

© Коллектив авторов, 2020

УДК 615.32. 615.21

Лупанова И.А., Курманова Е.Н., Ферубко Е.В., Мартынчик И.А., Колхир В.К., Трумпе Т.Е., Звездина Е.В.

Сравнительная оценка нейротропной активности экстрактов котовников кошачьего и крупноцветкового

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»,
117216, Москва, Россия, ул. Грина, д. 7, стр. 1

Перспективными источниками биологически активных веществ (БАВ), обладающих нейротропной активностью, являются представители рода *Nepeta* L. – котовник кошачий (*Nepeta cataria* L.) и котовник крупноцветковый (*Nepeta grandiflora* Bieb.). **Цель** – изучение в эксперименте *in vivo* и *in vitro* фармакологической активности экстрактов и фракций БАВ котовника кошачьего и котовника крупноцветкового.

Методика. Для сравнительной оценки нейротропной активности экстрактов котовников кошачьего (*Nepeta cataria* L.) и крупноцветкового (*Nepeta grandiflora* Bieb.) проведен биологический скрининг образцов, обладающих дофаминергической активностью с применением тирозингидроксилазной специфической ферментной биотест-системы в условиях *in vitro*. Определение параметров острой токсичности и противовоспалительной активности экстракта проводили в экспериментах *in vivo*. Для оценки острой токсичности экстракта по методу Кербера использованы белые нелинейные мыши-самцы. Экстракты вводили животным внутривенно в дозах 500, 1000, 1500 и 2000 мг/кг. Изучали влияние курсового (3-4 сут) введения выбранных по результатам скрининга экстрактов (дозы 10 и 100 мг/кг) на центральную нервную систему и поведение животных на моделях «приподнятый крестообразный лабиринт» и «хлоралгидратный сон». Препаратом сравнения служил экстракт пустырника (100 мг/кг).

Результаты. В результате проведенных скрининговых исследований в условиях опытов *in vitro* с применением специфической ферментной биотест-системы на основе тирозингидроксилазы выявлена дофаминергическая активность у котовника крупноцветкового экстракта сухого и котовника кошачьего экстракта сухого. При однократном введении экстракты не приводили к гибели животных, изменению внешнего вида и поведенческих реакций мышей. В соответствии с классификацией токсичности химических веществ по ГОСТ 12.1.007-76 экстракты являются малотоксичными веществами. В дозах 10 и 100 мг/кг экстракты оказывали статистически значимое седативное действие, снижали нервно-эмоциональное напряжение. Седативное действие проявлялось в ускорении процесса засыпания и увеличении продолжительности сна.

Заключение. Выявлена дофаминергическая активность экстрактов котовника крупноцветкового экстракта сухого и котовника кошачьего экстракта сухого. Экстракты котовника кошачьего и котовника крупноцветкового являются малотоксичными веществами, обладают в опытах *in vivo* выраженным седативным действием, снижают нервно-эмоциональное напряжение. Экстракты котовника кошачьего и котовника крупноцветкового перспективны для дальнейшего изучения.

Ключевые слова: котовник кошачий; котовник крупноцветковый; сухой экстракт; специфические ферментные биотест-системы; нейротропная активность; седативное действие; продолжительность сна; латентный период сна

Для цитирования: Лупанова И.А., Курманова Е.Н., Ферубко Е.В., Мартынчик И.А., Колхир В.К., Трумпе Т.Е., Звездина Е.В. Сравнительная оценка нейротропной активности экстрактов котовников кошачьего и крупноцветкового. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020; 64(4): 95-100

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.04.95-100

Для корреспонденции: Лупанова И.А., e-mail: iriss86@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Ферубко Е.В., Лупанова И.А., Колхир В.К., Трумпе Т.Е.; сбор и обработка материала – Лупанова И.А., Курманова Е.Н., Мартынчик И.А., Звездина Е.В.; статистическая обработка – Лупанова И.А., Курманова Е.Н.; написание текста – Лупанова И.А., Курманова Е.Н.; редактирование – Ферубко Е.В.

