

Классификация растительных нейропротекторов

А.Т. Кочикян¹, Л.В. Ревазова², А.В. Топчян¹, Б.Дж. Енокян¹,
Д.А. Шахулян¹

¹*Кафедра технологии лекарств ЕГМУ им. М. Гераци*

²*Национальный институт здравоохранения
им. акад. С.Х. Авдалбекяна МЗ РА
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: нейропротекторы, лекарственные растения, комплексный терапевтический эффект

Нейропротекторы относятся к ноотропным препаратам смешанного типа с широким спектром эффектов. В основе терапевтического действия ноотропных препаратов лежит несколько механизмов: улучшение энергетического состояния нейронов (усиление синтеза АТФ, антигипоксический и антиоксидантный эффекты); активация пластических процессов в ЦНС за счет усиления синтеза РНК; усиление процессов синаптической передачи в ЦНС; улучшение утилизации глюкозы; мембраностабилизирующее действие [4].

Нейропротекция предполагает в основном антиоксидантное, антиэксайтотоксическое (предупреждающее гибель клеток), блокирующее ионы кальция и нейротрофическое действие.

Вещества, обладающие нейропротективным действием, это в основном:

- антиоксиданты (ферментные и неферментные системы инактивации АФК),
- блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция, Ca^{2+}),
- вещества, влияющие на систему ГАМК (модуляторы рецепторов ГАМК),
- активаторы метаболизма мозга,
- церебральные вазодилататоры,
- вещества различных групп.

В физиологических условиях образование активных форм кислорода (АФК) и свободнорадикальное окисление (СРО) необходимо для нормального функционирования клеток, в частности, свободнорадикальная окись азота (NO) является важнейшим медиатором вазорелаксации, а его недостаток приводит к гипертензии. Некоторые АФК служат медиаторами в клеточных сигнальных путях. СРО определяет структурные особенности фосфолипидного слоя биологических мембран, мембранных рецепторов, энергетического и пластического обеспечения клеток, синтез простагландинов, нуклеиновых кислот, липолиз, транспорт метаболитов, возбудимость клеток ЦНС, коррекцию других метаболических процессов.

Однако, если концентрации АФК – супероксидного аниона ($O_2^{\cdot-}$), перекиси водорода (H_2O_2), гидроксильного иона ($OH^{\cdot}$), синглетного (атомарного) кислорода (O_2) – достигают критических величин, то в условиях чрезмерной интенсификации СРО развиваются патологические процессы. По современным представлениям СРО является одним из универсальных механизмов повреждения клеток и универсальным патологическим фактором при многих заболеваниях [10]. В клинической медицине свободнорадикальная патология со всеми ее особенностями называется *окислительный, или оксидативный стресс*.

При окислительном (кислородном) стрессе происходит накопление свободнорадикальных метаболитов (СРМ) и кислородсодержащих радикальных метаболитов (КСРМ), таких как пероксидные и нитроксидные радикалы, а также продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Окислительное повреждение биологических молекул генерируется в основном свободными радикалами. Нейродегенеративные заболевания, ряд воспалительных заболеваний, атеросклероз, катаракта, сердечно-сосудистые заболевания, рак, процессы старения все чаще ассоциируют с последствиями СРО [16,85]. Тяжелые формы окислительного стресса являются важным патогенетическим фактором, приводящим к тяжелым последствиям (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, сахарный диабет, гипертоническая болезнь и др.), комплекс которых клиницисты обозначают как метаболический синдром [10].

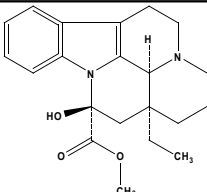
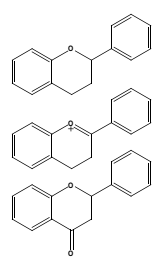
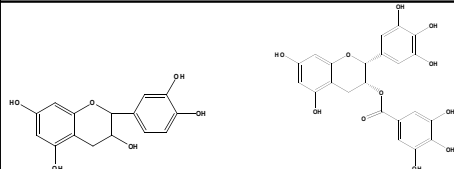
Для предотвращения окислительного повреждения биологических молекул свободными радикалами могут быть использованы природные антиоксидантные системы с разным принципом действия – аскорбиновая кислота, токоферолы, каротиноиды, вещества полифенольной природы (флавоноиды,

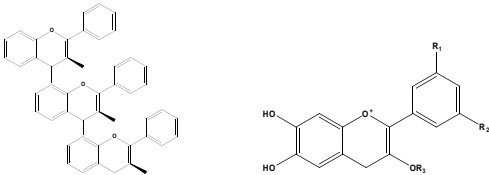
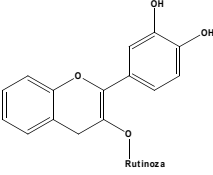
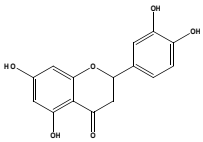
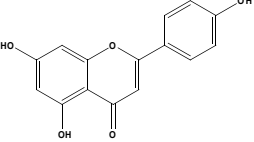
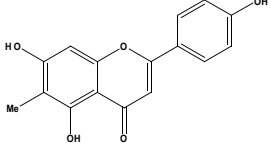
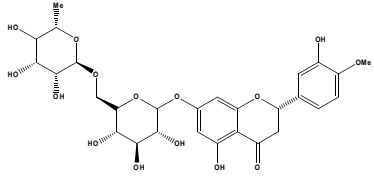
проантоцианидины, танины, вещества, содержащие гидроксильные группы фенольного характера), полиены (соединения с несколькими ненасыщенными связями) [1, 2, 3, 8, 81].

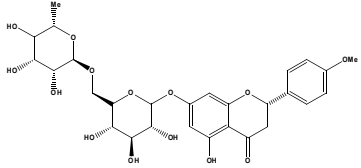
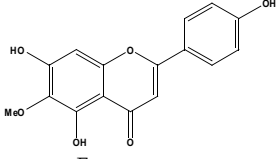
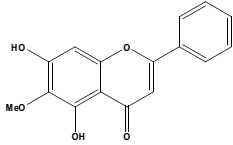
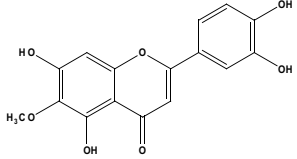
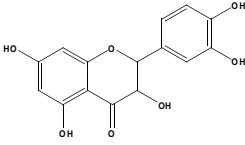
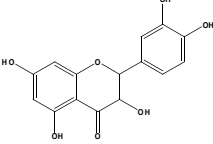
Возможность использовать природные модуляторы изучается сейчас во многих лабораториях. Причем спектр веществ очень широкий – от гормонов человека до экстрактов лекарственных растений.

