

УДК 591.1:57.804

DOI 10.29039/2413-1725-2025-11-2-247-264

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАКТА КОРНЕЙ *SCUTELLARIA BAICALENSIS* НА ПРОСТРАНСТВЕННУЮ «РЕФЕРЕНС» ПАМЯТЬ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ «СОЦИАЛЬНОГО» СТРЕССА

Уранова В. В.¹, Ломтева Н. А.²

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава
России, Астрахань, Россия

²ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет им. В. Н. Татищева»,
Астрахань, Россия
E-mail: fibi_cool@list.ru

Данное исследование посвящено анализу влияния экстракта корней *Scutellaria baicalensis* (SB) на пространственную «референс» память самцов нелинейных белых крыс при воздействии факторов «социального» стресса, что является важным аспектом в области изучения нейробиологии и психофармакологии. Анализ результатов показал, что животные, получавшие экстракт, значительно превосходили по преодолению экспериментальных препятствий, выполнение которых предполагало задействование рефлекторных возможностей, сформированных при участии пространственной памяти, по сравнению с контрольной группой, что подтверждено ускорением нахождения платформы в тесте Морриса и снижением количества животных, посетивших «аверсивный» отсек в тесте условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ). Полученные данные свидетельствуют о проявлении нейропротекторной активности при введении экстракта корней SB; его способности устранять негативные последствия, вызванные факторами «социального» стресса.

Ключевые слова: «социальный» стресс, *Scutellaria baicalensis*, «референс» память, условный рефлекс пассивного избегания, нейропротективное действие.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день изучение влияния факторов «социального» стресса на человека является актуальным и одним из важных направлений исследования в физиологии и медицине [1–3]. В условиях современного общества, где социальные взаимодействия составляют основу его существования, понимание причин и последствий «социального» стресса позволит продуктивно вести поиск средств, действие которых направлено на устранение негативных последствий воздействия стрессовых факторов и, как следствие, обеспечить нормальное состояние как физического, так и психического здоровья. Установлено, что рост степени воздействия факторов, вызывающих стресс, находится во взаимосвязи с экономическими кризисами, политической нестабильностью, быстрыми изменениями в образе жизни, последствиями пандемии и другими социальными обстоятельствами [4, 5].

Исследования показывают, что хронический стресс может способствовать развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы, диабета, аллергии и др. Установление взаимосвязи между стрессовым фактором и протеканием биохимического процесса, запускаемого им, позволит вести направленную разработку средств, способных подавлять его воздействие на организм человека [6–8]. Известно, что факторы «социального» стресса вызывают активацию симпатической нервной системы по принципу «бей или беги» («Fight or Run»). Активация симпатической нервной системы, экспрессирующей выработку адреналина и норадреналина надпочечниками в кровоток, что приводит к увеличению частоты сердечных сокращений, повышению артериального давления и способствует обеспечению органов и мышц кровью, увеличению степени поступления кислорода в легкие и, как следствие, повышению мышечного тонуса. Рефлекторное подавление некоторых периферических функций, например, пищеварения, позволяет организму сформировать ответную реакцию на неблагоприятное воздействие [9, 10].

Установлено, что «социальный» стресс влияет на функционирование иммунной системы, что обусловлено активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН-оси), вследствие экспрессии кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), который стимулирует гипофиз высвобождать адренкортикотропный гормон (АКТГ), активирующий надпочечники на выработку кортизола – гормона стресса [8, 11]. Показано, что кортизол, выполняя важную роль в адаптации организма к стрессу, оказывает угнетающее действие на иммунную систему. Установлено, что высокий уровень кортизола снижает активность лимфоцитов, уменьшая устойчивость организма к инфекционным процессам. Описано подавление выработки цитокинов – сигнальных молекул, обеспечивающих взаимодействие между клетками иммунной системы, под воздействием кортизола. Описано нарушение регуляции воспалительных процессов под воздействием факторов «социального» стресса [12]. Исследования показывают, что длительные стрессовые воздействия способствуют активации воспалительных реакций в организме, которые создают риск развития таких хронических заболеваний, как диабета, онкологических и сердечно-сосудистых патологий. Обосновано иницирование процессов формирования памяти как результата увеличения синаптической пластичности и укрепления связей между нейронами вследствие взаимодействия кортизола с рецепторами в гиппокампе, являющегося критически важной областью головного мозга, ответственной за возникновение и извлечение воспоминаний [13]. Данные литературных источников свидетельствуют о том, что при хроническом повышении уровня кортизола при длительном «социальном» стрессе происходит подавление нейрогенеза, наблюдается уменьшение объема гиппокампа, что вызывает дегенерацию нервной ткани, повреждение ДНК и потенциальное активирование программированного клеточного апоптоза, что приводит к снижению способности концентрироваться и извлекать информацию из памяти. Зафиксировано, что увеличение уровня кортизола снижает эффективность серотонинергической передачи сигналов между нейронами, тем самым снижая способность к обучению и запоминанию [14, 15]. Изменения, происходящие в

серотониновой системе при стрессе, могут проявляться в нарушениях памяти различной степени тяжести – от лёгкой забывчивости до серьезных проблем с воспроизведением и хранением информации. Результаты исследований демонстрируют сокращение числа и функциональности серотониновых рецепторов в ключевых областях мозга (гиппокамп, префронтальная кора), отвечающих за консолидацию памяти, в условиях хронического стресса [16]. Описаны изменения в экспрессии генов, ответственных за синтез, транспорт и разрушение серотонина, под влиянием факторов, вызывающих «социальный» стресс, что приводит к дисбалансу в серотониновой системе и, как следствие, к снижению когнитивных функций. В ходе долговременных потенциаций (Long-term potentiation, LTP) и депотенциаций (LTD, Long-term Depotentiation), как механизмов регулирования работы синапсов [17].

Изучены стресс-индуцированные изменения в пластичности нейронов, проявляющиеся в модуляции функции ионотропного глутаматного рецептора (iGluR), селективно связывающего N-метил-D-аспартат (NMDA) и α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовую кислоту (AMPA), участвующих в синаптической проводимости и определяющих гибкость нейронных связей. Дисбаланс в последних может привести к нарушению целостности нейронной сети и способствовать когнитивным дефицитам [18].

Данные литературы свидетельствуют, что не всегда стрессовые факторы неблагоприятно воздействуют на организм. Описано повышение когнитивной гибкости в случае повышенной функциональности системы саморегуляции организма. Таким образом, механизм воздействия факторов «социального» стресса отличается комплексным влиянием, как на физиологические, так и психические функции организма. Управление состоянием «социального» стресса требует разработки грамотного подхода, предполагающего реализацию эффективной терапевтической стратегии, развитие навыков саморегуляции, поиска социальной поддержки и активности в социальной среде [19].

Известно, что растения с глубокой древности применялись для лечения различных заболеваний. Установлено, что они являются ценным источником разнообразных химических соединений, многие из которых обладают уникальными свойствами. Изучение биологической активности лекарственного растительного сырья может привести к открытию новых веществ, которые могут быть использованы для разработки лекарственных препаратов, проявляющих широкий спектр фармакологической активности. Исследование и верификация свойств растительного сырья является начальным этапом их поиска [20, 21].