Поступила 08.06.2020

Принята к печати 16.10.2020

Опубликована 26.11.2020

Lupanova I.A., Kurmanova E.N., Ferubko E.V., Martintchik I.A., Kolkhir V.K., Trumpe T.E., Zvezdina E.V.

Comparison studies of neurotropic activity of the nepeta cataria and nepeta grandiflora extractsAll-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants,
Grin str. 7, bild. 1, Moscow, 117216, Russia

Promising sources of biologically active substances (BAS) with neurotropic activity are representatives of the genus *Nepeta* L. – cat's cat (*Nepeta cataria* L.) and large-flowered cat's cat (*Nepeta grandiflora* Bieb.).

The aim of the work is to study the pharmacological activity of extracts and fractions of BAS Catnip and large-flowered Catnip with the use of specific enzyme Biotest systems in *in vitro* experiments and using biological models on laboratory animals.

Method. For a comparative assessment of the neurotropic activity of cat extracts (*Nepeta cataria* L.) and large-flowered (*Nepeta grandiflora* Bieb.) biological screening of samples with dopaminergic activity was performed using a tyrosine hydroxylase-specific enzyme Biotest system in *in vitro* experiments. The parameters of acute toxicity and anti-inflammatory activity of the extract were determined. When studying the acute toxicity of the extract using the Kerber method, white non-linear male mice in the number of 30 individuals were used. Extracts were administered to animals intragastrically in doses of 500, 1000, 1500 and 2000 mg/kg. We studied the effect of course (3-4 days) administration of selected extracts based on the results of screening on the Central nervous system and animal behavior at doses of 10 and 100 mg / kg on the models «raised cruciform labyrinth» and «chloral hydrate sleep». Comparison drug-motherwort extract tablets at a dose of 100 mg/kg.

Results. As a result of screening studies in *in vitro* experiments based on tyrosine hydroxylase, dopaminergic activity was detected in the cat's large-flowered dry extract and cat's dry cat extract. When administered once, the extracts did not lead to the death of animals, changes in the appearance and behavioral reactions of mice were not observed. According to the chemical toxicity classification according to GOST 12.1.007-76, extracts are low-toxic substances. In doses of 10 mg / kg and 100 mg / kg, these extracts have a significantly pronounced sedative effect, reduce nervous and emotional tension. The sedative effect is shown in improving sleep and increasing the duration of sleep.

Conclusions. Dopaminergic activity was detected in the cat's large-flowered dry extract and the cat's dry cat extract. Extracts of Catnip and large-flowered Catnip are low-toxic substances, have a pronounced sedative effect in experiments *in vivo*, reduce nervous and emotional tension. Extracts of Catnip and large-flowered Catnip are promising for further study.

Keywords: *Nepeta cataria* and *Nepeta grandiflora* extracts, specific *in vitro* enzyme biotest systems *in vitro*, neurotropic activity, antianxiety effect, sleep duration, the latent period of sleep

For citation: Lupanova I.A., Kurmanova E.N., Ferubko E.V., Martintchik I.A., Kolkhir V.K., Trumpe T.E., Zvezdina E.V. Comparison studies of neurotropic activity of the nepeta cataria and nepeta grandiflora extracts. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal). 2020; 64(4): 95-100. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.04.95-100

For correspondence: Lupanova I.A., Ph.D. (Biol.), Head of the Center of Medicine, All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow), e-mail: iriss86@mail.ru

Contribution: concept and design of research – Ferubko E.V., Lupanova I.A., Kolkhir V.K., Trumpe T.E.; material collection and processing – Lupanova I.A., Kurmanova E.N., Martynchik I.A., Zvezdina E.V.; statistical processing – Lupanova I.A., Kurmanova E.N.; text writing – Lupanova I.A., Kurmanova E.N.; editing – Ferubko E.V.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors:Ferubko E.V., <https://orcid.org/0000-0003-1949-2597>Lupanova I.A., <https://orcid.org/0000-0001-8183-2877>