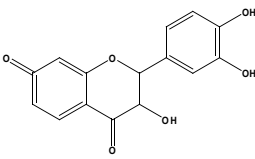
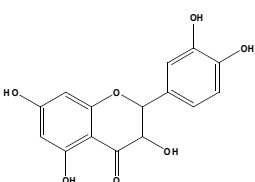
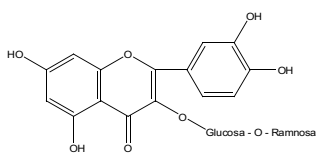
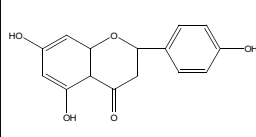
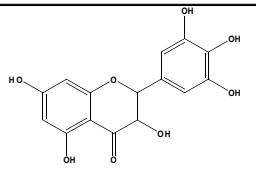
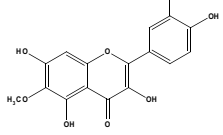
Понимание молекулярных механизмов нейропротекции, оксидативного стресса и иммунной функции способствует упрощению способа возможной профилактики нейродегенеративных заболеваний диетой, пищевыми продуктами с добавлением лекарственных растений и растительных экстрактов [15]. Диетический фактор является модулятором физиологических функций (включая функцию мозга), вследствие этого увеличение экономической продуктивности народонаселения является производным от здоровья населения.

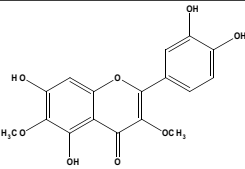
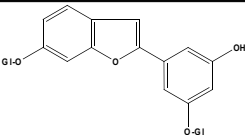
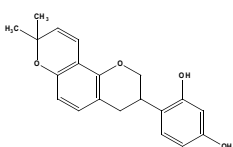
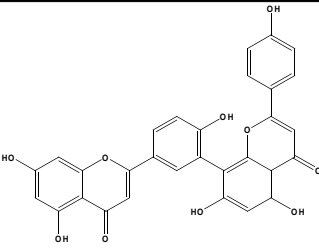
Таблица

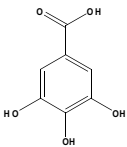
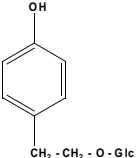
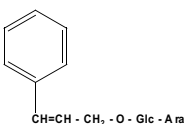
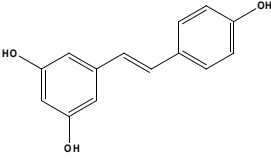
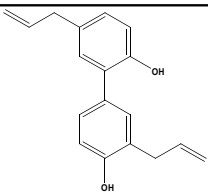
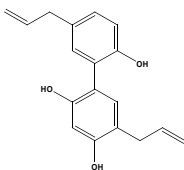
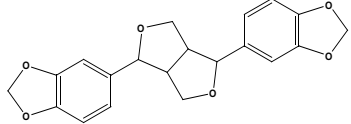
	Группа	Структура, растение	Биологическое действие
1.	Алкалоиды	 Винкамин (<i>Vinca minor L.</i>)	Церебральный вазодилататор, блокатор кальциевых каналов [8, 34, 90, 107]
2.	Флавоноиды (катехины, антоцианы, флавонолы, флавоны, халконы, ауруны)		Лиганды рецепторов GABA _A . Предупреждают возникновение и нейтрализуют действие АФК, защищают клетки от гибели при оксидативном стрессе [3, 11, 12, 14, 27, 40, 75, 81, 109]
2а.	Катехины	 Катехин Эпигаллокатехин-галлат (<i>Thea chinensis L., Rhodiola sacra</i>)	Нейропротективное действие при фокальной ишемии, болезни Паркинсона, при нарушении мозгового кровообращения,

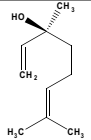
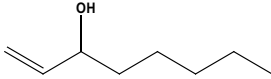
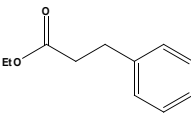
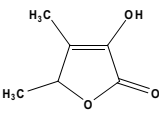
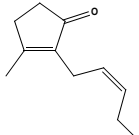
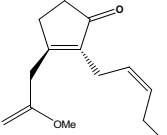
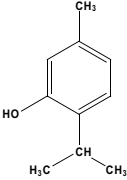
			нейродегенеративных процессах, заболеваниях сердечно-сосудистой системы [20, 27, 30, 63, 71, 111]
26.	Олигомерные проантоцианидины (OPC_n)		Антиоксидантное, антирадикальное, антиапоптотическое, расслабляющее сосуды, окислительно-восстановительное, иммуномодулирующее, нейропротективное, гепатопротективное, ангиопротективное [7, 11, 12, 20, 41, 76, 80, 84, 91, 97]
		 Цианидин-3-рутинозид (<i>Ribes nigrum</i> L.)	Способствует регенерации родопсина [79]
28.	Флавоны	 Лютеолин (<i>Petroselinum crispum</i>)  Апигенин (<i>Matricaria chamomilla</i> L.)	Анксиолитический, седативный, противосудорожный (действует через GABA _A рецепторы – негативный модулятор) [27, 108]
		 6-метилапигенин	Нейропротективное (ингибирование процесса увеличения Ca ²⁺ и повреждения нейронов) [78]
		 Гесперидин	Венотонизирующее и ангиопротективное действие [78]

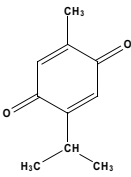
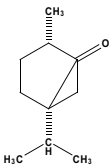
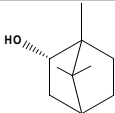
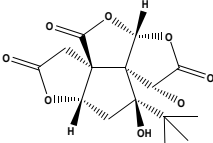
2г.	Флавонолы	 Линарин (<i>Matricaria chamomilla</i> L, <i>Valeriana officinalis</i> и др.)	Позитивные модуляторы GABA _A рецепторов [40]
		 Гиспидулин (6-метоксипигенин) (<i>Salvia officinalis</i> L., <i>S. lavandulaefolia</i>)	Позитивный модулятор GABA _A рецепторов. Препараты шалфея – средства, улучшающие память [64, 65, 86, 87, 93, 102]
		 Ороксиллин А (5,7-дигидроокс-6-метоксифлавоны) (<i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi.)	Анксиолитическое, миорелаксантное [58, 110]
		 Непетин (<i>Inula helenium</i>, <i>Plantago lanceolata</i>)	Позитивный модулятор GABA _A рецепторов. Препараты шалфея – средства, улучшающие память [110]
		 Таксифолин (дигидрокверцетин) (<i>Silybum marianum</i>, <i>Larix sibirica</i>, <i>Allium cepa</i>)	Мощный природный капиллярпротектор и антиоксидант [109]
		 Кемпферол (<i>Helichrysum arenarium</i>, <i>Callisia fragrans</i>)	Укрепляет сосуды, действует тонизирующе, обладает противовоспалительными свойствами, выводит из организма вредные вещества и является эффективным диуретиком

