препаратах среза. Вычислительные модели демонстрируют, как клеточные механизмы этих эффектов могут улучшить кодирование памяти [76]. Ацетилхолин может усиливать кодирования путем увеличения силы афферентного ввода относительно обратной связи, внося вклад в ритм тета-колебаний, активируя внутренние механизмы для стойкого пика и увеличивая модификацию синапсов [88, 89, 90]. Эти эффекты могут усилить различные типы кодирования в разных кортикальных структурах. В частности, эффекты в энторинальной и периархинальной коре и гиппокампе могут быть важны для кодирования новых эпизодических воспоминаний [76, 91].

Влияние экстракта солодки голой на холинергическую систему и функции памяти

Недекларативная, семантическая и проспективная память остаются достаточно стабильными на протяжении всей жизни, в то время как снижение рабочей и эпизодической памяти часто происходит с возрастом или при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера.

Гиппокамп играет важную роль в пространственной навигации и функциях памяти [92], поэтому многочисленные эксперименты направлены на изучение физиологии изменений активности в синаптических связях в гиппокампе [93, 94].

Экспериментально установлено, что водный экстракт корня солодки голой стимулирует рост нервных дендритов гиппокампа. При пероральном введении водного экстракта солодки голой месячным крысам-альбиносам Wistar (150,0 мг/кг и 225,0 мг/кг, п.о.) обнаружено усиление дендритной арборизации и дендритных пересечений вдоль длины как апикальных, так и базальных дендритов в пирамидальных нейронах гиппокампа (CA₃) относительно контроля [95].

Ряд исследований показывает, что лечение ЛГ ингибирует астроцитоз в гиппокампе может ингибировать его активность в отношении Notch-2, важного молекулярного регулятора пролиферации и дифференцировки нейронов. Эти данные подтверждают положительную активность ЛГ на модели БА у мышей [73]. Кроме того, были изучены нейропротективные свойства ЛГ, посредством оценки стимулирующих эффектов на обучение и нарушения памяти в условиях модели скополаминовой амнезии (0,5 мг/кг, в/б). Для изучения стимулирующих эффектов на процессы обучения и памяти для оценки показателей пространственного обучения была использована установка Y-образный лабиринт, а для непространственного обучения — тест на условную реакцию пассивного избегания (УРПИ). По результатам исследований однократное введение ЛГ значительно улучшало когнитивные нарушения, вызванные скополамином, в данных поведенческих тестах [96].

Было исследовано влияние ГБ (1,0, 2,0 и 4,0 мг/кг, п/о), совместно с ноотропным препаратом— пирацетамом (400,0 мг/кг, в/б), на когнитивные функции и активность АХЭ у мышей. Результаты показали, что более высокие дозы (2,0 и 4,0 мг/кг, п/о) ГБ и пирацетама значительно антагонизировали амнезию, вызванную скополамином (0,5 мг/ кг, в/б) как в тесте приподнятый крестообразный лабиринт, так и в УРПИ. Кроме того, ГБ (2,0 и 4,0 мг/кг,

п/о) с метрифонатом (хлорофосом) (50,0 мг/кг, в/б), используемым в качестве стандартного инсектицида и необратимо ингибирующего АХЭ, как было отмечено, оба уменьшали активность АХЭ головного мозга у мышей по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, ГБ представляется перспективным средством для разработки препаратов для улучшения памяти [97].

Принимая во внимания роль воспалительных и окислительных процессов в прогрессирование нейродегенеративных расстройств, улучшение функции памяти и обучения могут быть, также, связаны с противовоспалительными и антиоксидантными свойствами препаратов солодки голой [8, 98].

Свободные радикалы участвуют в развитии дефицита памяти при БА [99]. Продукты окислительного обмена обладают нейротоксичными свойствами и вызывают прогрессирование нейродегенеративных расстройств [100].

Данные литературы указывают на то, что производные глицирризина дозо-зависимо стимулируют активность протеинкиназы А (РКА) [101]. РКА играет важную роль в трансдукции сигнала, участвующего в функции клетки, путем ферментного фосфолирования специфических полипептидов [102]. Стимулирование фосфорилирования киназой может быть связано с биохимическими и молекулярными механизмами действия глицирризина. Исследования показали, что дефицит памяти, индуцированный ингибированием РКА, может быть связан с измененной передачей в холинергической системе [103, 104].

Таким образом, введение глицирризина стимулирует РКА, что приводит к увеличению синтеза и высвобождения ацетилхолина и как следствие, улучшению памяти [8].

Одно из перспективных направлений — изучение возможности использования препаратов на основе солодки для комплексной терапии для пациентов с заболеваниями, такими как сахарный диабет [105]. При сахарном диабете могут происходить когнитивные нарушения. По данным исследования влияния ГБ (5,0, 25,0 и 50,0 мг/кг, п/о) на когнитивные функции крыс с стрептозотоциновой моделью диабета, были получены результаты о предотвращении пагубных последствий диабета на обучение и память у крыс [106]. Результаты одного из исследований представлены на выборке трех групп крыс: ГБ (5,0, 25,0 и 50,0 мг/кг, п/о), контроль диабетические и глабридиновые диабетические (5,0, 25,0 и 50,0 мг/кг, п/о) группы. Результаты, полученные через 30 дней от начала эксперимента, показали, что пероральное введение ГБ (25,0 и 50,0 мг/кг, п/о) не только оказало положительное влияние на процессы обучения и функции памяти у недиабетических крыс, но и позволило устранить проблемы с памятью и дефицит памяти у диабетических крыс [107].