Received 08.06.2020

Accepted 16.10.2020

Published 26.11.2020

Введение

Профилактика стресса и стресс-индуцированных процессов является важной задачей современной медицины. В настоящее время для профилактики и лечения стресса используются психотропные препараты различных фармакологических групп: адаптогены, седативные средства, анксиолитики (транквилизаторы), антидепрессанты и нейролептики [1, 2].

По данным ВОЗ до 80% населения планеты предпочитают лечиться лекарственными средствами природного растительного происхождения, в связи с чем представляет интерес поиск лекарственных растений, снижающих нервно-эмоциональное напряжение, обладающих низкой токсичностью и не уступающих по выраженности фармакологического эффекта современными препаратами.

менным синтетическим препаратам. Перспективными источниками биологически активных веществ (БАВ), обладающих нейротропной активностью, являются представители рода *Nepeta* L. – котовник кошачий (*Nepeta cataria* L.) и котовник крупноцветковый (*Nepeta grandiflora* Vieb.). Известно, что непетолактоны, содержащиеся в эфирном масле из надземной части этих растений, обладают анксиолитической и седативной активностью [3].

Цель исследования – изучение фармакологической активности экстрактов и фракций БАВ котовника кошачьего и котовника крупноцветкового с применением специфических ферментных биотест-систем в условиях опытов *in vitro* и с использованием биологических моделей на лабораторных животных для создания новых эффективных лекарственных растительных препаратов.

Методика

Объекты исследования: сухие очищенные экстракты котовника кошачьего (СЭКК) и котовника крупноцветкового (СЭККр), бутанольные фракции котовника кошачьего (БФКК) и котовника крупноцветкового (БФККр), полученные сотрудниками Центра химии и фармацевтической технологии ФГБНУ ВИЛАР. Препаратом сравнения выбран пустырника экстракт (ЗАО «ВИФИТЕХ»).

Скрининг дофаминергической активности объектов исследования проводили с использованием специфической тирозингидроксилазной (ТГ) биотест-системы *in vitro*. L-тирозин, 3-окси-6-метил-2-этил-пиридина гидрохлорид, 6,7-диметил-5,6,7,8-тетрагидроптерин – реактивы фирмы «Merck KGaA» (Германия). Тирозингидроксилазу получали из гомогената лейкоцитов крови кроликов «Шиншилла», содержащихся в стандартных условиях вивария ФГБНУ ВИЛАР.

Прямой спектрофотометрический метод определения скорости ТГ реакции основан на измерении прироста поглощения для 335 нм [4]. Для сравнительной оценки непосредственного действия образцов на скорость ТГ реакции использовали данные скоростей реакций, полученные при оптимальных концентрациях изучаемых веществ (3,3 и 6,6 мкг/мл).

Фармакологические исследования выполнялись согласно Правилам лабораторной практики в Российской Федерации (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 199н от 01.04.2016, Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (2012 г.) и

в соответствии с Федеральными законами от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ (ред. от 28.11.2018 г.) «Об обращении лекарственных средств». Исследования одобрены биоэтической комиссией ФГБНУ ВИЛАР (протоколы № 19, № 24 от 07.10.2019 г. и от 20.01.20 г.).

Определение параметров острой токсичности проводили по методу Кербера [5]. В эксперименте использованы белые нелинейные мыши в количестве 54 особи обоего пола, массой 20–22 г, в группах по 6 животных (8 опытных групп и 1 контрольная). Экстракты вводили животным внутрижелудочно в дозах 200 мг/кг, 500 мг/кг, 1000 мг/кг, 1500 мг/кг и 2000 мг/кг. Экстракт котовника кошачьего и экстракт котовника крупноцветкового растворяли в воде очищенной. Контрольной группе животных вводили внутрижелудочно воду очищенную в эквивалентном объеме. Длительность наблюдения за лабораторными животными составила 14 сут. В ходе эксперимента проведено наблюдение за поведением мышей, внешним видом, двигательной активностью, реакцией на внешние раздражители.