Отмечается, что многие современные лекарства, представленные на фармацевтическом рынке, имеют растительное происхождение или содержат БАВ, полученные из них. Наибольший интерес представляют растения, содержащие алкалоиды, флавоноиды, терпены, которые могут быть эффективны при лечении различных инфекционных, воспалительных процессов, а также онкологических и других заболеваний. Показано, что соединения растительного происхождения по сравнению с веществами синтетической природы, характеризуются меньшей токсичностью и низкой степенью побочных эффектов, что делает их

перспективными при разработке новых лекарств, отличающихся безопасностью при применении. Исследование растительного сырья создает новые возможности для открытия новых производных, отличающихся выраженной биологической активностью и низкой степенью токсичности [22, 23].

Известно, что растения рода Шлемник (*Scutellaria*), как источник БАВ, являются одним из наиболее перспективных объектов для изучения. Растения рода *Scutellaria* с древних времен используются в народной медицине для лечения широкого спектра заболеваний [24]. Показано, что род *Scutellaria* включает множество видов представителей, в состав которых входят вещества с уникальными свойствами, которые могут быть использованы для создания лекарственных средств. Описано применение Шлемника байкальского (*Scutellaria Baicalensis* – *SB*) при лечении воспалительных и инфекционных процессов [25].

Установлено, что химический состав растений рода *Scutellaria* включает флавоноиды, алкалоиды, терпеноиды и другие БАВ. Результаты исследований свидетельствуют о противовоспалительном, противоопухолевом и нейропротекторном эффектах экстрактов *SB*, что делает их перспективными кандидатами для разработки лекарственных препаратов, которые могут быть применены при лечении различных патологических процессов. Изучена антиоксидантная и нейропротекторная активность байкалина, выделенного из Шлемника байкальского. Установлена возможность использования Шлемника байкальского в составе комплексной терапии, а также для профилактики различных заболеваний. На сегодняшний день ведется активная работа по изучению экстрактов *SB* на предмет их противовирусной активности, что особенно актуально в условиях современной эпидемиологической обстановки [26].

Имеющиеся в литературе сведения о разнообразии фитохимического состава *SB* и отсутствие сведений о влиянии их на пространственную «референс» память, мотивировали авторов на рассмотрение его в качестве объекта изучения, имеющего потенциальную возможность положительного воздействия на когнитивные функции в условиях «социального» стресса. Известно, что «референсная» память (долговременная память) обуславливает способность сохранять информацию о пространственных отношениях и расположениях объектов в окружающей среде на протяжении длительного времени. Долговременная память, продемонстрированная в тестах Морриса и условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ), является важной для понимания работы мозга, механизмов формирования памяти и обучения. Изучение «референсной» памяти в данных тестах позволяет исследователям оценить влияние на её формирование различных факторов, таких как: повреждение отделов мозга, генетические особенности их строения и функционирования, возраст, действие фармакологически активных веществ. Тесты Морриса и УРПИ специфичны для оценки когнитивных функций и памяти у млекопитающих, что делает их незаменимым инструментом для исследования воздействия различных БАВ [27, 28].

Таким образом, целью данной работы явилось изучение влияния экстракта корней *SB* на пространственную «референс» память в условиях «социального» стресса с применением тестов Морриса и УРПИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Корни четырехлетнего *SB*, полученные методом культивирования на территории Астраханской области, стали объектом исследования. Заготовку, сушку и хранение изучаемого растительного сырья осуществляли согласно требованиям ГФ XV. Изготовление экстракта проводили методом мацерации с применением 70 % спирта этилового с последующим выдерживанием в течение 2 суток при температуре 8–10 °С для осаждения балластных веществ, которые отделяли фильтрованием для получения прозрачной жидкости. После получали густой экстракт путем удаления спирта этилового с помощью ротационного испарителя (Hei-VAP Core HL, Германия) под вакуумом при температуре не выше 60 °С.

Работа была проведена на 160 самцах нелинейных белых крыс в возрасте 5–6 месяцев массой $276,5 \pm 32,05$ г. Выполнение каждого теста предполагало использование 80 особей, так как животные в каждом из них находились продолжительное время. Эксперимент включал в себя два этапа: изучение поведенческих реакций в условиях нормы и при моделировании «социального» стресса. Оценку влияния экстракта корней *SB* на пространственную «референс» память выполняли на животных шести сформированных группах: контрольной (группа I, $n=20$); животных, которым вводили экстракт *SB* (группа II, $n=20$); особей агрессоров ($n=10$) и жертв ($n=10$), подвергавшихся воздействию межсамцовых конфронтаций (группы III–IV, $n=10$); крыс с доминантным ($n=10$) и субмиссивным ($n=10$) типами поведения, получавших *SB* в условиях «социального» стресса (группы V–VI).

Введение воды для инъекций и экстракта (100 мг/кг/сут) осуществляли однократно в сутки внутривентрикулярно на протяжении 14 дней. Моделирование «социального» стресса проводили путем установления межсамцовых конфронтаций в условиях парного сенсорного контакта при ежедневном его воспроизведении на протяжении 21 дня. Оценку влияния экстракта корней *SB* на пространственную «референс» память выполняли с применением поведенческих тестов – водный лабиринт Морриса и УРПИ.

Реализация теста Морриса предполагала использование круглого бассейна, заполненного окрашенной в белый цвет водой. Методическое испытание данного экспериментального воздействия основано на поиске лабораторным животным скрытой платформы. Первый этап исследования проводился в течение 4 суток. Первые 24 часа соответствовали нулевому «холостому» дню в плане экспериментальной работы, в который проводили пробное тестирование животных, заключающееся в приучении животных к бассейну на протяжении 180 с при отсутствии платформы. Обучение с фиксированием платформы в одном месте предусматривало ежедневное осуществление 4 попыток. После истечения 24 ч определяли латентные периоды (с) до обнаружения животным платформы.

Тест УРПИ осуществляли на стандартной установке, которая представляла собой камеру, разделенную на два равных по площади отсека (темного и светлого). Первый был оснащен электропроводящим полом. Животных каждой группы последовательно помещали в светлую камеру хвостом к входу в темный отсек. Далее регистрировали количество животных, посетивших «авersive» отсек

установки. Время проведения теста составляло 180 секунд, при истечении которого животное, не побывавшее в нём, причисляли к группе особей, не посетивших темный отсек. Согласно методике проведения испытания, на этапе обучения животным, посетившим темный отсек камеры, наносили болевое раздражение электрическим током. Оценку процесса сохранения памятного следа и выработки УРПИ воспроизводили через 24 часа, на 5 и 10 сутки после этапа обучения. Данный этап, на выполнение которого отводилось 180 с, не предполагал получение животными болевых ударов. Испытание сводилось к установлению процента животных, поведение которых свидетельствовало о сохранении «памятного следа» [28].