В ряде исследований влияния изоликвиригенина на когнитивную дисфункцию, вызванную диабетом, оценивали способность к обучению и функции памяти, индекс резистентности к инсулину, а также оценивались цитокины воспаления мозга (IL-1 β , TNF- α). Результаты показали, что введение изоликвиригенина (30, 60 мг / кг, п/о) крысам с воспалением головного мозга и резистентностью к инсулину может значительно облегчить когнитивные нарушения и ослабить периферическую резистентность к инсулину, а также снизить уровни IL-1 β , TNF- α [108].

Влияние на ГАМКергическую систему головного мозга

Показано, что соединения, входящие в состав экстракта солодки голой, оказывают положительное влияние на аллостерическую модуляцию ГАМК_A-бензодиазепиновых рецепторов [109]. Кроме того, ГБ может усиливать ГАМК-рецепторную функцию в работе нейронов дорсального ядра шва среднего мозга [110].

Влияние на дофаминергическую систему головного мозга

Данные исследований демонстрируют, что изоликвиритигенин может подавлять, индуцированную кокаином, гиперлокомоцию у крыс за счет снижения уровня дофамина в головном мозге, и показывают, что в ответ на введение изоликвиритигенина происходит экспрессия ряда специальных белков. Воздействие кокаина вызывает молекулярные изменения в отдельных нейронах и изменяет функцию нервной системы. Следовательно, чувствительные к изоликвиритигенину белки могут играть важную роль в защитном механизме против кокаина [111].

Влияние на глутаматергическую систему головного мозга

По данным ряда исследований ГК селективно ингибирует, связанный с рецептором N-метил-D-аспартат (NMDA), регуляторный канал поступления Ca^{+2} и субъединиц NF-κB в культурах нейронов. Поэтому, было выдвинуто предположение о существовании корреляции между нейропротекторными эффектами ГК и ингибирующими эффектами на активацию NF-κB [112].

Существуют данные подтверждающие, что карбенексолон, производное ГЛК, дозозависимо ингибировал вызванные NMDA сигналы. Соответственно, можно предположить, что данное соединение является антагонистом NMDA-рецепторов, которые нарушают индукцию долгосрочного потенцирования. Карбенексолон, также обладает противосудорожной активностью у мышей, однако, это ухудшает способность к обучению крыс в лабиринте Морриса [113, 114]. ГК и ликвиритин могут защищать дифференцированные клетки феохромоцитомы крысы PC 12 от токсического воздействия глутамата, о чем свидетельствует повышение жизнеспособности клеток. Известно, что оба соединения ослабляют вызванные глутаматом апоптотические изменения, в том числе митохондриальную функцию и экспрессию белков, связанных с апоптозом [115]. Более того, хотя ликвиритин может также активировать протеинкиназы B, такие как серин/треониновая протеинкиназа и гликогенсинтазакиназа 3β, оба соединения, по-видимому, проявляют нейропротекторные свойства посредством активации киназ, регулируемых внеклеточными сигналами [116].

Четыре активных компонента корня солодки голой, а именно, глицикумарин, изоликвиритигенин, ликвиритин и ГЛК, проявляют более высокую активность в отношении нейропротекции против вызванной глутаматом гибели нейронов при концентрациях 10 мкМ. При этом изоликвиритигенин, также, является антагонистом рецептора NMDA, который под действием глутамата вызывает увеличение притока Ca^{2+} [117]. Изоликвиритигенин в концентрации 10 мкМ может нивелировать изменения уровней белковых факторов апоптоза,

а именно Vcl-2 и Вах, в нейрональных клетках гиппокампа HT22, вызванные глутаматом, а также подавить высвобождение индуцирующих апоптоз факторов из митохондрий [118]. Следовательно, изоликвиритигенин обладает защитным эффектом против митохондриальной дисфункции, вызванной глутамат-индуцированным окислительным стрессом.

Есть убедительные доказательства, что глицирризин и ГЛК (10^{-7} – 10^{-4} М) улучшают вызванную дефицитом тиамин дисфункцию поглощения глутамата в астроцитах, а также, оба соединения могут ингибировать активность протеинкиназы С [119]. Однако, при той же дозе ГЛК показала более сильное действие, чем глицирризин. Было также показано, что глицирризин (10,0 мг/кг, в/б) обладает нейропротекторным эффектом у мышей, которым вводят каиновую кислоту. Глицирризин уменьшает гибель нейронов в гиппокампе и ингибирует активацию астроцитов и микроглии в мозге мыши. Кроме того, он подавляет индукцию воспалительных маркеров, таких как циклооксигеназы 2, индуцибельной NO-синтазы и TNF- α . Более того, глицирризин ингибирует NMDA-индуцированную или глутамат-индуцированную гибель клеток нервной системы, а также проявляет антиэксайтотоксические свойства в первичных корковых культурах. Однако, следует отметить, что в зависимости от схемы лечения эффективность глицирризина в качестве нейропротекторного препарата различается [120].