Изучение влияния курсового (3–4 сут) введения экстрактов котовника кошачьего и котовника крупноцветкового на моделях «приподнятый крестообразный лабиринт» и «хлоралгидратный сон» [6] проводили на белых нелинейных мышях массой 18,0–22,0 г в количестве 48 особей.

Животные были разделены на 6 групп по 8 особей: 1-я группа – контрольные животные, 2-я и 3-я – животные, которые получали экстракт котовника кошачьего 10 мг/кг и 100 мг/кг соответственно, в 4-й и 5-й группах животные получали экстракт котовника крупноцветкового 10 и 100 мг/кг соответственно. Животные, которые получали препарат сравнения в дозе 100 мг/кг – 6-я группа. Экстракт котовника кошачьего и экстракт котовника крупноцветкового растворяли в воде очищенной. Экстракт пустырника суспендировали в 1% крахмальной взвеси. Контрольной группе животных вводили внутрижелудочно воду очищенную. На 3-и сут эксперимента через 30 мин после введения препаратов было изучено влияние экстракта котовника кошачьего и экстракта котовника крупноцветкового на поведение мышей в условиях модели «крестообразного приподнятого лабиринта» с открытыми и замкнутыми коридорами. Эксперимент проводили по общепринятой методике: животных помещали в центр лабиринта и в течение 3 мин наблюдали за их передвижениями. Анксиолитический эффект подтверждался более длительным пребыванием животных на открытой доске лабиринта, по сравнению с контролем.

На 4-е сут эксперимента через 30 мин после введения препаратов и 1% крахмального клейстера было изучено снотворное действие экстракта котовника кошачьего и экстракта котовника крупноцветкового с использованием хлоралгидрата в качестве снотворного анализатора. Хлоралгидрат в дозе 350 мг/кг вводили мышам после внутривенного введения исследуемых экстрактов. Время засыпания отмечено по боковому положению животных. Время пробуждения отмечено по принятию животными обычной позы при открытых глазах и груминге. Период наблюдения продолжительности сна – 4 ч.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ статистического анализа Statistica 10,0 (StatSoft, США). Для оценки значимости отличий между выборками с распределением, приближающимся к нормальному, использовался *t*-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости *p* при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Данные представлены в виде $M \pm m$ [7].

Работа выполнена в соответствии с планом НИР, шифр 0576-2019-0009 «Проведение доклинических исследований отдельных фракций, субстанций и лекар-

ственных препаратов из лекарственного растительного сырья».

Результаты и обсуждение

Для скрининга БАВ из лекарственного растительного сырья целесообразно применение специфических ферментных биотест-систем в условиях опытов *in vitro*. Тирозингидроксилазный тест *in vitro* [7] позволяет специфически выявлять вещества, обладающие непосредственным средством к дофаминэргической нейромедиаторной системе. Это обусловлено тем, что в тирозингидроксилазе и дофаминовых рецепторах имеются одинаковые места «узнавания», обеспечивающие избирательное связывание со специфическими лигандами. Поэтому тирозингидроксилаза может использоваться в качестве модели «узнающих» сайтов дофаминовых рецепторов для выявления БАВ с указанной активностью. Используемая в данной работе ферментная биотест-система входит в состав Уникальной научной установки ФГБНУ ВИЛАР «Биологические коллекции специфических ферментных биотест-систем *in vitro* (БК-СФБТС)».

Результаты определения прямого влияния образцов на скорость ТГ и реакций *in vitro* представлены в **таблице 1**. Для удобства оценки влияния веществ на активность ферментов в условиях опытов *in vitro* результаты представлены в процентах от контроля.