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием пакета «Statistica 10», определяя нормальность распределения данных, медиану, межквартильный размах и достоверность различий показателей в группах. Установление нормальности распределения значений проводили, используя тест Шапиро-Уилка, результаты которого позволили сделать вывод о том, что полученные в ходе эксперимента значения не подчиняются закону нормального распределения. Поэтому различия в латентных периодах до обнаружения платформы в тесте водный лабиринт Морриса в группах оценивали с помощью непараметрического анализа сравнения совокупностей по количественным признакам критерия Манна-Уитни, которые признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. Отличие в процентном изменении животных с выработанным УРПИ считались при $p < 0,05$ по точному критерию Фишера (двусторонний).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные по истечении первых суток обучения свидетельствуют о том, что на первом этапе в группе животных, которые получали экстракт *SB*, наблюдалось снижение латентного периода до обнаружения платформы относительно контрольной группы в 1,6 раза ($p < 0,05$). Формирование «социального» стресса привело к резкому увеличению интервала времени до определения скрытой платформы у агрессоров и жертв контрольной группы сравнительно с той же группой в норме на 2,3 раза и 2,6 раза ($p < 0,01$). Зафиксировано, что у особей, которым вводили экстракт *SB*, сравнительно с животными контрольной группы, имеющими доминантный и субмиссивный типы поведения в условиях отсутствия патологического воздействия, наблюдалось снижение времени достижения платформы в 3,5 раза и 4,1 раза ($p < 0,01$). Анализ данных показал, что установление межсамцовых конфронтаций в группах животных, получавших экстракт *SB*, привело к снижению времени нахождения площадки относительно контрольной группы победителей и побежденных в 3,2 раза и 3,7 раза у агрессоров и в 3,3 раза и 3,8 раза ($p < 0,01$) у жертв. Полученные результаты представлены на рисунке 1.

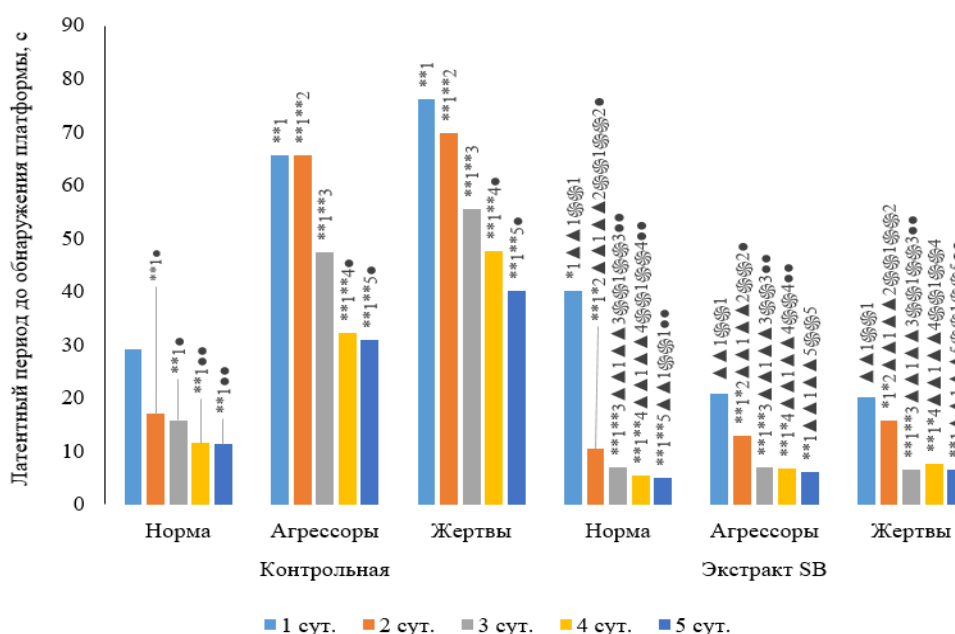


Рис. 1. Динамика изменения латентных периодов до нахождения скрытой платформы под действием экстракта SB в условиях «социального» стресса

Примечание: *1 – статистически значимые различия относительно контрольной группы первых суток в норме* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$; *2 – статистически значимые различия относительно контрольной группы вторых суток в норме* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$; *3 – статистически значимые различия относительно контрольной группы третьих суток в норме* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$; *4 – статистически значимые различия относительно контрольной группы четвертых суток в норме* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$; *5 – статистически значимые различия относительно контрольной группы пятых суток в норме* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$. ▲1 – статистически значимые различия относительно контрольной группы агрессоров первых суток в норме▲ – при $p < 0,05$, ▲▲ – при $p < 0,01$; ▲2 – статистически значимые различия относительно контрольной группы агрессоров вторых суток в норме▲ – при $p < 0,05$, ▲▲ – при $p < 0,01$; ▲3 – статистически значимые различия относительно контрольной группы агрессоров третьих суток в норме▲ – при $p < 0,05$, ▲▲ – при $p < 0,01$; ▲4 – статистически значимые различия относительно контрольной группы агрессоров четвертых суток в норме▲ – при $p < 0,05$, ▲▲ – при $p < 0,01$; ▲5 – статистически значимые различия относительно контрольной группы агрессоров пятых суток в норме▲ – при $p < 0,05$, ▲▲ – при $p < 0,01$. ☼1 – статистически значимые различия относительно контрольной группы жертв первых суток в норме☼ – при $p < 0,05$, ☼☼ – при $p < 0,01$; ☼2 – статистически значимые различия относительно контрольной группы жертв вторых суток в норме☼ – при $p < 0,05$, ☼☼ – при $p < 0,01$; ☼3 – статистически значимые различия относительно контрольной группы жертв третьих суток в норме☼ – при $p < 0,05$, ☼☼ – при $p < 0,01$; ☼4 – статистически значимые различия относительно контрольной группы жертв четвертых суток в норме☼ – при $p < 0,05$, ☼☼ – при $p < 0,01$; ☼5 – статистически значимые различия относительно контрольной группы жертв пятых суток в норме☼ – при $p < 0,05$, ☼☼ – при $p < 0,01$. ● – статистически значимые различия внутри группы ● – при $p < 0,05$, ●● – при $p < 0,01$.

Установлено, что на вторые сутки исследования, как и в первые, имело место снижение интервала времени по достижению платформы относительно контрольной группы в норме в 1,6 раза ($p < 0,05$) у особей, получавших экстракт *SB* при отсутствии стрессового воздействия. Условие формирования межсамцовых конфронтаций спровоцировало резкий рост времени до определения месторасположения скрытой площадки относительно этапа нормы в 3,1 раза для особей-доминантов и 4,1 раза ($p < 0,01$) у животных-жертв. Показано, что для особей, получавших экстракт *SB*, период времени обнаружения платформы как в норме, так и в условиях стресса относительно агрессоров и жертв контрольной группы характеризовался меньшим значением: в 5,1 раза и в 6,7 раза; в 4,1 раза и в 5,4 раза; в 3,4 раза и в 4,5 раза ($p < 0,01$).

Анализ полученных результатов на третьи сутки обучения показал сохранение статистически значимого уменьшения латентного периода до обнаружения платформы у группы, которой вводили экстракт *SB*, относительно особей контрольной группы, находившихся в условиях нормы, в 2,3 раза на первом этапе, в 2,3 раза у животных с доминантным типом поведения и в 2,4 раза ($p < 0,01$) для субмиссивного. Определено, что «социальный» стресс и на третьи сутки обучения оказывал негативное воздействие, выражающееся в увеличении интервала до определения месторасположения площадки, у особей контрольной группы сравнительно с той же группой на первом этапе исследования в 3,0 раза у агрессоров и 3,5 раза ($p < 0,01$) у жертв. Данные латентных периодов до обнаружения платформы свидетельствуют, что применение экстракта *SB* относительно контрольной группы агрессоров и жертв приводит к достоверному снижению показателей в 6,9 раза и в 8,0 раза на этапе нормы и для особей-доминантов; в 7,3 раза и в 8,5 раза ($p < 0,01$) у животных-жертв.