Выводы

Как видно из данных литературы, биологические эффекты солодки голой на организм в целом, и в частности на ЦНС, весьма многообразные и многосторонние.

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что препараты на основе солодки голой обладают низкой токсичностью и высокой терапевтической эффективностью. Следовательно, использование препаратов на основе компонентов солодки голой является перспективным направлением в медицинской практике.

Дальнейшие исследования отдельных компонентов солодки голой позволят не только определить ценность отдельных соединений, но и могут стать основой для создания высокоэффективных препаратов для лечения различных заболеваний. Таким образом, дальнейшее изучение биологических эффектов этого растения на организм человека является целесообразным.

Литература

1. Doogan C and Playford ED. Supporting work for people with multiple sclerosis. *MultScler.* (2014) 20 (6): 646-650.
2. Giacomini KC and Firmo JO. Old age, disability and care in public. *CienSaude Colet.* (2015) 20 (12): 3631-3640.
3. Giacobini E. Long-term stabilizing effect of cholinesterase inhibitors in the therapy of Alzheimer' disease. *Journal of Neural Transmission. Supplementum.* (2002) 62: 181-187.
4. Ishrat T, Hoda MN, Khan MB, Yousuf S, Ahmad M, Khan MM, Ahmad A and Islam F. Amelioration of cognitive deficits and neurodegeneration by curcumin in rat model of sporadic dementia of Alzheimer's type (SDAT). *European Neuropsychopharmacology.* (2009) 19 (9): 636-647.

5. Ahmed, T and Gilani AH. Inhibitory effect of curcuminoids on acetylcholinesterase activity and attenuation of scopolamine-induced amnesia may explain medicinal use of turmeric in Alzheimer's disease. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*. (2009) 91 (4): 554-559.
6. Lee, S, Park HJ, Jeon SJ, Kim E, Lee HE, Kim H, Kwon Y, Zhang J, Jung IH and Ryu JH. Cognitive Ameliorating Effect of *Acanthopanax koreanum* Against Scopolamine-Induced Memory Impairment in Mice. *Phytotherapy Research*. (2017) 31 (3): 425-432.
7. Гаврилов М.В., Сенченко С.П., Тамирян А.М. и Печенова А.В. Совершенствование способов оценки качества корней и сиропа солодки. *Химия растительного сырья*. (2009) 4: 147-150.
8. Sharifzadeh M, Shamsa F, Shiran S, Karimfar MH, Miri AH, Jalalizadeh H, Gholizadeh S, Salar F and Tabrizian K. A time course analysis of systemic administration of aqueous licorice extract on spatial memory retention in rats. *Planta Med*. (2008) 74 (5): 485-490.
9. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Гранкина В.П.. Солодка: биоразнообразие, химия, применение в медицине. Новосибирск. Акад. изд-во «Гео». 2007.
10. Черепанов С.К. Сосудистые растения России и сопредельных государств. Санкт-Петербург. Мир и семья-95. 1995.
11. Lim T.K. *Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants: Volume 10. Modified Stems, Roots, Bulbs*. Springer. 2016.
12. Егоров М.В., Куркин В.А., Запесочная Г.Г. и Быков В.А. Стандартизация корней солодки голой и лекарственного препарата «Солодки экстракт жидкий». Валидация методик качественного анализа сырья и препаратов солодки. *Фармация*. (2005) 53(1): 9-12.
13. Резенкова О.В. Изучение влияния экстракта солодки голой на процессы адаптации организма: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.13. Ставрополь. 2003.
14. Hosseinzadeh H. and Nassiri-Asl M. Pharmacological Effects of *Glycyrrhiza* spp. and its Bioactive Constituents: Update and Review. *Phytother Res*. (2015)12 (29): 1868-1886.
15. Рыбальченко А.С., Голицын В.П., Комарова Л.Ф. Исследование экстракции солодкового корня. *Химия растительного сырья*. (2002) 4: 55-59.
16. Толстикова Т.Г. Толстиков А.Г., Толстиков Г.А. На пути к низкодозным лекарствам. *Вестник РАН*. (2007) 77: 867-874.
17. Long DR, Mead J, Hendricks JM, Hardy ME and Voyich JM. 18 β -Glycyrrhetic acid inhibits methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* survival and attenuates virulence gene expression. *Antimicrob Agents Chemother*. (2013) 57 (1): 241-247.
18. Guar R, Kumar Gupta V, Singh P, Pal A, Padurang Darokar M and Singh Bhakuni R. Drug resistance reversal potential of isoliquiritigenin and liquiritigenin isolated from *Glycyrrhiza glabra* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Phytotherapy research*. (2016) 30 (10): 1708-1715.
19. Patil SM, Patila MB and Sapkale GN. Antimicrobial activity of *Glycyrrhiza glabra* linn. roots. *Journal of chemical science*. (2009) 7 (1): 585-591.
20. Yoshida S, Lee JO, Nakamura K, Suzuki S, Hendon DN, Kobayashi M and Suzuki F. Effect of glycyrrhizin on pseudomonal skin infections in human-mouse chimeras [Электронный ресурс]. *PLoS One*. (2014). Режим доступа: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083747>