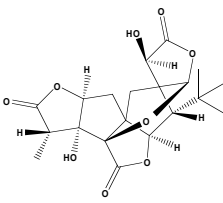
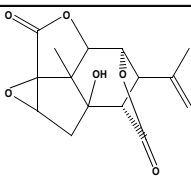
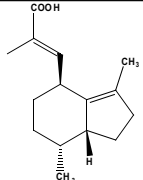
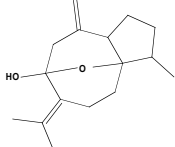
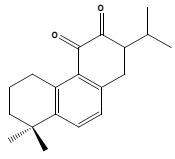
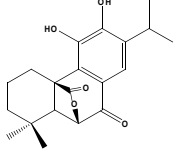
	 Физетин (виды акации, <i>Cotynus coqqiqria</i>, <i>Gleditshia triacanthos</i>)	Нейротрофический фактор, улучшает долгосрочную память, потенциальный модулятор сиртуинов [66, 77]
	 Кверцетин <i>Sambucus nigra</i>, <i>Juglans regia</i>	Мощный антиоксидант, одно из лучших натуральных антигистаминных и противовоспалительных средств, проявляет противоязвенное действие, обладает радиопротекторной активностью
	 Рутин <i>Ribes nigrum</i>, <i>Polygonum hydropiper</i>	Является ангиопротектором. Предотвращает развитие повышенной проницаемости и ломкости сосудов, обладает антиоксидантными свойствами, уменьшает проницаемость и ломкость капилляров
	 Нарингенин (<i>Citrus</i>, <i>Glycyrrhiza glabra</i>)  Мирицетин	Природный капиллярпротектор и антиоксидант
	 Патулетин (<i>Kalanchoe pinnata</i>, <i>Matricaria chamomilla</i> L.)	Предотвращают гибель нейронов (при добавлении глутамата или кайеновой кислоты), подавляют вход Ca^{2+} в клетку, уменьшают активность каталазы, глутатионпероксидазы, супероксид-

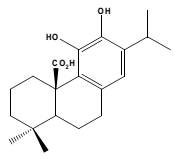
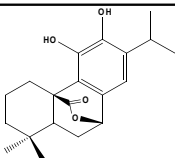
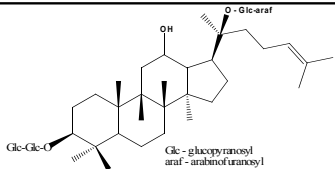
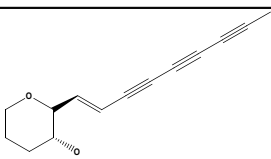
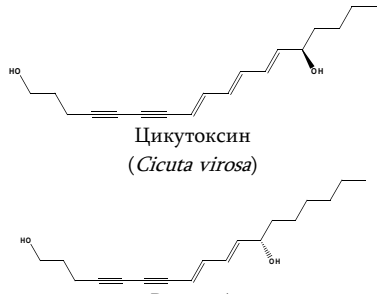
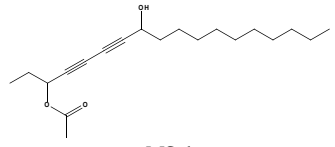
			дисмутазы
		 Аксилларин (<i>Inula britannica</i> L., <i>Kalanchoe pinnata</i>)	Природный капиллярпротектор и антиоксидант, оказывает лекарственное действие против вируса герпеса [67]
2д.	Ауроны	 Милберозид F (<i>Morus alba</i> L.)	Нейропротективное, ингибитор тирозиназы [61]
2е.	Изофлавоны	 Глабридин (<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.)	Нейропротективное, антиапоптотическое, повышает уровень эндогенных антиоксидантов SOD и GSH (супероксиддисмутаза и редуцированного глутатиона). Уменьшает уровень малонилальдегида в мозгу
2ж.	Бифлавоноиды	 Аментафлавон (<i>Ginkgo biloba</i> L., <i>Hypericum perforatum</i> L.)	Негативное на GABA _A рецепторы. Нейропротективное (блокада радикалов NO, ингибирование NO-стимулированной активности протеиназы C) [19, 25, 48]
3.	Полифенолы		Антиоксидантное, антирадикальное, антиапоптотическое, нейропротективное

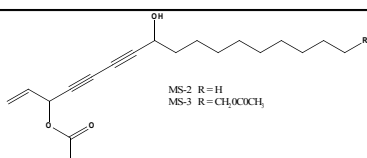
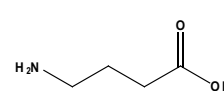
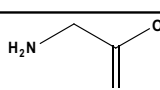
3а.	Танины	 Галловая кислота (<i>Punica granatum L., Vitis vinifera L.</i>)	Антиоксидантное, антирадикальное, противомикробное [42, 76]
3б.	Бензеноиды	 Родиолозид (<i>Rhodiola rosea L.</i>)  Розавин	Антистрессорное, улучшающее память, кардио-протективное
3в.	Стильбены	 Резвератрол (3,5,4'-тригидрокси-транс-стильбен) (<i>Polygonum cuspidatum L., Rhodiola sacra, Morus nigra</i>)	Нейропротективное, увеличение активности мапкиназы (способствует регенерации и восстановлению нервных клеток), антагонистическое действие на GABA _C рецепторы, способствует восстановлению памяти, активация белка SIRT1, ответственного за целостность хромосомы [17, 43, 76, 103]
3г.	Бифенолы	 Гонокиол (<i>Magnolia officinalis Rehder et E. Wilson</i>)  Магнолол	Нейропротективное, седативное, анксиолитическое [72, 73]
3д.	Лигнаны	 Сезамол (<i>Sesamum orientale L.</i>)	Антиоксидантное, капилляроукрепляющее, антипролиферативное, гепатопротективное, нейропротективное, противовоспалительное

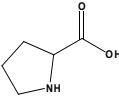
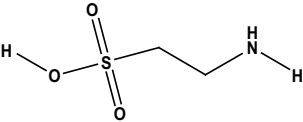
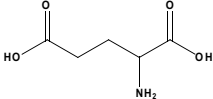
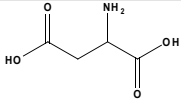
4.	Терпеноиды (изопреноиды)		
4а.	Монотерпеноиды алифатические	  Линалоол (<i>Thea sinensis</i> L., <i>Coriandrum sativum</i> L. и др.) 1-октен-3-ол (<i>Coffea arabica</i> L.)	Повышает активность GABA _A рецепторов (позитивной модулятор) [49]
4б.	Монотерпеноиды моноциклические	 Этил 3-фенилпропаноат (аромат виски)	Повышает активность GABA _A рецепторов (позитивные модуляторы), замедляет наступление судорог, вызванных пентилентетразолом, пролонгирует время сна, вызванного фенобарбиталом [68]
		 Сотолон (<i>Coffea arabica</i> L. компонент тоника, портвейна, пряностей)	Повышает активность GABA _A рецепторов (позитивные модуляторы) [49]
		  Цис-ясмон Метил ясмонат (аромат чая оолонг, <i>Thea sinensis</i>)	Повышает активность GABA _A рецепторов (позитивные модуляторы) [111]
4в.	Монотерпеноиды моноциклические ароматические	 Тимол (<i>Thymus vulgaris</i> L., <i>Thymus serpyllum</i> L. и др)	Позитивный аллостерический модулятор GABA _A рецепторов [89]