Оценка полученных значений времени достижения платформы показала значимые отличия между результатами, установленными для животных, которым вводили экстракт *SB*, и особей контрольной группы на первом этапе в четвертый день обучения. Установлено снижение изучаемого показателя в 2,1 раза ($p < 0,01$) в условиях нормы; в 1,7 раза ($p < 0,05$) у агрессоров; в 1,5 раза ($p < 0,05$) для жертв. Определено, что особи контрольной группы, подверженные «социальному» стрессу, находили местонахождение спасательной площадки через значительно более долгий период времени, что доказывало его увеличение в 2,8 раза у особей с доминантным типом поведения и 4,1 раза ($p < 0,01$) с субмиссивным. Особи групп, которые получали экстракт *SB*, как на этапе нормы, так и в условиях «социального» стресса демонстрировали высокую скорость определения скрытой платформы сравнительно с особями контрольной группы при моделировании патологического состояния, что проявлялось в снижении времени до достижения площадки в 6,0 раза и 8,8 раза; в 4,8 раза и 7,0 раза; в 4,3 раза и 6,3 раза ($p < 0,01$) соответственно.

Анализ результатов на пятые сутки эксперимента в условиях отсутствия попыток обучения показал, что на протяжении всего времени исследования для животных, подвергающихся действию экстракта *SB*, сохранилась тенденция к сокращению отрезка времени от их погружения в бассейн до обнаружения спасательной площадки. Установлено уменьшение изучаемого показателя в 2,3 раза

($p < 0,01$) сравнительно с особями контрольной группы на первом этапе. Наблюдение за особями в лабиринте Морриса показало, что, как и при испытаниях в течение предыдущих дней, стресс, вызванный формированием межсамцовых конфронтаций, привел к резкому росту латентного периода в 2,7 раза у агрессоров и в 3,5 раза ($p < 0,01$) для жертв. Установлено, что особи, получавшие экстракт *SB*, затрачивали меньший отрезок времени для обнаружения платформы как в норме, так и в условиях «социального» стресса относительно агрессоров и жертв контрольной группы в 6,3 раза и в 8,2 раза; в 5,2 раза и в 6,7 раза; в 4,8 раза и в 6,2 раза ($p < 0,01$).

Обнаружено, что крысы контрольной группы при отсутствии «социального» стресса показали склонность к достаточно быстрому обучению по определению спасательной площадки, которое отражалось в сокращении латентного периода до нахождения платформы сравнительно с первым днем обучения в 1,7 раза на вторые сутки, в 1,8 раза ($p < 0,05$) на третьи сутки; в 2,5 раза на четвертые сутки и 2,6 раза ($p < 0,01$) – на пятые. Особи, получавшие экстракт *SB*, демонстрировали более выраженную способность к определению места расположения скрытой платформы, что доказывает более динамичное уменьшение изучаемого показателя относительно первого дня обучения контрольной группы в 2,8 раза на вторые сутки, в 4,2 раза на третьи сутки, в 5,4 раза на четвертые сутки и 5,9 раза ($p < 0,01$) на пятые. Однако сравнительный анализ относительно первого дня обучения внутри группы экстракта свидетельствует о более медленном росте способности к обучению в 1,8 раза ($p < 0,05$) на вторые сутки, в 2,7 раза на третьи сутки, в 3,4 раза на четвертые сутки и 3,8 раза ($p < 0,01$) – на пятые. Оценка результатов исследования показала, что для особей-агрессоров контрольной группы характерны достоверно более высокие значения времени до нахождения платформы относительно нормы первого дня обучения в 1,8 раза и 1,6 ($p < 0,05$) раза на вторые и третьи сутки соответственно, тогда как на четвертые и пятые сутки результаты были соразмерны со значением сравниваемой величины. Анализ данных внутри контрольной группы, образованной животными с доминантным типом поведения, продемонстрировал статистически значимое снижение периода нахождения платформы только на четвертые и пятые сутки в 2,0 раза и 2,1 раза ($p < 0,01$) относительно первого дня обучения. Тестирование навыка запоминания расположения спасательной площадки позволило установить рост латентного времени, необходимого побежденным животным в сравнении с контрольной группой на этапе нормы первого дня в 2,4 раза ($p < 0,01$) на вторые сутки, в 1,9 раза на третьи сутки, в 1,6 раза ($p < 0,05$) на четвертые сутки. Результаты, полученные на пятые сутки, оказались соразмерны с сравниваемой величиной латентного периода.

Показано, что животные, получавшие экстракт *SB*, как на стадии нормы, так и в условиях «социального» стресса, обучались быстрее находить платформу, чем особи контрольной группы. Характерным явилось значимое уменьшение времени поиска, затрачиваемое ими, относительно животных контрольной группы, которые находились в отсутствии изначального формирования стрессового состояния, в 2,8 раза на вторые сутки, в 4,2 раза на третьи сутки, в 5,3 раза на четвертые сутки и 5,6 раза ($p < 0,01$) – на пятые. Данные латентных периодов свидетельствуют о том, что воспроизведение «социального» стресса у особей, которым вводили экстракт

SB, статистически значимо не влияет на скорость их обучения, что выражалось в снижении времени определения скрытой платформы относительно даже контрольной группы в условиях отсутствия «социального» стресса для агрессоров в 2,3 раза на вторые сутки, в 4,2 раза на третьи сутки, в 4,3 раза на четвертые сутки и в 4,9 раза ($p<0,01$) на пятые; а для жертв в 1,9 раза ($p<0,05$) на вторые сутки, в 4,5 раза на третьи сутки, в 3,8 раза на четвертые сутки и в 4,5 раза ($p<0,01$) – на пятые. Анализ значений латентных периодов до определения месторасположения спасательной площадки показал, что относительно животных-победителей и жертв контрольной группы все группы особей, которым вводили экстракт *SB*, проявляли лучшую краткосрочную и долговременную память, о чем свидетельствуют более низкие интервалы времени. Формирование «социального» стресса у особей, получавших экстракт *SB*, статистически значимо не влияло на процесс обучения и как результат определения скрытой площадки на что указывают снижение временных отрезков определения нахождения спасательной площадки относительно первого дня тренировки для агрессоров в 2,3 раза на вторые сутки, в 4,2 раза на третьи сутки, в 4,3 раза на четвертые сутки и в 4,9 раза на пятые; а для жертв в 3,1 раза на третьи сутки, в 2,7 раза на четвертые сутки и в 3,1 раза ($p<0,01$) на пятые (рис. 1).