21. Zani F, Cuzzoni MT, Daglia M, Benvenuti S, Vampa G and Mazza P. Inhibition of mutagenicity in *Salmonella typhimurium* by *Glycyrrhiza glabra* extract, glycyrrhizinic acid, 18 alpha- and 18 beta-glycyrrhetic acids. *Planta Med.* (1993) 59: 502-507.
22. Wang L, Yang R, Yuan B, Liu Y and Liu C. The antiviral and antimicrobial activities of licorice, a widely-used Chinese herb. *Pharm Sin B.* (2015) 5: 310-315.
23. Sui X, Yin J and Ren X. Antiviral effect of diammonium glycyrrhizinate and lithium chloride on cell infection by pseudorabies herpesvirus. *Antiviral Res.* (2010) 85: 346-353.
24. Захаренко А.Г. Возможности и перспективы клинического применения отечественного лекарственного средства Эссенциглив. *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал.* (2013) 29(1): 9-12.
25. Cinat J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H and Doerr HW. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet.*(2003) 361: 2045-2046.
26. Wang XQ, Li HY, Liu XY, Zhang FM, Li X, Piao YA, Xie ZP, Chen ZH and Li X. The anti-respiratory syncytial virus effect of active compound of *Glycyrrhiza* GD4 in vitro. *Zhong Yao Cai.* (2006) 29: 692-694.
27. Fiore C, Eisenhut M, Krausse R, Ragazzi E, Pellati D, Armanini D and Bielenberg J. Antiviral effects of *Glycyrrhiza* species. *Phytother Res.* (2008) 22: 141-148.
28. Wolkerstorfer A, Kurz H, Bachhofner N and Szolar OH. Glycyrrhizin inhibits influenza A virus uptake into the cell. *Antiviral Res.* (2009) 83:171-178.
29. Sato H, Goto W, Yamamura J, Kurokawa M, Kageyama S, Takahara T, Watanabe A and Shiraki K. Therapeutic basis of glycyrrhizin on chronic hepatitis B. *Antiviral Res.* (1996) 30: 171-177.
30. Numazaki K, Nagata N, Sato T and Chiba S. Effect of glycyrrhizin, cyclosporin A, and tumor necrosis factor a on infection of U-937 and MRC-5 cells by human cytomegalovirus. *J Leukoc Biol.* (1994) 55: 24-28.
31. Pompei R, Laconi S and Ingianni A. Antiviral properties of glycyrrhizic acid and its semisynthetic derivatives. *Mini Rev. Med. Chem.* (2009) 9: 996 -1001.
32. Utsunomiya T, Kobayashi M, Pollard RB and Suzuki F. Glycyrrhizin, an active component of licorice roots, reduces morbidity and mortality of mice infected with lethal doses of influenza virus. *Antimicrob Agents Chemother.* (1997) 41: 551-556.
33. Ito M, Sato A, Hirabayashi K, Tanabe F, Shigeta S, Baba M, De Clercq E, Nakashima H and Yamamoto N. Mechanism of inhibitory effect of glycyrrhizin on replication of human immunodeficiency virus (HIV). *Antiviral. Res.* (1988) 10: 289-298.
34. Cherng JM, Lin HJ, Hsu YH, Hung MS and Lin JC. A quantitative bioassay for HIV-1 gene expression based on UV activation: effect of glycyrrhizic acid. *Antiviral Res.* (2004) 62: 27-36.
35. Utsunomiya T, Kobayashi M, Herndon DN, Pollard RB and Suzuki F. Glycyrrhizin (20 beta-carboxy-11-oxo-30-norolean-12-en-3 beta-yl-2-O-beta-D-glucopyranuronosyl-alpha-D-glucopyranosiduronic acid) improves the resistance of thermally injured mice to opportunistic infection of herpes simplex virus type 1 *Immunol Lett.* (1995) 44: 59-66.