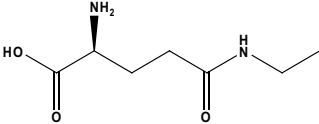
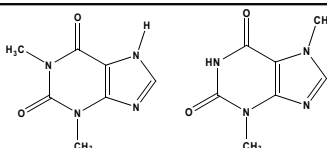
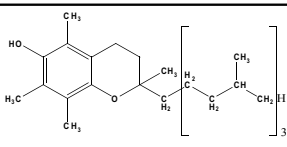
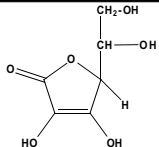
4г.	Монотерпеноиды моноклические (хиноны)	 Тимохинон (<i>Nigella sativa</i> L.)	Позитивный модулятор GABA _A рецепторов (противосудорожное действие) [54]
4д.	Монотерпеноиды бициклические	 α-туйон (<i>Artemisia absinthium</i> L., <i>Salvia officinalis</i>, <i>Tanacetum vulgare</i> L. и др.)	Негативный аллостеринный модулятор GABA _A рецепторов, антагонист 5 HT ₃ рецепторов. Психоактивный компонент абсента [36, 51, 64, 86, 87, 93]
		 (+)-Борнеол (<i>Valeriana officinalis</i> L., <i>Pinus sylvestris</i> L.)	Позитивный аллостеринный модулятор GABA _A рецепторов [31, 38, 40, 47]
5.	Сесквитерпеноиды		
5а.	Сесквитерпеновые лактоны	 Билобалид (<i>Ginkgo biloba</i> L.)	Антагонист GABA _A рецепторов (негативный аллостеринный модулятор), повышает возбудимость пирамидальных нейронов гиппокампа (повышает когнитивность), ингибирует освобождение глутамата (противосудорожный эффект), антидепрессант. Нейропротектор [25, 35, 55, 57, 95, 96]

		 Гинкголид В (<i>Ginkgo biloba</i> L.)	Негативный модулятор GABA _A и GABA _C рецепторов. Пробуждающий эффект при действии барбитуратов (обуславливает антидепрессивный эффект экстракта) [25, 55, 56]
		 Пикротоксин (<i>Anamirta cocculus</i> Wigth et Arn.)	Негативный модулятор GABA _A и GABA _C рецепторов. Противоядие при отравлении барбитуратами и наркотиками. Ядовит
56.	Сесквитерпеновые кислоты	 Валериановая кислота, бициклический иридоид (<i>Valeriana officinalis</i> L.)	Прямой особенный агонист GABA _A рецепторов, частичный агонист 5-HT _{5A} рецепторов [31, 38, 40, 94, 113]
5в.	Сесквитерпеновые спирты	 Изокуркуменол (<i>Cyperus rotundus</i> L.)	Позитивный модулятор GABA _A рецепторов
6.	Дитерпеноиды		
6а.	Дитерпеновые хиноны	 Миллтирон (<i>Salvia miltiorrhiza</i>)	Позитивный модулятор GABA _A рецепторов (ингибирует флуниотразепамовые рецепторы) транквилизатор, миорелаксант [70]
6б.	Дитерпеновые лактоны	 Галдосол (<i>Salvia officinalis</i> L.)	Позитивный модулятор GABA _A рецепторов (ингибирует флумазениловые связи) [56, 64, 86, 87, 93]

6в.	Дитерпено- вые кислоты	 Карнозевая кислота (<i>Salvia officinalis</i> L.)	Ингибирует TBPS рецепторы, не влияя на диазепамовые или мусцимоловые рецепторы [64, 86, 87, 93]
6г.	Дитерпено- вые спирты	 Карнозол (<i>Salvia officinalis</i> L.)	Ингибирует TBPS рецепторы, не влияя на диазепамовые или мусцимоловые рецепторы [64, 86, 87, 93]
7.	Тритерпеноиды	 Гинзенозиды (<i>Panax ginseng</i> C.A.Mey)	Позитивные модуляторы GABA _A рецепторов
8.	Полиацетиленовые спирты		
8а.		 Кунаниол (<i>Clibadium sylvestre</i>)	Негативный модулятор GABA _A рецепторов. Токсичен [104]
8б.		 Цикутоксин (<i>Cicuta virosa</i>) Вирол А (<i>Cicuta virosa</i>)	Негативные модуляторы GABA _A рецепторов. Цикутоксин – сильный ингибитор связей GABA с ионотропными GABA рецепторами (судорожная активность). Токсичен [105]
8в.		 MS-1	В противоположность предыдущим – позитивные модуляторы GABA _A рецепторов, антиэпилеп-

			тическое действие
	 MS-2 R=H MS-3 R=CH₃COCH₃ MS-2, MS-3 (<i>Cussonia zimmermanii</i>)	Позитивные модуляторы GABA _A рецепторов, анти-эпилептическое действие	
9.	Нейротрансмиттерные аминокислоты		
9а.	Тормозные аминокислоты		
	 (H₂N – CH₂ – CH₂ – CH₂ – COOH) ГАМК (γ-аминомасляная кислота) (<i>Beta vulgaris, Nicotina tabacum, Morus alba, Hypericum perforatum, Valeriana officinalis, Lycopersicon esculentum</i> и др, около 150 растений)	Главный ингибирующий нейромедиатор головного мозга, существенная роль в процессах памяти. Участвует в обмене Ca ²⁺ , транспорте и запасании азота, передаче стрессовых сигналов и т.д. [6, 9, 13, 18, 22- 24, 27, 29, 31, 38, 40, 44, 46-48, 51-53, 55, 56, 59, 60-62, 69, 82, 89, 94, 95, 98, 99, 106, 113]	
	 (H₂N – CH₂ – COOH) Глицин (аминоуксусная кислота) (<i>Portulaca oleraceae, Ricinus communis, Nigella sativa, Cynara scolymus, Musa sapientum, Ananas comosus</i>)	Глицин и ГАМК - протекторы кортикальных нейронов. Глицин усиливает действие противосудорожных средств, ускоряет засыпание, обладает антиоксидантным, противострессорным, транквилизирующим и ноотропным действием, блокируя гипотиз-адреналовую систему [32]	