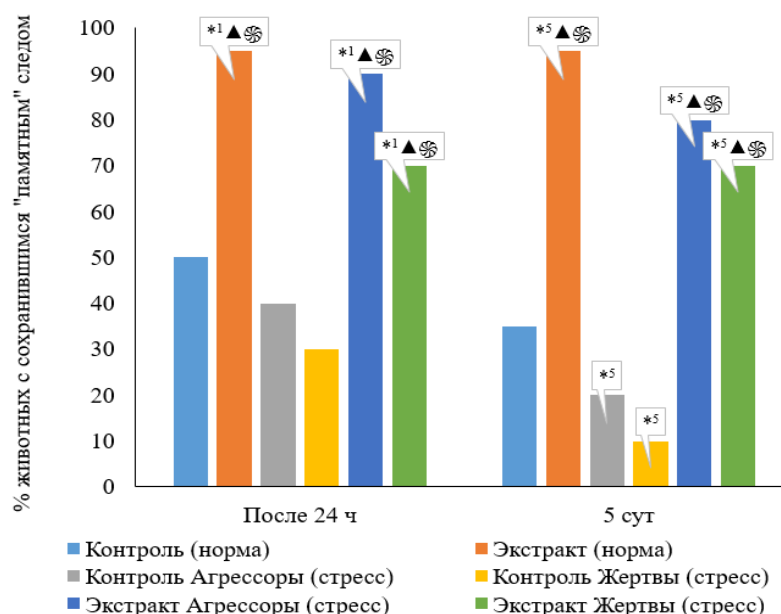


Рис. 2. Динамика изменения процента животных с выработанным УРПИ/

Примечание: *1 – статистически значимые различия относительно контрольной группы в норме после 24 часов проверки рефлекса *1 – при $p<0,05$; *5 – статистически значимые различия относительно контрольной группы в норме на 5 сутки проверки рефлекса *5 – при $p<0,05$; ▲ – статистически значимые различия относительно агрессоров контрольной группы ▲ – при $p<0,05$. ♀ – статистически значимые различия относительно агрессоров контрольной группы ♀ – при $p<0,05$.

Тест УРПИ позволил изучить динамику изменения процента животных с сохранившимся «памятным» следом. Установлено, что у животных, которым вводили экстракт *SB*, после 24 часов выработки рефлекса наблюдался статистически более высокий процент его сохранения в 1,9 раза на этапе нормы, в 1,8 раза у агрессоров и в 1,4 раза ($p < 0,05$) относительно контрольной группы в норме (рис. 2). Крысы контрольной группы имели тенденцию к снижению сохранности УРПИ в ситуации формирования межсамцовых конфронтаций. Сравнение с контрольной группой, в которую входили особи с доминантным типом поведения, показало установление более высокую способность запоминания паттерного воздействия электрического тока особями, получавшими *SB*, в 2,4 раза на этапе нормы, в 2,3 раза у агрессоров и 1,8 раза ($p < 0,05$) у жертв. Подобный анализ относительно жертв контрольной группы показал рост числа животных с сохранившимся рефлексом в 3,2 раза на этапе нормы, в 3,0 раза у агрессоров и 2,3 раза ($p < 0,05$) у жертв.

Определено, что на пятые сутки для контрольной группы животных на этапе нормы наблюдалась тенденция к снижению сохранности рефлекса, тогда как действие «социального» стресса провоцировало достоверное его уменьшение в 1,8 раза и в 3,5 раза ($p < 0,05$). Применение экстракта *SB* на пятые сутки способствовало росту животных, не зашедших в «аверсивный» отсек камеры, в 2,7 раза при отсутствии стресса, в 2,3 раза у агрессоров и в 2,0 раза ($p < 0,05$) у жертв. Сопоставление количеств животных с сохранившимся «памятным» следом, которым вводили экстракт *SB*, и особями контрольной группы агрессоров продемонстрировало более выраженное сохранение рефлекса. Показан рост животных с выработанным рефлексом в 4,8 раза ($p < 0,05$) на первом этапе, 4,0 раза для особей-победителей и 3,5 раза ($p < 0,05$) для животных-жертв. Подобное сравнение с контрольной группой жертв показало еще более значительное увеличение сохранения рефлекса в 9,5 раза на первом этапе, 8,0 раза для особей-победителей и 7,0 раза ($p < 0,05$) для животных-жертв.

Таким образом, в ходе исследования установлена тенденция роста времени до нахождения скрытой платформы и количества животных, посетивших «аверсивную» камеру установки УРПИ, у особей с субмиссивным типом поведения относительно агрессоров.

В ходе экспериментов, проводимых с использованием тестов Морриса и УРПИ, определено, что экстракт корней *SB* оказывает положительное влияние на когнитивные функции испытанных субъектов, находящихся в условиях «социального» стресса. Оценка результатов, полученных при испытаниях по методике теста Морриса, показала, что животные, получавшие экстракт *SB*, продемонстрировали значительно лучшие результаты в навигации по водному лабиринту. Анализ экспериментальных данных свидетельствует о восстановлении пространственной памяти и способности к обучению при возникновении патологического состояния вследствие формирования межсамцовых конфронтаций, что, вероятно, связано с тем, что флавоноидный комплекс экстракта снижает воздействие «социального» стресса на рецепторы ГТН-оси, которые управляют высвобождением кортиколиберина из гипоталамуса. Последний, в свою очередь, участвует в индуцировании секреции АКТГ гипофизом, что приводит к стимуляции

коры надпочечников и последующему высвобождению кортикостерона, играющего ключевую роль в ответе организма на стресс. Зафиксировано достоверное снижение концентрации кортикостерона в плазме самцов нелинейных белых крыс, подверженных действию экстракта *SB* в условиях парного сенсорного контакта, что выражалось в уменьшении выраженности стресс-индуцированных изменений, ограничивая гиперактивацию центральных стресс-реализующих систем, корректируя эндогенную антиоксидантную систему организма [30].

Показано, что в экспериментально созданных условиях «социального» стресса, который отрицательно сказывается на когнитивных процессах, экстракт проявил свои нейропротективные свойства, способствуя уменьшению уровня тревожности и стресса у экспериментальных животных, что, вероятно, обусловлено богатым флавоноидным составом полифенольных соединений. Флавоноиды, находящиеся в экстракте *SB*, могут участвовать в модулировании активности нейронов гипоталамуса через взаимодействие с гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) рецепторами, эндогенно усиливая ингибиторные сигналы, что предоставляет возможность снизить избыточную активность, вызванную «социальным» стрессом. Таким образом, комплекс флавоноидов способствует поддержанию баланса в нейроэндокринной регуляции, минимизируя риск перегрузки системы регуляции стресса и предотвращая развитие стресс-индуцированных патологий. В дополнении, установлено, что байкалин, как один из флавоноидов, изучаемого экстракта обладает антиоксидантными свойствами, что выражается в защите клеток гипоталамуса от оксидативного стресса, поддерживая их функцию и устойчивость к внешним стрессовым воздействиям. Оценка данных, полученных при выполнении теста УРПИ, также подтвердила данные выводы: животные, получавшие экстракт *SB*, проявляли меньшую подверженность когнитивным нарушениям, что указывает на потенциальную роль данного растительного компонента в улучшении устойчивости к стрессу и поддержании нормальных функций памяти.