36. Utsunomiya T, Kobayashi M, Herndon DN, Pollard RB and Suzuki F. Effect of glycyrrhizin, an active component of licorice roots, on *Candida albicans* infection in thermally injured mice. *ClinExpImmunol.* (1999) 116: 291-298.
37. Штыря Ю.А. Изучение олигосахаридной специфичности нейраминидазы вируса гриппа :автореф. дис. ... канд. биол. наук : защищена 25.03.2009. Москва: ООО «Цифровичок». 2009.
38. Wang H, Bloom O, Zhang M, Vishnubhakat JM, Ombrellino M, Che J, Frazier A, Yang H, Ivanova S, Borovikova L, Manogue KR, Faist E, Abraham E, Andersson J, Andersson U, Molina PE, Abumrad NN, Sama A and Tracey KJ. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science.* (1999) 285(5425): 248-251.
39. Claudinon J, Monier MN and Lamaze C. Interfering with interferon receptor sorting and trafficking: Impact on signalling. *Biochimie.* (2007) 89: 735-743.
40. Lotze M.T. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal. *Nat Rev Immunol.* (2005) 5(4): 331-342.
41. Dumitriu IE, Baruah P, Manfredi AA, Bianchi ME and Rovere-Querini P. HMGB1: guiding immunity from within. *Trends Immunol.* (2005) 26 (7): 381–387.
42. Mamedov N and Craker LE. Medicinal plants used for the treatment of bronchial asthma in Russia and Central Asia. *J.Herbs, Spices and Med.Plants.* (2001) 8 (23): 91-117.
43. Saha S, Nosalova G, Ghosh D, Fleskova D, Capek P and Ray B. Structural features and in vivo antitussive activity of the water extracted polymer from *Glycyrrhiza glabra*. *Int J BiolMacromol.* (2011) 48 (4): 634-638.
44. Hocaoglu AB, Karaman O, Erge DO, Erbil G, Yilmaz O, Bagriyanik A and Uzuner N. Glycyrrhizin and long-term histopathologic changes in a murine model of asthma. *CurrTher Res Clin Exp.* (2011) 72(6): 250-261.
45. Ma C, Ma Z, Liao XL, Liu J, Fu Q and Ma S. Immunoregulatory effects of glycyrrhizic acid exerts anti-asthmatic effects via modulation of Th1/Th2 cytokines and enhancement of CD4(+)CD25(+)Foxp3+ regulatory T cells in ovalbumin-sensitized mice. *J Ethnopharmacol.* (2013) 148 (3): 755-762.
46. Chu X, Jiang L, Wei M, Yang X, Guan M, Xie X, Wei J, Liu D and Wang D. Attenuation of allergic airway inflammation in a murine model of asthma by Licochalcone A. *ImmunopharmacolImmunotoxicol.* (2013) 35 (6): 653-661.
47. Jayaprakasam B, Doddaga S, Wang R, Holmes D, Goldfarb J and Li XM. Licorice flavonoids inhibit eotaxin-1 secretion by human fetal lung fibroblasts in vitro. *JAgricFoodChem.* (2009) 57(3): 820-5.
48. Xie YC, Dong XW, Wu XM, Yan XF and Xie QM. Inhibitory effects of flavonoids extracted from licorice on lipopolysaccharide-induced acute pulmonary inflammation in mice. *IntImmunopharmacol.* (2009) 9(2): 194-200.
49. Qamar W, Khan R, Khan AQ, Rehman MU, Lateef A, Tahir M, Ali F and Sultana S. Alleviation of lung injury by glycyrrhizic acid in benzo(a)pyrene exposed rats: Probable role of soluble epoxide hydrolase and thioredoxin reductase. *Toxicology.* (2012) 291: 25-31.
50. Guan Y, Li FF, Hong L, Yan XF, Tan GL, He JS, Dong XW, Bao MJ and Xie QM. Protective effects of liquiritinapioside on cigarette smoke-induced lung epithelial cell injury. *FundamClinPharmacol.* (2012) 26(4): 473-83.

51. Lee HJ, Lee SY, Lee MN, Kim JH, Chang GT, Seok JH and Lee CJ. Inhibition of secretion, production and gene expression of mucin from cultured airway epithelial cells by prunetin. *Phytother Res.* (2011) 25: 1196-1200.

52. Agarwar R, Wang ZY and Mukhtar H. Inhibition of mouse skin tumor-initiating activity of DMBA by chronic oral feeding of glycyrrhizin in drinking water. *NutrCancer.* (1991) 15: 187-193.

53. Ruetzler K, Fleck M, Nabecker S, Pinter K, Landskron G, Lassnigg A, You J and Sessler DI. A randomized, double-blind comparison of licorice versus sugar-water gargle for prevention of postoperative sore throat and postextubation coughing. *AnesthAnalg.* (2013) 117 (3): 614-21.

54. Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, Saitoh S, Someya T, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Suzuki F and Kumada H. A long-term glycyrrhizin injection therapy reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C: a cohort study of 1249 patients. *Dig Dis Sci.* (2006) 51: 603-609.

55. Eisenburg J. Treatment of chronic hepatitis B. Part 2: Effect of glycyrrhizic acid on the course of illness. *Fortschr Med.* (1992) 11: 395-403.

56. Wang GS and Han ZW. The protective action of glycyrrhiza flavonoids against carbon tetrachloride hepatotoxicity in mice. *Yao XueXueBao.* (1993) 28: 572-576.

57. Shiki Y, Shirai K, Saito Y, Yoshida S, Mori Y and Wakashin M. Effect of glycyrrhizin on lysis of hepatocyte membranes induced by anti-liver cell membrane antibody. *J GastroenterolHepatol.* (1992) 7: 12-16.

58. Lv QL, Wang GH, Chen SH, Hu L, Zhang X, Ying G, Qin CZ and Zhou HH. In vitro and in vivo inhibitory effects of glycyrrhetic acid in mice and human cytochrome P450 3A4. *Int J Environ Res Public Health.* (2015) 13: 84-91.

59. Van Rossum TGJ, Vulto AG, de Man RA, Brouwer JT and Schalm SW. Review article: glycyrrhizin as a potential treatment for chronic hepatitis C. *Aliment PharmacolTher.* (1998) 12: 199-205.

60. Nakamura T, Fujii T and Ichihara A. Enzyme leakage due to change of membrane permeability of primary cultured rat hepatocytes treated with various hepatotoxins and its prevention by glycyrrhizin. *Cell BiolToxicol.* (1985) 1: 285-295.

61. Захаренко А.Г. Возможности и перспективы клинического применения отечественного лекарственного средства Эссенциглив. *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал.* (2013) 29(1): 9-12.