		 Пролин (<i>Allium sativa</i>, <i>Portulaca oleraceae</i>, <i>Aloe vera</i>, <i>Hypericum perforatum</i>, <i>Persea Americana</i> и др.)	Пролин влияет на внутриклеточную регуляцию, регулирует pH цитозоля, защищает ферменты и внутриклеточные структуры, инактивирует свободные радикалы, является источником C и N [5, 37, 92]
		 Таурин (2-амино-этансульфоновая кислота) (в малых количествах в видах бобовых, в низших растениях и грибах – <i>Rhodophyta</i>, <i>Phaeophyta</i>, <i>Chlorophyta</i>, <i>Fungi</i>, <i>Bryophyta</i>, <i>Pteridophyta</i>)	Предположительно тормозной нейромедиатор. Необходим для обмена Na, K, Ca, Mg, поддержания нормального уровня холестерина, роста и развития детей. Оказывает кардиотропное, противодорожное, антиаритмическое действие. Способствует улучшению энергетических процессов, функции клеточных мембран, стимулирует репаративные процессы при дистрофических процессах тканей глаза [26, 50, 88, 100]
96.	Возбуждающие аминокислоты	 Глутаминовая кислота (<i>Brassica oleraceae</i>, <i>Beta vulgaris</i>, <i>Vicia faba</i>, <i>Petroselinum sativum</i>, <i>Portulaca oleraceae</i> и др.)	Участвует в переаминировании и при биосинтезе аминокислот, в транспорте K ⁺ в ЦНС. Декарбоксилируется до γ-аминомасляной кислоты. Нейромедиаторная возбуждающая аминокислота [28, 95]
		 Нейромедиаторная возбуждающая аминокислота	

		Аспарагиновая кислота (<i>Asparagus officinalis</i>, <i>Aloe vera</i>, <i>Portulaca oleraceae</i>)	
10.	Оригинальная аминокислота	 L-Теанин (N-этил-L-глутамин) (<i>Camelia sinensis</i> L., <i>C. japonica</i>, <i>C. sasanqua</i> Thunb., <i>Xerocomus badius</i>, польский гриб)	Нейропротекторное, повышающее когнитивность. Проявляет психоактивные свойства, способствует образованию α-волн в мозге, уменьшает психологические и физиологические стрессы, предупреждает тревожность, дает чувство покоя, удовольствия, внутренней свободы [21, 28, 39, 45, 49, 68, 74, 83, 112]
11.	Производные ксантина		
11a.		 Теofilлин Теобромин (<i>Coffea arabica</i> L., <i>Theobroma cacao</i>)	Подавляют реакцию ГАМК
12.	Витамины	 α-токоферол <i>Juglans regia</i>	Общее цитопротективное (по антиоксидантному механизму), нейропротективное, антиапоптотическое действие [101]
		 Аскорбиновая кислота (<i>Berberis vulgaris</i>, <i>Vaccinium Vitis Idaea</i> L.)	Общее цитопротективное (по антиоксидантному механизму), нейропротективное, антиапоптотическое действие [33]

Выводы

1. Нейропротекторы растительного происхождения относятся к различным группам химических соединений:

- алкалоиды,
- флавоноиды (катехины, проантоцианидины, флавоны, флавонолы, бифлавоноиды),
- танины,
- фенольные кислоты и их производные,
- терпеноиды (монотерпеноиды алифатические, моноциклические, бициклические, хиноны),
- дитерпеноиды (хиноны, лактоны, кислоты, спирты),
- тритерпеноиды,
- полиацетиленовые спирты,
- нейротрансмиттерные аминокислоты,
- L-теанин,
- производные ксантина,
- витамины (токоферолы, аскорбиновая кислота).

2. Разнообразие соединений обусловлено тем, что нейропротекторы относятся к ноотропным соединениям с широким спектром эффектов.

3. Первичное направление защитной терапии нейропротекторов включает прерывание быстрых механизмов некротической смерти клеток – реакций глутамат-кальциевого каскада (блокада кальциевых каналов). К ним относятся винкамин, 6-метилапигенин, таксифолин, патулетин, аксилларин, резвератрол (активатор сиртуинов, белка SIRT1, ответственного за целостность хромосом); ГАМК.

4. Вторичное направление защитной терапии нейропротекторов включает прерывание отсроченных механизмов смерти клеток – окислительного стресса, накопления АФК в митохондриях, нарушения баланса цитокинов (медиаторы нейровоспалительных процессов), локального воспаления, апоптоза, нарушения нейротрофической функции и т.д. К ним относятся катехины, олигомерные проантоцианидины, флавоны, флавонолы, изофлавоны, бифлавоноиды, сесквитерпеноиды и другие.

Поступила 20.04.11

Բուսական նյարդապաշտպանների դասակարգումը

**Ա.Տ.Ղոչիկյան, Լ.Վ.Ռևազովա, Հ.Վ.Թոփչյան, Բ.Զ.Ենոքյան,
Դ.Ա. Շախուլյան**

Ըստ գրականության տվյալների՝ տրվում է բուսական ծագման հիմնական նյարդապաշտպանիչների դասակարգումը: Հաստատված է, որ նրանք պատկանում են քիմիական միացությունների տարբեր խմբերին՝ ալկալոիդներ, ֆլավանոիդներ, տանիններ, ֆենոլային թթուներ, տերպենոիդներ, պոլիացետիլենային սպիրտներ, նյարդափոխադրիչ ամինաթթուներ, քսանտինի ածանցյալներ, որոշ վիտամիններ:

Միացությունների բազմատեսակությունը պայմանավորված է նրանով, որ նյարդապաշտպանիչները պատկանում են ազդեցության լայն ոլորտով նոոտրոպ միջոցներին: Նյարդապաշտպանիչների պաշտպանիչ թերապիան ունի 2 ուղղություն՝ առաջնային և երկրորդային:

Classification of plant neuroprotectors

**A.T.Ghochikyan, L.V. Revazova, H.V. Topchyan, B.J. Yenokyan,
D.A. Shakhulyan**

According to the published data the classification of the main neuroprotectors of vegetable origin is presented. It is established that they belong to different groups of chemical compounds: alkaloids, flavonoids, tannins, phenolic acids, terpenoids, neurotransmitter amino acids, xanthine derivatives, some vitamins. Variety of compounds is due to the fact that neuroprotectors belong to the nootropic drugs of wide impact. Neuroprotectors protective therapy has 2 directions: primary and secondary.