Появление установленных эффектов, проявляемых экстрактом *SB*, возможно за счет флавоноидов, таких как байкалин. Установлено, что байкалин обладает антагонистической активностью по отношению к глутаматным рецепторам, что снижает нейротоксические эффекты чрезмерного выброса глутамата, индуцированного стрессом, что способствует сохранению структурной целостности нейронов и поддержанию их функций. Кроме того, эксперименты на животных моделях показали, что байкалин увеличивает уровень нейротрофического фактора мозга (BDNF), который играет критически важную роль в поддержании нейропластичности и росте новых нейронов. Повышение уровня BDNF в условиях стресса способствует улучшению когнитивной гибкости и способности к обучению. Кроме того, экстракт корней *SB*, возможно, может влиять на систему нейромедиаторов, включая дофамин, серотонин и ацетилхолин, которые играют важную роль в процессах обучения и памяти. Оказывая влияние на экскрецию перечисленных соединений, экстракт способствует подавлению активности ацетилхолинэстеразы и разложению ацетилхолина, участвующего непосредственно в биохимических процессах формирования долговременной памяти. Обоснованным является также проявление противовоспалительного эффекта экстрактом

Scutellaria за счет активации выработки противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β и фактора некроза опухоли) и улучшения когнитивных функций, в частности «референс» памяти [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучение химического состава, а также биологической активности растений рода *Scutellaria*, как источника БАВ, имеет многообещающее значение для разработки новых лекарственных средств, проявляющих нейропротективный и нейротрофический эффекты. Уникальный состав *SB*, широкий спектр фармакологической активности делают его важным объектом для дальнейших научных исследований. Результаты проведенного исследования подтверждают перспективность использования экстракта корней *SB* как потенциального нейропсихотропного средства для улучшения когнитивных функций и снижения неблагоприятного влияния «социального» стресса на «референс» память. Дальнейшие исследования могут быть направлены на более глубокое изучение механизмов действия растительного экстракта.

Список литературы

1. Хмель А. А. Развитие теоретических взглядов на воздействие социального стресса как фактора риска здоровью в начале XXI века / А. А. Хмель // Инновации и инвестиции. – 2020. – № 7. – С. 84–88.
2. Смолева Е. О. Социальный стресс и стратегии его преодоления: анализ концепций и моделей / Е. О. Смолева // Социальное пространство. – 2020. – Т. 6. – № 3. – С. 3.
3. Василенко Е. А. Психологические механизмы воздействия социального стресса на социально-психологическую адаптацию личности / Е. А. Василенко // Вестник Южно-Уральского государственного гуманитарно-педагогического университета. – 2019. – № 4. – С. 279–302.
4. Кононова А. А. Медико-социальные проблемы формирования нервно-психического здоровья детей в условиях хронического социального стресса / А. А. Кононова // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2019. – № 1(42). – С. 219–220.
5. Pirozhkova V. O. Social and emotional intelligence as resources for overcoming stress by subjects of team and individual activity presenter / V. O. Pirozhkova, G. B. Gorskaya // Current Issues of Sports Psychology and Pedagogy. – 2022. – Vol. 2, No. 1. – P. 36–39.
6. Батуев А. С. Влияние "социального" стресса во время беременности крысы на уровень тревожности потомства / А. С. Батуев, О. Н. Полякова, А. А. Александров // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2000. – Т. 50, № 2. – С. 281–286.
7. Моисеева Ю. В. Повышение уровня тревожности у крыс, вызванное социальным стрессом перенаселения, не сопровождается изменениями нитергической системы в мозге / Ю. В. Моисеева, Н. М. Хоничева, М. Г. Айрапетянц [и др.] // Нейрохимия. – 2009. – Т. 26, № 1. – С. 64–71.
8. Гаврилов В. В. Хронические социальные стрессы изоляции и скученности у крыс по-разному влияют на научение инструментальному поведению и состояние гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы / В. В. Гаврилов, М. В. Онуфриев, Ю. В. Моисеева [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. – 2021. – Т. 71, № 5. – С. 710–719.
9. Виноградова Е. П. Влияние окситоцина и тиреолиберина на тревожность у самцов белых крыс при социальном стрессе / Е. П. Виноградова, А. В. Каргин, Н. А. Огиенко, Д. А. Жуков // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. – 2017. – Т. 67, № 3. – С. 341–348.
10. Топол И. А. Закономерности и направленность изменений в иммунной системе кишечника в условиях хронического социального стресса / И. А. Топол, А. М. Камышный // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2016. – Т. 60, № 2. – С. 34–38.

11. Смолева Е. О. Измерение социального стресса: анализ методик и опыта исследований / Е. О. Смолева // Социально-гуманитарные технологии. – 2020. – № 3(15). – С. 70–79.
12. Пивина С. Г. Чувствительность к социальному стрессу у самок крыс с измененной стрессорной реактивностью гипоталамо-адренокортикальной системы / С. Г. Пивина, Т. С. Шамолина, В. К. Акулова, Н. Э. Ордян // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2007. – Т. 93, № 11. – С. 1319–1325.
13. Гаврилов В. В. Хронические социальные стрессы изоляции и скученности у крыс по-разному влияют на научение инструментальному поведению и состояние гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы / В. В. Гаврилов, М. В. Онуфриев, Ю. В. Моисеева, Ю. И. Александров, Н. В. Гуляева // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. – 2021. – Т. 71, № 5. – С. 710–719.
14. Вишневская Г. Б. Устойчивость мышей линии DBA/2J к воздействию хронического стресса социальных поражений / Г. Б. Вишневская, Д. Ф. Августинович, Н. Н. Кудрявцева // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. – 2016. – Т. 66, № 3. – С. 338.
15. Абрамова О. В. Социальные и когнитивные нарушения у потомства после воздействия ультразвукового стресса на крыс во время беременности / О. В. Абрамова, Е. А. Зубков, Я. А. Зоркина [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – Т. 168, № 12. – С. 687–691.
16. Павлова И. В. Влияние обогащенной среды и социальной изоляции на условнорефлекторный страх у крыс, перенесших ранний провоспалительный стресс / И. В. Павлова, Н. Д. Брошевицкая // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2021. – Т. 57, № 4. – С. 331–343.
17. Ясенявская А. Л. Влияние глипролинов на уровень фактора роста нервов крыс в условиях "социального" стресса / А. Л. Ясенявская, А. А. Цибизова, Л. А. Андреева [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2021. – № 4(80). – С. 55–59.
18. Дюжикова Н. А. Геном и стресс-реакция у животных и человека / Н. А. Дюжикова, Е. В. Даев // Экологическая генетика. – 2018. – Т. 16, № 1. – С. 4–26.
19. Разумникова О. М. Закономерности старения мозга и способы активации его компенсаторных ресурсов / О. М. Разумникова // Успехи физиологических наук. – 2015. – Т. 46, № 2. – С. 3–16.
20. Мурталиева В. Х. Изучение влияния экстракта *Astragalus physodes* L. на психоэмоциональное состояние животных в условиях "социального" стресса / В. Х. Мурталиева, А. А. Цибизова, М. У. Сергалиева [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2022. – № 3. – С. 40–46.
21. Цибизова А. А. Оценка содержания основных групп биологически активных веществ и антиоксидантная активность экстракта листьев *Rubus caesius* L. / А. А. Цибизова, Е. Н. Бирюкова, М. У. Сергалиева [и др.] // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. – 2024. – Т. 10, № 4. – С. 230–238.
22. Сергалиева М. У. Исследование биологической активности корневищ *Potentilla supina* L. / М. У. Сергалиева, А. А. Цибизова // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. – 2024. – Т. 10, № 2. – С. 165–173.
23. Vyas S. Nootropic medicinal plants: Therapeutic alternatives for Alzheimer's disease / S. Vyas, S. Kothari, S. Kachhwaha // J. Herb. Med. – 2019. – No 17. – P. 100291.
24. Дудецкая Н. А. Состав и содержание фенольных соединений в надземной части *Scutellaria galericulata* (Lamiaceae) / Н. А. Дудецкая, Л. С. Теслов, Н. Ю. Сипкина // Растительные ресурсы. – 2011. – Т. 47, № 4. – С. 95–104.
25. Оленников Д. Н. Фенольные соединения шлемника байкальского (*Scutellaria Baicalensis* Georgi) / Д. Н. Оленников, Н. К. Чирикова, Л. М. Танхаева // Химия растительного сырья. – 2009. – № 4. – С. 89–98.
26. Уранова В. В. Обзор антиоксидантной активности флавоноидов растительного сырья рода шлемник (*Scutellaria*) / В. В. Уранова, Н. А. Ломтева, О. В. Близняк // Естественные науки. – 2021. – № 4(5). – С. 27–35.
27. Потапова А. А. Влияние сухого экстракта из корней шлемника Байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi) на развитие окислительного стресса, вызванного циклофосфаном / А. А. Потапова, Е. Г. Доркина, Е. О. Сергеева, Л. А. Саджая // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6. – С. 667.