Из результатов, представленных в **табл 1**, следует, что образец бутанольной фракции котовника кошачьего не оказывал значимого действия на активность тирозингидроксилазы, что может быть связано с высоким содержанием спирта в образце. Остальные образцы в концентрациях 3,3 и 6,6 мкг/мл оказывали непосредственное статистически значимое угнетающее действие на активность ТГ реакции, сравнимое с действием экстракта пустырника. Так как ТГ является частью дофаминовой нейромедиаторной системы, средство БАВ, содержащихся в исследуемых экстрактах котовников и пустырника к этому ферменту, указывает на существенную роль дофаминовой нейромедиаторной системы в молекулярном механизме действия этих соединений. Сильнее всего ингибировали скорость ТГ реакции экстракт пустырника в обеих концентрациях и котовника кошачьего экстракт сухой в концентрации 6,6 мкг/мл, что свидетельствует об их дофаминергических свойствах.

При изучении острой токсичности экстракты котовника кошачьего и котовника крупноцветкового гибели животных во всех группах не вызвали, изменение внешнего вида и поведенческих реакций мышей не наблюдалось. Так как гибели животных в течение всего

Таблица 1

Влияние объектов исследования в сравнении с дофамином на скорость тирозингидроксилазной реакции *in vitro*

Объект исследования / концентрации		Тирозингидроксилазная СФБТС	
		мкмоль/мин на мг белка	%
Контроль	-	11,9±0,49	100
СЭКК	3,3 мкг/мл	9,5±0,50*	80
	6,6 мкг/мл	7,7±0,40*	65
БФКК	3,3 мкг/мл	12,3±0,55	103
	6,6 мкг/мл	12,2±0,65	103
СЭККр	3,3 мкг/мл	8,3±0,47*	70
	6,6 мкг/мл	9,5±0,45*	80
БФККр	3,3 мкг/мл	9,5±0,43*	80
	6,6 мкг/мл	9,4±0,45*	79
Пустырник	3,3 мкг/мл	7,1±0,34*	60
	6,6 мкг/мл	7,0±0,33*	59

Примечание. * – статистическая значимость отличий от контроля при $p < 0,05$. СЭКК и СЭККр – сухие экстракты котовника кошачьего и котовника крупноцветкового соответственно. БФКК и БФККр – бутанольные фракции котовника кошачьего и котовника крупноцветкового. ТГ СФБТС – тирозингидроксилазная специфическая ферментная биотест-система

периода наблюдения отмечено не было, не удалось установить LD_{50} исследуемых экстрактов. Таким образом, по результатам изучения острой токсичности очищенный экстракт котовника кошачьего и сухой очищенный экстракт котовника крупноцветкового относятся к малотоксичным веществам, в соответствии с классификацией токсичности химических веществ по ГОСТу 12.1.007-76 [8].

Для данных образцов мы изучали влияние курсового (3-4) введения экстракта котовника кошачьего и котовника крупноцветкового на моделях «приподнятый крестообразный лабиринт» и «хлоралгидратный сон» у мышей.

Результаты экспериментов на моделях «приподнятый крестообразный лабиринт» и «хлоралгидратный сон» представлены в **таблицах 2 и 3**.

По результатам проведенного эксперимента установлено, что изучаемые экстракты котовника кошачьего (10 мг/кг и 100 мг/кг) и котовника крупноцветкового (10 мг/кг и 100 мг/кг) удлиняют время пребывания животных на открытой доске по сравнению с контролем в 1,62 и 2 раза и в 1,8 раза соответственно, проявляя, таким образом, статистически значимо выраженный противотревожный эффект (**табл. 2**).

Препарат сравнения экстракт пустырника (100 мг/кг) удлиняет время пребывания животных на открытой доске в 2,3 раза (**табл. 2**).

