

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 распространённым 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 соответствие 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.

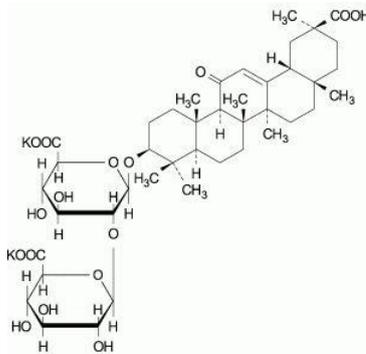


Рисунок 1. — Глицирризиновая кислота

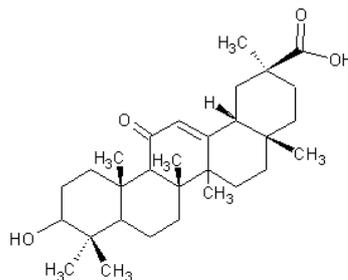


Рисунок 2. — Глицирретовая кислота

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, изофлаветены, флавоны и изофлавоны. Одним из представителей изофлаветенов, представленных в солодке голой, является глабрин, изображенный на рисунке 3 [9].

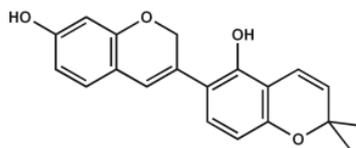


Рисунок 3. — Глабрин

Ликофлаван — флаван, содержащийся в корне солодки, изображен на рисунке 4.

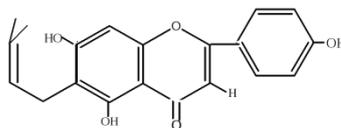


Рисунок 4. — Ликофлаван

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

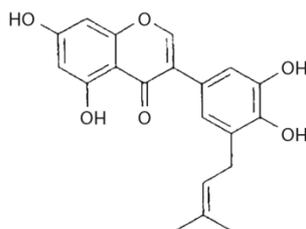


Рисунок 5. — Глицирризофлавоноид

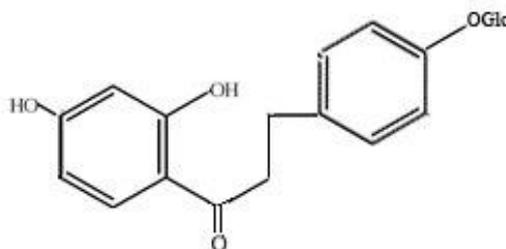


Рисунок 6. — Изоликвиритин

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.

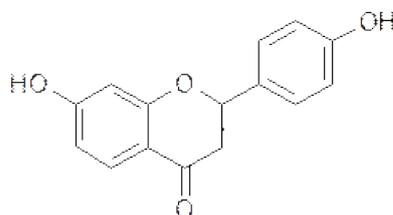


Рисунок 7. — Ликвиритигенин

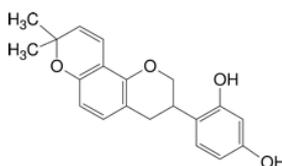


Рисунок 8 –Глабридин

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 18 β -ГЛК в отношении резистентных к метициллину штаммов *Staphylococcus aureus*. Дозо-зависимое ингибирующее действие 18 β -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% \pm 5,53% тестах *in vivo* (600 г, мыши, наружная аппликация на зараженный участок в течение 3-7 дней) [17].

Как глицирризин, так и флавоноиды (ЛГ и ГБ) обладают выраженным антимикробным действием. ГК и 18 β -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 глицирризина (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 глицирризина 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, глицирризин 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 нейроаминидазы, 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, антиоксидантные 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 тетрахлорметаном, 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 гепацитов. 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 онкопротекторных 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 C_{11} 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].

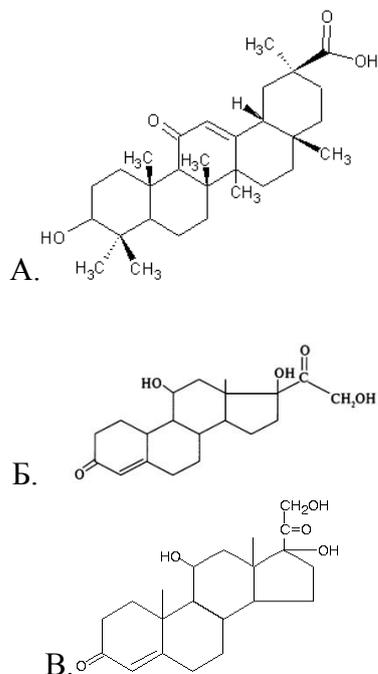


Рисунок 9 — Структурное строение ГЛК и стероидных гормонов

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 введении 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 (СА₃) 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 изоликвиритигенина 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 изоликвиритигенина (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 Ca²⁺ и субъединиц NF- κ B в культурах нейронов. Поэтому, было выдвинуто предположение о существовании корреляции между нейропротекторными эффектами ГК и ингибирующими эффектами на активацию NF- κ B [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 3 β , 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 Ca²⁺[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 антиэксцитотоксические 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. *Curr Ther 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. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* (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. *J Agric Food Chem.* (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. *Int Immunopharmacol.* (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. *Fundam Clin Pharmacol.* (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. *Nutr Cancer.* (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. *Anesth Analg.* (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 Xue Xue Bao.* (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 Gastroenterol Hepatol.* (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 Pharmacol Ther.* (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 [Электронныйресурс]. *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. *BiochemPharmacol.* (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. *ProgNeuropsychopharmacolBiol 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, Kirchoff 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. *BehavNeurosci.* (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. *PharmacolBiochemBehav.* (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. *EurArch Psychiatry ClinNeurosci.* (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.