62. Shin JE, Kim HJ, Kim KR, Lee SK, Park J, Kim H, Park KK and Chung WY. Type I Saikosaponins A and D Inhibit Osteoclastogenesis in Bone Marrow-Derived Macrophages and Osteolytic Activity of Metastatic Breast Cancer Cells [Электронный ресурс]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* (2015). Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/582437>

63. Marquez J, Mena J and Hernandez – Unzueta I. Ocoxin® oral solution slows down tumor growth in an experimental model of colorectal cancer metastasis to the liver in Balb/c mice. *Oncology Reports.* (2016) 35 (3): 1265-1272.

64. Jun AY, Kim HJ, Park KK, Son KH, Lee DH, Woo MH and Chung WY. Tetrahydrofuran-type lignans inhibit breast cancer-mediated bone destruction by blocking the

vicious cycle between cancer cells, osteoblasts and osteoclasts. *Invest New Drugs*. (2014) 32(1): 1-13.

65. Lee SK, Park KK, Park JH, Lim SS and Chung WY. The inhibitory effect of roasted licorice extract on human metastatic breast cancer cell-induced bone destruction. *Phytother Res*. (2013) 27 (12): 1776-1783.

66. Liu S, Zhu L, Zhang J, Yu J, Cheng X and Peng B. Anti-osteoclastogenic activity of isoliquiritigenin via inhibition of NF- κ B-dependent autophagic pathway. *Biochem Pharmacol*. (2016) 106: 82-93.

67. Park SY, Kim EJ, Choi HJ, Seon MR, Lim SS, Kang YH, Choi MS, Lee KW and Yoon Park JH. Anti-carcinogenic effects of non-polar components containing licochalcone A in roasted licorice root. *Nutrition Research and Practice*. (2014) 8(3): 257-266

68. Wang D, Wong HK, Zhang L, McAlonan GM, Wang XM, Sze SC, Feng YB and Zhang ZJ. Not only dopamine D₂ receptors involved in Peony-*Glycyrrhiza* Decoction, an herbal preparation against antipsychotic-associated hyperprolactinemia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. (2012) 39: 332-338.

69. Chakravarthi KK and Ramakrishna A. Enhancement of Hippocampal CA3 Neuronal Dendritic Arborization by Glycyrrhizaglabra root extract Treatment in Wistar Albino Rats. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*. (2014) 5 (1): 25-29.

70. Gonzalez-Reyes S, Santillan-Cigales JJ, Jimenez-Osorio AS, Pedraza-Chaverri J and Guevara-Guzman R. Glycyrrhizin ameliorates oxidative stress and inflammation in hippocampus and olfactory bulb in lithium/pilocarpine-induced status epilepticus in rats. *Epilepsy Res*. (2016) 126: 126-133.

71. Liu RT, Tang JT, Zou LB, Fu JY and Lu QJ. Liquiritigenin attenuates the learning and memory deficits in an amyloid protein precursor transgenic mouse model and the underlying mechanisms. *Eur J Pharmacol*. (2011) 669: 76-83.

72. Батуев А.С. Высшая нервная деятельность. М.: Высшая школа. 1991.

73. Ноздрачев А.Д., Баранникова И.А. Общий курс физиологии человека и животных: В 2 кн. Кн. 1. Физиология нервной, мышечной и сенсорной систем: Учеб. для биол. и мед. спец. Вузов. М.: Высш. шк. 1991.

74. Duka T, Ott H, Rohloff A and Voet B. The effects of a benzodiazepine receptor antagonist beta-carboline ZK-93426 on scopolamine induced impairment on attention, memory and psychomotor skills. *Psychopharmacology*. (1996) 123: 361-373.

75. Atri A, Sherman S, Norman KA, Kirchhoff BA, Nicolas MM, Greicius MD, Cramer SC, Breiter HC, Hasselmo ME and Stern CE. Blockade of central cholinergic receptors impairs new learning and increases proactive interference in a word paired-associate memory task. *Behav Neurosci*. (2004) 118: 223-236.

76. Hasselmo M and McGaughy J. High acetylcholine levels set circuit dynamics for attention and encoding and low acetylcholine levels set dynamics for consolidation. *Progress in Brain Research*. (2014) 145: 207-231.

77. Green A, Ellis KA, Ellis J, Bartholomeusz CF, Ilic S, Croft RJ, Phan KL and Nathan PJ. Muscarinic and nicotinic receptor modulation of object and spatial n-back working memory in humans. *Pharmacol Biochem Behav*. (2005) 81: 575-584.