Результаты экспериментов по оценке влияния исследуемых растительных препаратов на параметры сна показали (**табл. 3**), что изучаемые экстракты котовника кошачьего и котовника крупноцветкового в исследуемых дозах вызывают выраженное сокращение латентного периода сна, облегчают засыпание (в 2,3 и 2,15 и 2,26 и 2,7 раза соответственно) и существенно увеличивают продолжительность сна (на 27 %, 17% и 26,7%, 24,3% соответственно) по сравнению с контролем.

Таким образом, оба вида исследуемых экстрактов обнаруживают, аналогично пустырнику, статистически значимо выраженное седативное и противотревожное действие.

Итак, в результате первичного биологического скрининга с применением тирозингидроксилазной специфической ферментной биотест-системы в условиях опытов *in vitro* было установлено, что наибольшей нейромедиаторной активностью обладали сухие очищенные экстракты котовника кошачьего и котовника крупноцветкового по сравнению с бутанольными фракциями указанного растительного сырья. При дальнейшем изучении данных экстрактов с помощью фармакологических методов на животных было доказано их седативное и противотревожное действие. Сухие очищенные экстракты котовника кошачьего и котовника крупноцветкового малотоксичны и перспективны для дальнейшего изучения и создания на их основе современных растительных лекарственных препаратов, снижающих нервно-эмоциональное напряжение.

Таблица 2

Изучение влияния котовника крупноцветкового и котовника кошачьего на поведение мышей на модели «крестообразный приподнятый лабиринт»

Вариант опыта <i>n</i> = 8	Время на открытой доске, секунды
Контроль	17,5±2,36
СЭККр 10 мг/кг	31,6±1,29*
СЭККр 100 мг/кг	31,3±2,18*
СЭКК 10 мг/кг	28,4±4,02
СЭКК 100 мг/кг	36,5±3,98*
Пустырник 100 мг/кг	40,0±1,30*

Примечание. * - отличия от контроля значимы, $p < 0,05$.

Таблица 3

Влияние котовника крупноцветкового и котовника кошачьего на параметры сна, вызванного хлоралгидратом

Вариант опыта, <i>n</i> =8	Время латентного периода (мин)	Время сна (мин)
Контроль	5,4±2,5	112,7±28,19
СЭКК 10 мг/кг	2,3±0,05*	143,0±2,07*
СЭКК 100 мг/кг	2,5±0,03*	132,0±16,20*
СЭККр 10 мг/кг	2,4±0,08*	142,8±1,06*
СЭККр 100 мг/кг	1,9±0,04*	140,1±3,79*
Пустырник 100 мг/кг	2,1±0,07*	145,0±12,51*

Примечание. * – отличия от контроля статистически значимы при $p < 0,05$.

Выводы

В результате проведенных скрининговых исследований в условиях опытов *in vitro* на основе тирозингидроксилазы была выявлена дофаминергическая активность у котовника крупноцветкового экстракта сухого и котовника кошачьего экстракта сухого. Эффект данных образцов был сопоставим с препаратом сравнения.

В результате проведенных фармакологических исследований в условиях опытов *in vivo* на лабораторных животных установлено, что экстракты котовника кошачьего и котовника крупноцветкового оказывают статистически значимо выраженное седативное и противотревожное действие

Экстракты котовника кошачьего и котовника крупноцветкового по результатам проведенных исследований перспективны для создания новых эффективных лекарственных растительных препаратов.

Литература

1. Аляутдин, Р.Н. *Фармакология*. Москва; ГЭО-ТАР. МЕДИА. 2008.
2. Аляутдин, Р.Н. М.Д. Гусейнов, И.Н. Зильфикаров, Б.К. Романов Стресс-протекторная фитотерапия. *Биомедицина*. 2011; 3: 115-9.
3. Aydin, S. R. Beis, Y. Ozturk, K.H. Baser Nepetalactone: a new opioid analgesic from *Nepeta caesarea* Boiss. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1998; 50: 813-817.
4. Минеева-Вялых, М.Ф. Метод прямого спектрофотометрического определения скорости тирозингидроксилазной реакции. *Вопросы медицинской химии*. 1976; 22 (2): 274-9.
5. Беленький, М.Л. *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*. Ленинград: Медгиз. 1963.