Литература

1. *Астахов Ю.С., Скоробогатов Ю.В.* Новые возможности нейропротекции в комплексном лечении глаукомы препаратами растительного происхождения (по данным литературы). Русский медицинский журнал, 2007, 7, с. 130-137.
2. *Ванюшин Б.Ф.* Апоптоз у растений. Успехи биологической химии, М., 2001, т.41, с. 3-38.
3. *Великая Н.В., Залесский В.Н.* К вопросу о предупреждении развития апоптоза нейронов флавоноидами-фенолсодержащими соединениями растительных продуктов. Нац. мед. университет им.А.А.Богомольца, Киев, 2004.

4. *Воронина Т.А., Середенин С.Б.* Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы. Экспериментальная и клиническая фармакология, 1998, т.61, 4, с. 3-9.
5. *Кузнецов В.В., Шевяков Н.И.* Пролин при стрессе: биологическая роль, метаболизм, регуляция. Физиология растений, 1999, т.46,2, с. 321-336.
6. *Кулинский В.И.* Нейротрансмиттеры и головной мозг. Соросовский образовательный журнал, (Soros Educational Journal). М., 2001, т. 7, 6 (67), с.11-16.
7. *Кушнерова Н.Ф., Спрыгин В.Г., Рахманин Ю.Ф.* Регуляция метаболизма этилового спирта в организме олигомерными проантоцианидинами, как способ профилактики его токсического действия. Гигиена и санитария. 2003, 5, с.58-61.
8. *Мнацаканян В.А., Ерибемян М.И., Ананикян В.В.* Сравнительная оценка антирадикальной активности некоторых изохинолиновых алкалоидов. Globe of Science, 2009, 8, с. 31-33.
9. *Прозоровский В.Б.* Тормозные аминокислоты. Возбуждающие аминокислоты. Убереечь мозг от перегрузок и старения. Химия и жизнь, 2006, 7, с.46-49.
10. *Сейфулла Р.Д., Рожкова Е.А., Ким Е.К.* Антиоксиданты. Экспериментальная и клиническая фармакология, 2009, 72, 3, с.60-64.
11. *Спрыгин В.Г., Кушнерова Н.Ф., Фоменко С.Е.* Антирадикальная активность извлечений из дальневосточных растений, содержащих олигомерный проантоцианидиновый комплекс. Бюл. Физиологии и патологии дыхания, 2002, 11, с. 50-53.
12. *Спрыгин В.Г., Н.Ф.Кушнерова.* Природные олигомерные проантоцианидины – перспективные регуляторы метаболических нарушений. Вестник ДВО РАН, 2006, 2, с. 81-90.
13. *Хавкин Э.Г.* Возрастные изменения свободных аминокислот и накопление γ -аминомасляной кислоты в листьях бобовых растений. Физиология растений, 1964, 11. 5, с. 862-866.
14. *Amiot-Carlin M.-J., Tourninaire F., Margotat. A.* Flavonoids in Food and Wine. ISHS Acta Horticulturae 744: International Symposium of Human Health Effects of Fruit and Vegetables, 2008.
15. *Aruoma OI., Bahorun T., Jen L.S.* Neuroprotection by bioactive components in medicinal and food plant extracts. Mutation Research The Fourth International Conference on Environmental Mutagens in Human Populations, 2003, vol. 544(2-3); 203-215.
16. *Bandyopadhyay D., Chattopadhyay A., Ghosh G., Datta A.G.* Oxidative stress-induced ischemic heart disease: protection by antioxidants. Curr.Med.Chem., 2004, vol.11. 3, p. 369-387.
17. *Bastianetto S., Zheng W.H., Quirion R.* Neuroprotective abilities of resveratrol and other red wine constituents against nitric oxide related toxicity in cultured hippocampal neurones. British Journal of Pharmacology. 2000, 131, 711-720.
18. *Baur R., Simmen U., Seen M., Seguin U., Sigel E.* Novel plant substances acting as beta subunit isoform-selective positive allosteric modulators of GABA_A receptors. Molecular Pharmacology, 2005, 68, p.787-792.
19. *Baureithel K.H., Zheng W.H., Engesser A., Burkard W., Schaffer W.* Inhibition of benzadepine binding in vitro by amentoflavone, a constituent of various species of Hypericum. Pharm. Acta Helv., 1997, 72, p.153-157.
20. *Bors W., Michel C., Stettmaier K.* Electron paramagnetic resonance studies of radical species of proanthocyanidins and gallate esters. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2000, 374, 2, p. 347-355.

21. *Borzellea J., Peters D., Hall W.* A 13-week dietary toxicity and toxicokinetic study with L-theanine in rats. *Food Chemical Toxicology*, 2006, 44 (7): 1158-1166.
22. *Bouche N., Lacombe B., Fromm H.* GABA signaling: A conserved and ubiquitous mechanism. *Trends in Cell Biology*, 2003, 13, 607-610.
23. *Bouche N., Fromm H.* GABA in plants: Just a metabolite? *Trends in Plant Science*, 2004, 9, p. 110-115.
24. *Bown A.W., Shelp B.J.* The metabolism and function of gamma-aminobutyric acid. *Plant Physiology*, 1997, 115: p. 1-5.
25. *Brochet D.,Chermat R., DeFeudis F.V., Drieu K.* Effects of single intraperitoneal injections of an extract of Ginkgo biloba (EGb 761) and its terpene trilactone constituents on barbitol-induced narcosis in the mouse. *General Pharmacology*, 1999, 33, p.249-256.
26. *Brosnan J.T., Brosnan M.E.* The Sulfur-Containing Amino Acids. The American society for nutrition *J.Nutr.*, 2006, 136: 1636S-1640S.
27. *Campbell E.L., Chebib M., Johnston G.A.R.* The dietary flavonoids apigenin and (-) epigallocatechin gallate enhance the positive modulation by diazepam of the activation by GABA of recombinant GABA_A receptors. *Biochemical Pharmacology*, 2004, 68, p. 1631-1638.
28. *Casimir J., Renard M.* Separation and characterization of N-ethyl-gamma-glutamine from *Xerocomus badius*. *Biochim.Biophys. Acta*, 1960, 39: 462-468.
29. *Choi S.E., Choi S., Lee J.H.,Whiting P.J., Lee S.M., Na S.Y.* Effects of ginsenosides on GABA_A receptor channels expressed in *Xenopus* oocytes. *Arch. Pharm. Res.*, 2003, 26, p.28-33.
30. *Choi Y.B., Kim Y.I., Lee K.S., Kim B.A., Kim D.J.* Protective effect of epigallocatechin gallate on brain damage after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Brain Res.*, 2004, 1019, p.47-54.
31. *Chun Su Yuan, Sangeeta Mehendale, Yingping Xiao, Han H.Aung, Jing-Tian Xie, Michael K.Ang-Lee.* The Gamma-Aminobutyric Acidergic Effects of Valerian and Valerenic Acid on Rat Brainstem Neuronal Activity. *International Anesthesia Research Society*, 2004, p.353-358.
32. *Condit E.M, Keller B.* The glycine-rich cell wall proteins of higher plants. Organisation and assembly of plant and animal extracellular matrix. San-Diego: Academic Press,1990, p.119-135.
33. *Cossins E., Lee R., Parker L.* ESR studies of vitamin C regeneration, order of reactivity of natural source phytochemical preparations. *Biochemistry and Molecular Biology*, 1998, vol. 45. 3. p.583-597.
34. *Dajas F., Rivera-Megret F., Blasina F., Arredondo F., Abin-Carriquiry J.A., Costa G., Echeverry C., Lafon L., Heisen H., Ferrejr M., Morquio A.* Neuroprotection by flavonoids. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2003, 36, 12, p.1613-1620.
35. *DeFeudis F.V.* Bilobalide and neuroprotection. *Pharmacological Research*, 2002, 46, p.565-568.
36. *Deiml T., Haseneder R., Zieglansberger W., Rammes G., Eisesamer B., Rupprecht R., Hapfelmeier G.* Alpha-tujone reduced 5-HT₃ receptor activity by an effect on the agonist-induced desensitization. *Neuropharmacology*, 2004, vol. 46, p.192-201.
37. *Delauney A.J., Verma D.P.S.* Proline biosynthesis and osmoregulation in plants. *The Plant Journal*, 1993, 4, p.215-223.