28. Бабаевская Д. И. Кортикостерон крови и гиппокампальный норадреналин при различной стратегии резульативного поведения: оценка поведения в тесте урпи с позиций теории функциональных систем / Д. И. Бабаевская, С. А. Калинин, Н. Ю. Чекмарева, А. Е. Умрюхин // Бюллетень медицинской науки. – 2018. – № 1(9). – С. 26–33.
29. Государственная фармакопея XV издание. – 2023. – Режим доступа: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>, свободный (дата обращения 22.11.2024).
30. Уранова В. В. Изучение стресс-протективного и анксиолитического действий экстракта *Scutellaria baicalensis* Georgi в условиях «социального» стресса / В. В. Уранова, Н. А. Ломтева, О. Н. Кулешова // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2023. – Т. 15, № 5. – С. 117–136.

STUDY OF THE EFFECT OF *SCUTELLARIA BAICALENSIS* ROOT EXTRACT ON SPATIAL «REFERENCE» MEMORY UNDER CONDITIONS OF SIMULATION OF «SOCIAL» STRESS

Uranova V. V.¹, Lomteva N. A.²

¹*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Astrakhan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia*

²*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Astrakhan State University named after V.N. Tatishchev», Astrakhan, Russia
E-mail: fibi_cool@list.ru*

This study analyzes the effect of *Scutellaria baicalensis* (SB) root extract on spatial "reference" memory of male nonlinear white rats exposed to "social" stress factors, which is an important aspect in the field of neurobiology and psychopharmacology. The roots of four-year-old SB, obtained by culturing in the Astrakhan region, became the object of the study. The extract was prepared by maceration using 70 % ethyl alcohol, followed by aging for 2 days at a temperature of 8–10 °C to precipitate ballast substances, which were separated by filtration to obtain a clear liquid. Then a thick extract was obtained by removing ethyl alcohol using a rotary evaporator (Hei-VAP Core HL, Germany) under vacuum at a temperature of no higher than 60 °C. Cognitive functions were assessed using the Morris water maze test used to study spatial navigation and memory, and the conditioned passive avoidance reflex test (CPAR) to analyze cognitive flexibility and memory based on associative learning. The study was conducted on 160 male nonlinear old rats divided into two groups of 80 individuals, whose behavior was studied on the Morris water maze and CPAR installations. Each of the samples implied differentiation of laboratory individuals into: I. control group (n=20); II. animals administered SB extract at a dose of 100 mg/kg/day (n=20); III-IV. aggressor individuals (n=10) and victims (n=10) exposed to intermale confrontations (n=10); V-VI. rats with dominant (n=10) and submissive (n=10) behavior types, receiving SB-based extract under conditions of "social" stress. Water for injection and extract (100 mg/kg/day) were administered intragastrically once a day for 14 days. "Social" stress was modeled by establishing intermale confrontations under conditions of paired sensory contact with its daily reproduction for 21 days. The effect of SB root extract on spatial "reference" memory was assessed using

behavioral tests – Morris water maze and CPAR. In the course of experiments conducted using the Morris and CPAR tests, it was determined that the *SB* root extract has a positive effect on the cognitive functions of the subjects under "social" stress. Evaluation of the results obtained during the tests using the Morris test method showed that the animals that received the *SB* extract demonstrated significantly better results in navigating the water maze. Analysis of the experimental data indicates restoration of spatial memory and learning ability in the event of a pathological condition due to the formation of inter-male confrontations, which is probably due to the fact that the flavonoid complex of the extract reduces the effect of "social" stress on the HPA-axis receptors that control the release of corticotiberin from the hypothalamus. The latter, in turn, is involved in inducing ACTH secretion by the pituitary gland, which leads to stimulation of the adrenal cortex and the subsequent release of corticosterone, which plays a key role in the body's response to stress. A reliable decrease in the concentration of corticosterone in the plasma of male nonlinear white rats exposed to the *SB* extract under conditions of paired sensory contact was recorded, which was expressed in a decrease in the severity of stress-induced changes, limiting hyperactivation of the central stress-realizing systems, correcting the endogenous antioxidant system of the body. It was shown that in experimentally created conditions of "social" stress, which negatively affects cognitive processes, the extract exhibited its neuroprotective properties, contributing to a decrease in the level of anxiety and stress in experimental animals, which is probably due to the rich flavonoid composition of polyphenolic compounds. Flavonoids found in the *SB* extract can participate in modulating the activity of hypothalamic neurons through interaction with GABA receptors, endogenously enhancing inhibitory signals, which makes it possible to reduce excess activity caused by "social" stress. Thus, the flavonoid complex helps maintain balance in neuroendocrine regulation, minimizing the risk of overloading the stress regulation system and preventing the development of stress-induced pathologies. In addition, it was found that baicalin, as one of the flavonoids, of the studied extract has antioxidant properties, which is expressed in the protection of hypothalamic cells from oxidative stress, supporting their function and resistance to external stress effects. Evaluation of the data obtained during the CPAR test also confirmed these findings: animals receiving the *SB* extract showed less susceptibility to cognitive impairment, which indicates the potential role of this plant component in improving stress resistance and maintaining normal memory functions. The results of the experimental study open up new possibilities for using the extract as a potential means for improving cognitive functions and combating the effects of stress, emphasizing the importance of further research into its pharmacological activity.

Keywords: "social" stress, *Scutellaria baicalensis*, "reference" memory, conditioned reflex of passive avoidance, neuroprotective effect.