78. Buccafusco JJ, Letchworth SR, Bencherif M and Lippiello PM. Long-lasting cognitive improvement with nicotinic receptor agonists: mechanisms of pharmacokinetic-pharmacodynamic discordance. *Trends Pharmacol Sci.* (2005) 26: 352-360.
79. Levin ED, McClernon FJ and Rezvani AH. Nicotinic effects on cognitive function: behavioral characterization, pharmacological specification, and anatomic localization. *Psychopharmacology (Berl).* (2006) 184: 523-539.
80. Tang Y, Mishkin M and Aigner TG. Effects of muscarinic blockade in perirhinal cortex during visual recognition. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1997) 94: 12667-12669.
81. Winters BD and Bussey TJ. Removal of cholinergic input to perirhinal cortex disrupts object recognition but not spatial working memory in the rat. *Eur J Neurosci.* (2005) 21: 2263-2270.
82. Blokland A, Honig W and Raaijmakers WG. Effects of intra-hippocampal scopolamine injections in a repeated spatial acquisition task in the rat. *Psychopharmacology.* (1992) 109: 373-376.
83. Elvander E, Schött PA, Sandin J, Bjelke B, Kehr J, Yoshitake T and Ogren SO. Intraseptal muscarinic ligands and galanin: influence on hippocampal acetylcholine and cognition. *Neuroscience.* (2004) 126: 541-557.
84. McGaughy J, Koene RA and Eichenbaum H. Cholinergic deafferentation of the entorhinal cortex in rats impairs encoding of novel but not familiar stimuli in a delayed non-match to sample task (DNMS). *Neurosci.* (2005) 25: 10273-10281.
85. Turchi J, Saunders RC and Mishkin M. Effects of cholinergic deafferentation of the rhinal cortex on visual recognition memory in monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2005) 102 (6): 2158-2161.
86. Pang KC and Nocera R. Interactions between 192-IgG saporin and intraseptal cholinergic and GABAergic drugs: role of cholinergic medial septal neurons in spatial working memory. *Behav. Neurosci.* (1999) 113: 265-275.
87. Rogers JL and Kesner RP. Cholinergic modulation of the hippocampus during encoding and retrieval. *Neurobiol Learn Mem.* (2003) 80: 332-342.
88. Hahn B, Sharples CGV and Wonnacott S. Attentional effects of nicotinic agonists in rats. *Neuropharmacology.* (2003) 44: 1054-1067.
89. Hegerl U, Olbrich S, Schönknecht P and Sander C. Manic behaviour as an autoregulatory attempt to stabilize vigilance. *Nervenarzt.* (2008) 79: 1283-1290.
90. Hegerl U, Stein M, Mulert C, Mergl R, Olbrich S, Dichgans E, Rujescu D and Pogarell O. EEG-vigilance differences between patients with borderline personality disorder, patients with obsessive-compulsive disorder and healthy controls. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* (2008) 258: 137-143.
91. Graef S, Schönknecht P, Sabri O and Hegerl U. Cholinergic receptor subtypes and their role in cognition, emotion, and vigilance control: An overview of preclinical and clinical findings. *Psychopharmacology.* (2011) 215: 205-229.
92. Lassale JM, Bataille T and Halley H. Reversible inactivation of the hippocampal mossy fiber synapses in mice impairs spatial learning, but neither consolidation nor memory retrieval, in the Morris navigation task. *Neurobiol Learn Mem.* (2000) 73: 243-57.

93. Squire LR. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev.* (1992) 99: 195-231.
94. Eichenbaum H, Cohen NJ. Memory, amnesia, and the hippocampal system. United States: MIT Press. 1993.
95. Chakravarthi KK, Ramakrishna A. Beneficial effect of aqueous root extract of *Glycyrrhizaglabra* on learning and memory using different behavioral models: An experimental study. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine.* (2013) 4 (2): 420-425.
96. Ko YH, Kwon SH, Lee SY and Jang CG. Liquiritigenin ameliorates memory and cognitive impairment through cholinergic and BDNF pathways in the mouse hippocampus. *Arch Pharm Res.* (2017) 40(10): 1209-1217.
97. Cui YM, Ao MZ, Li W and Yu LJ. Effect of glabridin from *Glycyrrhiza glabra* on learning and memory in mice. *Planta Med.* (2008) 74(4): 377-80.
98. Italiani P, Puxeddu I and Napoletano S. Circulating levels of IL-1 family cytokines and receptors in Alzheimer's disease: new markers of disease progression. *Neuroinflammation.* (2018) 15 (1): 342.
99. Sinclair AJ, Bayer AJ, Johnston J, Warner C and Maxwell SR. Altered plasma antioxidant status in subjects with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* (1998)13: 840-855.
100. Parle M and Dhingra D. Ascorbic acid: a promising memory-enhancer in mice. *J Pharmacol Sci.* (2003) 93: 29–35.
101. Shamsa F, Nagata N, Oh-Ishi M and Ohtsuki K. The in vitro effects of glycyrrhizin and the derivatives of glycyrrhetic acid on the activity of cAMP-dependent protein kinase and phosphorylation of cellular polypeptide by the kinase from ehrlich ascites tumor cells. *ExpMed.* (1991) 165: 305-308.
102. Ohtsuki K and Ishida N. Inhibitory effects of glycyrrhizin on polypeptide phosphorylation by polypeptide-dependent protein kinase (kinase P) in vitro. *BiochemBiophys Res Commun.* (1988)157: 597-604.
103. Sharifzadeh M, Sharifzadeh K, Naghdi N, Ghahremani MH and Roghani A. Posttraining intrahippocampal infusion of a protein kinase AII inhibitor impairs spatial memory retention in rats. *J Neurosci Res.* (2005) 79: 392-400.
104. Mishima K, Iwasaki K, Tsukikawa H, Matsumoto Y, Egashira N, Abe K, Egawa T and Fujiwara M. The scopolamine-induced impairment of spatial cognition parallels the acetylcholine release in the ventral hippocampus in rats. *JpnJPharmacol.* (2000) 84: 163-73.
105. Yu XQ, Xue CC, Zhou ZW, Li CG, Du YM, Liang J and Zhou SF. In vitro and in vivo neuroprotective effect and mechanisms of glabridin, a major active isoflavan from *Glycyrrhiza glabra* (licorice). *Life Sci.* (2008) 82: 68-78.
106. Dhingra D and Sharma A. Antidepressant-like activity of *Glycyrrhizaglabra* L. in mouse models of immobility tests. *Progress in Neuropsychopharmacol& Biological Psychiatry.* (2006) 30: 449-454.
107. Hasanein P. Glabridin as a major active isoflavan from *Glycyrrhizaglabra* (licorice) reverses learning and memory deficits in diabetic rats. *ActaPhysiol Hung.* (2011) 98(2): 221-230.