Сведения об авторах:

Лупанова Ирина Александровна, канд. биол. наук, руководитель Центра медицины ФГБНУ «Всероссийский НИИ лекарственных и ароматических растений», e-mail: iriss86@mail.ru;

Курманова Елена Николаевна, науч. сотр. отдела экспериментальной и клинической фармакологии Центра медицины ФГБНУ «Всероссийский НИИ лекарственных и ароматических растений», e-mail: kurmanova1968@yandex.ru;

Ферубко Екатерина Владимировна, канд. мед. наук, зав. отделом экспериментальной и клинической фармакологии Центра медицины ФГБНУ «Всероссийский НИИ лекарственных и ароматических растений», e-mail: eferubko@yandex.ru;

Мартыничик Ирина Александровна, ст. науч. сотр. отдела экспериментальной и клинической фармакологии Центра медицины ФГБНУ «Всероссийский НИИ лекарственных и ароматических растений»; e-mail: irina-martynchik@mail.ru;

Колхир Владимир Карлович, доктор мед. наук, гл. науч. сотр. отдела экспериментальной и клинической фармакологии Центра медицины ФГБНУ «Всероссийский НИИ лекарственных и ароматических растений», e-mail: novosed@yandex.ru;

Трумпе Татьяна Евгеньевна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр.к отдела экспериментальной и клинической фармакологии Центра медицины ФГБНУ «Всероссийский НИИ лекарственных и ароматических растений», e-mail: trumpe@list.ru;

Звездина Екатерина Владимировна, ст. науч. сотр. отдела фитохимии и стандартизации ФГБНУ «Всероссийский НИИ лекарственных и ароматических растений», e-mail: vilarnii.sheychenko@mail.ru

6. Миронов А.Н. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Часть первая. Москва; Гриф и К: 2012.
7. Боровиков В.П. *Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA*. Москва; Горячая линия. Телеком. 2014.
8. Березовская И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения. *Химико-фармацевтический журнал*. 2003; 37(3): 32-4.

References

1. Alyautdin R.N. *Pharmacology*. [Pharmakologiya]. Moscow: GEO-TAR. MEDIA: 2008. (in Russian)
2. Alyautdin R.N., Guseidov M.N., Zilfikarov I.N., Romanov B.K. Stress-protective herbal medicine. *Biomeditsina*. 2011; 3: 115-9. (in Russian)
3. Aydin, S.R. Beis, Y. Ozturk, K.H. Baser Nepetalactone: a new opioid analgesic from *Nepeta caesarea* Boiss. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1998; 50: 813-7.
4. Mineeva-Vyalich M.F. Method for tyrosine hydroxylase reaction rate direct spectrophotometric determination. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii*. 1976; 22 (2): 274-9. (in Russian)
5. Belenkiy M.L. *Quantitative assessment elements for the pharmacological effect*. [Elementy kolichestvennoy otsenki farmakologicheskogo effekta]. Leningrad; Medgiz. 1963. (in Russian)
6. Mironov A.N. *Guidelines for nonclinical studies of drugs. Part one*. [Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств]. Moscow; Grif I K. 2012. (in Russian)
7. Bоровиков V.P. *A popular introduction to modern data analysis in STATISTICA*. [Popularnoe vvedenie v sovremennyy analiz dannykh v sisteme STATISTICA]. Moscow; Goryatchaya liniya. Telekom. 2014. (in Russian)
8. Berezovskaya I.V. Classification of chemicals by parameters of acute toxicity with parenteral routes of administration *Khimiko-farmatsevticheskij zhurnal*. 2003; 37(3): 32-4. (in Russian)