References

1. Khmel A. A. Development of theoretical views on the impact of social stress as a health risk factor in the early 21st century. *Innovations and Investments*, **7**, 84 (2020).
2. Smoleva E. O. Social stress and strategies for overcoming it: analysis of concepts and models. *Social space*, **6(3)**, 3 (2020).

3. Vasilenko E. A. Psychological mechanisms of the impact of social stress on the socio-psychological adaptation of the individual. *Bulletin of the South Ural State Humanitarian Pedagogical University*, **4**, 279 (2019).
4. Kononova A. A. Medical and social problems of formation of neuropsychic health of children in conditions of chronic social stress. *Bulletin of the Northern State Medical University*, **1**, 219 (2019).
5. Pirozhkova V. O., Gorskaya G. B. Social and emotional intelligence as resources for overcoming stress by subjects of team and individual activity presenter. *Current issues in sports psychology and pedagogy*, **1(2)**, 36 (2022).
6. Batuev A. S., Polyakova O. N., Aleksandrov A. A. The influence of "social" stress during pregnancy in rats on the level of anxiety in offspring. *Journal of Higher Nervous Activity named after I. P. Pavlov*, **50(2)**, 281 (2000).
7. Moiseeva Yu. V., Khonicheva N. M., Airapetyanz M. G., Onufriev M. V., Lazareva N. A., Stepanichev M. Yu., Gulyaeva N. V. Increased anxiety levels in rats caused by social stress of overcrowding are not accompanied by changes in the nitroergic system in the brain. *Neurochemistry*, **26(1)**, 64 (2009).
8. Gavrilov V. V., Onufriev M. V., Moiseeva Yu. V., Aleksandrov Yu. I., Gulyaeva N. V. Chronic social stresses of isolation and crowding in rats differently affect the learning of instrumental behavior and the state of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system. *Journal of Higher Nervous Activity named after I. P. Pavlov*, **71(5)**, 710 (2021).
9. Vinogradova E. P., Kargin A. V., Ogienko N. A., Zhukov D. A. Effect of oxytocin and thyrotropin-releasing hormone on anxiety in male white rats under social stress. *Journal of Higher Nervous Activity named after I. P. Pavlov*, **67(3)**, 341 (2017).
10. Topol I. A., Kamysny A. M. Patterns and direction of changes in the intestinal immune system under conditions of chronic social stress. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*, **60(2)**, 34 (2016).
11. Smoleva E. O. Measuring social stress: analysis of research methods and experience. *Social and humanitarian technologies*, **3(15)**, 70 (2020).
12. Pivina S. G., Shamolina T. S., Akulova V. K., Ordyan N. E. Sensitivity to social stress in female rats with altered stress reactivity of the pituitary-adrenocortical system. *Russian Physiological Journal named after I. M. Sechenov*, **93(11)**, 1319 (2007).
13. Gavrilov V. V., Onufriev M. V., Moiseeva Yu. V., Aleksandrov Yu. I., Gulyaeva N. V. Chronic social stresses of isolation and crowding in rats differently affect the learning of instrumental behavior and the state of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system. *Journal of Higher Nervous Activity named after I. P. Pavlov*, **71(5)**, 710 (2021).
14. Vishnivetskaya G. B., Avgustinovich D. F., Kudryavtseva N. N. Resistance of DBA/2J mice to the effects of chronic stress of social defeats. *Journal of Higher Nervous Activity named after I. P. Pavlov*, **66(3)**, 338 (2016).
15. Abramova O. V., Zubkov E. A., Zorkina Ya. A., Morozova A. Yu., Pavlov K. A., Chekhnin V. P. Social and cognitive impairments in offspring after exposure to ultrasound stress in rats during pregnancy. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **168(12)**, 687 (2019).
16. Pavlova I. V., Broshevitskaya N. D. Effect of enriched environment and social isolation on conditioned reflex fear in rats subjected to early proinflammatory stress. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, **57(4)**, 331 (2021).
17. Yasenyavskaya A. L., Tsibizova A. A., Andreeva L. A., Myasoedov N. F., Bashkina O. A., Samotrueva M. A. Effect of glyprolines on the level of nerve growth factor in rats under conditions of "social" stress. *Bulletin of the Volgograd State Medical University*, **4(80)**, 55 (2021).
18. Dyuzhikova N. A., Daeu E. V. Genome and stress response in animals and humans. *Ecological genetics*, **16(1)**, 4 (2018).
19. Razumnikova O. M. Patterns of brain aging and methods of activating its compensatory resources. *Advances in Physiological Sciences*, **46(2)**, 3 (2015).
20. Murtalieva V. Kh., Tsibizova A. A., Sergalieva M. U., Bashkina O. A., Samotrueva M. A. Study of the influence of *Astragalus physodes* L. extract on the psychoemotional state of animals under conditions of "social" stress. *Far Eastern Medical Journal*, **3**, 40 (2022).

21. Tsibizova A. A., Biryukova E. N., Sergalieva M. U., Ganiullina A. R., Makalatia M. K. Evaluation of the content of the main groups of biologically active substances and antioxidant activity of the extract of *Rubus caesius* L. leaves. *Scientific notes of the Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky. Biology. Chemistry*, **10(4)**, 230 (2024).
22. Sergalieva M. U., & Tsibizova A. A. Study of biological activity of rhizomes of *Potentilla supina* L. *Scientific notes of the Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky. Biology. Chemistry*, **10(2)**, 165 (2024).
23. Vyas S., Kothari S. L., Kachhwaha S. Nootropic medicinal plants: Therapeutic alternatives for Alzheimer's disease. *Journal of Herbal Medicine*, **17**, 100291 (2019).
24. Dudetskaya N. A., Teslov L. S., Sipkina N. Yu. Composition and content of phenolic compounds in the aboveground part of *Scutellaria galericulata* (Lamiaceae). *Plant resources*, **47(4)**, 95 (2011).
25. Dudetskaya N. A., Teslov L. S., Sipkina N. Yu. Composition and content of phenolic compounds in the aboveground part of *Scutellaria galericulata* (Lamiaceae). *Plant resources*, **4**, 89 (2009).
26. Uranova V. V., Lomteva N. A., Bliznyak O. V. Review of antioxidant activity of flavonoids of plant raw materials of the genus *Scutellaria*. *Natural Sciences*, **4(5)**, 27 (2021).
27. Potapova A. A., Dorkina E. G., Sergeeva E. O., Sadzhaya L. A. Effect of dry extract from the roots of Baikal skullcap (*scutellaria baicalensis georgi*) on the development of oxidative stress caused by cyclophosphamide. *Modern problems of science and education*, **6**, 667 (2013).
28. Babaevskaya D. I., Kalinin S. A., Chekmareva N. Yu., Umryukhin A. E. Blood corticosterone and hippocampal norepinephrine in different strategies of effective behavior: assessment of behavior in the URPI test from the standpoint of the theory of functional systems. *Bulletin of Medical Science*, **1(9)**, 26 (2018).
29. State Pharmacopoeia XV edition. – 2023. – Access mode: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>, free (date of access 22.11.2024).
30. Uranova V. V., Lomteva N. A., Kuleshova O. N. Study of stress-protective and anxiolytic actions of *Scutellaria baicalensis* Georgi extract under "social" stress. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, **15(5)**, 117 (2023).