108. Ma X, Fang F, Song M and Ma S. The effect of isoliquiritigenin on learning and memory impairments induced by high-fat diet via inhibiting TNF- α /JNK/IRS signaling. *BiochemBiophys Res Commun.* (2015) 464 (4): 1090-1095.
109. Cho S, Park JH, Pae AN, Han D, Kim D, Cho NC, No KT, Yang H, Yoon M, Lee C, Shimizu M and Baek NI. Hypnotic effects and GABAergic mechanism of licorice (*Glycyrrhizaglabra*) ethanol extract and its major flavonoid constituent glabrol. *Bioorg Med Chem.* (2012) 20: 3493-3501.
110. Jin Z, Kim S, Cho S, Kim IH, Han D and Jin YH. Potentiating effect of glabridin on GABA_A receptor-mediated responses in dorsal raphe neurons. *Planta Med.* (2013) 79: 1408-1412.
111. Jeon JP, Buono RJ, Han BG, Jang EY, Kim SC, Yang CH and Hwang M. Proteomic and behavioral analysis of response to isoliquiritigenin in brains of acute cocaine treated rats. *J Proteome Res.* (2008) 7: 5094-5102.
112. Cherng JM, Lin HJ, Hung MS, Lin YR, Chan MH and Lin JC. Inhibition of nuclear factor kappa B is associated with neuroprotective effects of glycyrrhizic acid on glutamate-induced excitotoxicity in primary neurons. *Eur J Pharmacol.* (2006) 547: 10-21.
113. Hosseinzadeh H and Asl MN. Anticonvulsant, sedative and muscle relaxant effects of carbenoxolone in mice. *BMC Pharmacol.* (2003) 29: 3-6.
114. Hosseinzadeh H, Asl MN, Parvardeh S and Tagi Mansouri SM. The effects of carbenoxolone on spatial learning in the Morris water maze task in rats. *Med SciMonit.* (2005) 11: 88-94.
115. Teng L, Meng Q, Lu J, Xie J, Wang Z, Liu Y and Wang D. Liquiritin modulates ERK- and AKT/GSK-3 β -dependent pathways to protect against glutamate-induced cell damage in differentiated PC₁₂ cells. *Mol Med Rep.* (2014) 10: 818-824.
116. Wang D, Guo TQ, Wang ZY, Lu JH, Liu DP, Meng QF, Xie J, Zhang XL, Liu Y and Teng LS. ERKs and mitochondriarelated pathways are essential for glycyrrhizic acid-mediated neuroprotection against glutamate-induced toxicity in differentiated PC12 cells. *Braz J Med Biol Res.* (2014) 47: 773-779.
117. Kawakami Z, Ikarashi Y and Kase Y. Isoliquiritigenin is a novel NMDA receptor antagonist in kampo medicine Yokukansan. *Cell MolNeurobiol.* (2011) 31: 1203-1212.
118. Yang EJ, Min JS, Ku HY, Choi HS, Park MK, Kim MK, Song KS and Lee DS. Isoliquiritigenin isolated from *Glycyrrhiza uralensis* protects neuronal cells against glutamate-induced mitochondrial dysfunction. *BiochemBiophys Res Commun.* (2012) 421: 658-664.
119. Kawakami Z, Ikarashi Y and Kase Y. Glycyrrhizin and its metabolite 18 β -glycyrrhetic acid in *Glycyrrhiza*, a constituent herb of Yokukansan, ameliorate thiamine deficiency-induced dysfunction of glutamate transport in cultured rat cortical astrocytes. *Eur J Pharmacol.* (2010) 626: 154-158.
120. Luo L, Jin Y, Kim ID and Lee JK. Glycyrrhizin attenuates kainic acid-induced neuronal cell death in the mouse hippocampus. *ExpNeurobiol.* (2013) 22: 107-115.

GLYCYRRHIZA GLABRA AND ITS PHYTOCHEMICAL COMPOSITION AND BIOLOGICAL EFFECTS

Koshkina A.V., Fedotova Y.O.

*ITMO University, St. Petersburg, 197101, Kronversky Pr., 49, Russia, e-mail:
alexandrakoshkina@mail.ru.*

Abstract. *Glycyrrhiza glabra* is a valuable medicinal plant that has been used in traditional medicine for centuries. The results of experimental and clinical studies have shown that *Glycyrrhiza glabra* has antiinflammatory, antiviral, antibacterial, anticancer, immunomodulatory, hepatoprotective and antioxidative, neuroprotective activities. In the present work, phytochemical and pharmacological data from experimental studies of licorice and its biologically active constituents are presented.

Keywords: *Glycyrrhiza glabra*, phytochemical composition, neuroprotective effect.