38. *Dietz B.M., Mahady G.B., Pauli G.F., Farnsworth N.R.* Valerian extract and valerianic acid are partial agonist of the 5-HT_{5a} receptor in vitro. Brain research. Molecular brain research, 2005, 138, p.191-197.
39. *Egashira N., Ishigami N., Pu F. et al.* Theanine prevents memory impairment induced by repeated cerebral ischemia in rats. Phytotherapy Research, 2008, vol. 22 (1): 65-68.
40. *Fernandez S., Wasowski C., Paladini A.C., Marder M.* Sedative and sleepenhancing properties of linarin, a flavonoid isolated from *Valeriana officinalis*. Pharmacology, biochemistry, and behavior, 2004, 77, p.399-404.
41. *Fine A.M.* Oligomeric proanthocyanidin complexes: history, structure and phytopharmaceutical applications. Altern. Med. Rev., 2000, vol. 5, p.553-562.
42. *Fuhrman B., Aviram M.* Pomegranate and cardiovascular Diseases: Pomegranate Juice Polyphenolic Antioxidants Protect against Oxidative Stress and Atherosclerosis Development. ISHS Acta Horticulturae 744:International Symposium of Human Health Effects of Fruit and Vegetables, Canada, 2008.
43. *Gehm B.D., McAndrews J.M., Chien P.Y., Jameson J.L.* Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1997; 94(25):14138-43.
44. *Ghochikyan A.T., Topchyan H.V., Margaryan T.S., Revazova L.V.* Gamma-aminobutyric acid (GABA) in some medicinal and food plants. The Second International Symposium BIOPHARMA-2010: From Science to Industry, proceedings, 2010, p. 14-15.
45. *Gomez-Ramirez M., Higgins B.A., Rycroft J.A., Owen G.N., Mahoney J., Shpaner M., Foxe J.J.* The Deployment of Intersensory Selective Attention: A High-density Electrical Mapping Study of the Effects of Theanine. Clinical Neuropharmacology, 2007, 30(1): 25-38.
46. *Gottesmann C.* GABA mechanisms and sleep. Neuroscience, 2002, vol. 111, p.231-239.
47. *Grander R.E., Campbell E.L., Jonson G.A.R.* (+) -and (-)-borneol: Efficacious positive modulators of GABA action at human recombinant α -1, β 2-gamma2L GABA_A receptors. Biochemical Pharmacology, 2005, 69, p.1101-1111.
48. *Hanrahan J.R., Cherib M., Davucheron N.M., Hall B.J., Jonston G.A.R.* Semisynthetic preparation of amenthoflavone: A negative modulator at GABA_A receptors. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2003, vol. 13, 14, p.2281-2284(4).
49. *Haskell C.F., Kennedy D.O., Milne A.L., Wesnes K.A., Scholey A.B.* The effects of L-Theanine, caffeine and their combination on cognition and mood. Biological Psychology, 2008, 77(2): 113-122.
50. *Hiroyuki K., Ohnishi N.* Occurrence of Taurine in Plants. Agric. Biological Chemistry, 1986, 50 (7), p.1887-1888.
51. *Hold K.M., Sirisoma N.S., Ikeda T., Narahashi T., Casida J.E.* α -Tujone (the active component of absinthe): γ -Aminobutyric acid type A receptor modulation and metabolic detoxication. Proceedings of the National Academy of Sciences, USA, 2000, 97, p.3826-3831.
52. *Hossain S.J., Aoshima H., Koda H., Kiso Y.* Effects of coffee components on the response of GABA_A receptors expressed in *Xenopus* oocytes. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2003, 51, p.7568-7575.
53. *Hossain S.J., Aoshima H., Koda H., Kiso Y.* Fragrances in oolong thea that enhance the response of GABA_A receptors. Bioscience, Biotechnology and Biochemistry, 2004, 68, p.1842-1848.
54. *Hosseinzadeh H., Parvardeh S.* Anticonvulsant effects of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds, in mice. Phytomedicine, 2004, 11, p.56-64.

55. *Huang S.H., Duce R.K., Ghebib M., Sasaki K., Wada K., Johnston G.A.R.* Bilobalide, a sesquiterpene trilactone from Ginkgo biloba, is an antagonist at recombinant alpha(1)beta(2)gamma2L GABA_A receptors. *European journal of pharmacology*, 2003, 464, p.1-8.
56. *Huang S.H., Duce R.K., Ghebib M., Sasaki K., Wada K., Johnston G.A.R.* Ginkgolides, diterpene dilactones of Ginkgo biloba, as antagonists at recombinant alpha (1) beta (2) gamma2L GABA_A receptors. *European journal of pharmacology*, 2004, 494, p.131-138.
57. *Huang S.H., Duce R.K., Ghebib M., Sasaki K., Wada K., Johnston G.A.R.* Mixed antagonistic effects of bilobalide at p1 GABA_C receptors. *Neuroscience*, 2006, 137, p.607-617.
58. *Huen M.S., Leung J.W., Ng W., Lui W.S., Chan M.N., Wong J.T., Xue H.* 5,7-Dihydroxy-6-methoxyflavone, a benzodiazepine site ligand isolated from Scutellaria baicalensis George, with selective antagonistic properties. *Biochemical Pharmacology*, 2003, 66, p.125-132.
59. *Johnston G.A.R., Cherib M., Hanrahan J.N., Mewett K.N.* GABA_C receptors as drug targets. *Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders.*, 2003, 2, p.260-268.
60. *Johnston G.A.R., Hanrahan J.R., Cherib M., Rujee K.Duke, Mewett K.H.* Modulation of Ionotropic GABA Receptors by Natural products of Plant Origin. *Advance in Pharmacology*, 2006, vol. 54, p.285-316.
61. *Kang Tong Ho, Hye Rim Oh, Sun Moon Jung, JongHoon Ryu, Mee Won Park, Yong Kon Park and Sun Yeou Kim.* Enhancement of Neuroprotection of Mulberry Leaves (*Morus alba* L.) Prepared by the Anaerobic Treatment against Ischemic Damage. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2006, 29(2), p.270-274.
62. *Kathiresan A., Tung P., Chinnappa C.C., Peid D.M.* Gamma-aminobutyric acid stimulates ethylene biosynthesis in sunflower. *Plant Physiology*, 1997, 115: p.129-1.
63. *Kawai K., Tsuno N.H., Kitajama J., Okai Y., Yazama K., Asakage M., Sasaky M., Watanabe T., Takahashi K., Nagawa H.* Epigallocatechin gallate Induced apoptosis of monocytes. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2005, 115, p.186-191.
64. *Kavvadias D., Monschein V., Sand P., Riedere P., Schreier P.* Constituents of sage (*Salvia officinalis* L.) with in vitro affinity to human brain benzodiazepine receptor. *Planta medica*, 2003, 69, p.113-117.
65. *Kavvadias D., Sand P., Youdium K.A., Qaiser M.Z., Rice-Evans C., Baur R., Sigel E., Rausch W.-D., Riederer P., Sraier P.* The flavone hispidulin, a benzodiazepine receptor ligand with positive allosteric properties, traverses the blood-brain barrier and exhibits anticonvulsant effects. *British Journal of Pharmacology*, 2004, 142, p.811-820.
66. *Ke Yao, Li Zhang, Vi Dong Zhang, Pan Pan Ye, Nung Zhu.* The flavonoid fisetin, inhibits UV radiation-induced oxidative stress and the activation of NF-kB and MAPK signaling in human lens epithelial cells. *Molecular Vision*, 2008, 14; p.1865-1871.
67. *Kim S.R. et al.* Flavonoids of *Inula britannica* protect cultured cortical cells from necrotic cell death induced by glutamate. *Free Radical Biology & Medicine*, 2002, vol. 32 (7), p.596-604.
68. *Kimura K., Ozeki M., Juneja L., Ohira H.* L-Theanine reduced psychological and physiological stress responses. *Biological Psychology*, 2007, 74 (1): 39-45.
69. *Koda H., Hossain S.J., Kiso Y., Aoshima H.* Aging of whiskey increases the potentiation of GABA_A receptor response. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2003, 51, p.5238-5244.
70. *Lee C.M., Wong H.M., Chui K.Y., Choang T.F., Hon P.M., Chang H.M.* Miltirone, a central benzodiazepine receptor partial agonist from a Chinese medicinal herb *Salvia miltiorrhiza*. *Neuroscience Letters*, 1999, 127, p.237-241.

71. *Levites Y., Amit T., Youdin M., Mandel S.* Involvement of protein kinase C activation and cell survival/cell cycle genes in green thea polyphenol (-)-epigallocatechin 3-gallate neuroprotective action. *Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277, p.30574-30580.
72. *Liu B., Hattori N., Zhang N.J., Wu. B., Jang L., Kitagawa K., Xiong Z.M., Irie T., Inagaki C.* Anxiolytic agent, dihydrohonokiol-B, recovers amyloid beta-protein induced neurotoxicity in cultured rat hippocampal neurones. *Neuroscience Letters*, 2005, 384, p.44-47.
73. *Lu Y.C., Chen H.H., Ko C.H., Lin Y.R., Chan M.H.* The mechanism of honokiol-induced and magnolol-induced inhibition on muscle contraction and Ca^{2+} mobilization in rat uterus. *NAUNY-SCHMIEDEBERG'S ARCHIVES OF PHARMACOLOGY*, 2003, 368, p.262-269.
74. *Lu K., Gray M., Oliver C., Liley D., Harison B., Bartholomeusz C., Phan K., Nathan P.* The acute effects of L-Theanine in comparison with alprazolam on anticipatory anxiety in humans. *Human Psychopharmacology*, 2004, 19 (7): 457-465.
75. *Maber P., Hanneken A.* Flavonoids Protect Retinal Ganglion Cells from Oxidative Stress-induced Death. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2005, 46, 12, p.4796-4803.
76. *Maffei Facino R., Carini M., Aldini G. et al.* Sparing effects of procyanidins from *Vitis vinifera* on vitamin E: in vitro studies. *Planta Medica*, 1998, vol. 64, 4, p. 343-347.
77. *Maher P., Akaishi T., Abe K.* Flavonoid fisetin promotes ERK-dependent long-term potentiation and enhances memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, vol. 103, 44, p.16568-16573.
78. *Marder M., Viola H., Wasowski C., Fernandez S., Medina J.H., Paladini A.C.* 6-methylapigenin and hesperidin: new valeriana flavonoids with activity on the CNS. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2003, 75, p.537-545.
79. *Matsumoto H., Nacamura H., Tachibanaki S., Kamamura S., Hirayama M.* Stimulatory effect of cyanidin-3-glycosides on the regeneration of rodopsin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2003, 51, p.3560-3563.
80. *Matsumoto H., Nakamura Y., Iida H., Ito K.* Comparative assessment of distribution of black current anthocyanins in rabbit and rat ocular tissues. *Exp. Eye Res*, 2006, 83, p.348-356.
81. *Medina J.H., Viola H., Wolfman C. et al.* Neuroactive flavonoids: new ligands for the benzodiazepine receptor. *Phytomedicine*, 1998, 5, p.235-243.
82. *Minner D.D., Lee S.K.* Evaluatuon of plant growth enhancer (GABA - gamma aminobutyric acid) for Establishment of *Agrostis palustris* Huds. *Herbicide and Growth Regulator Research*, 2004.
83. *Nathan P., Lu K., Gray M., Oliver C.* The neuropharmacology of L-Theanine (N-ethyl-L-glutamine): a possible neuroprotective and cognitive enhancing agent. *Journal of Herbal Pharmacotherapy*, 2006, 6 (2): 21-30.
84. *Natella F., Belilli F., Gentili V. et al.* Grape seed proanthocyanidins prevent plasma postpropandial oxidative stress in humans. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2002, 50, p.7720-7725.
85. *Olinski R., Gaskowski D., Foksinski M., Roszkowski K., Jaruga P.* Oxidative DNA damage: assessment of the role in carcinogenesis. *Atherosclerosis and acquired immunodeficiency syndrome. Free Radical Biology & Medicine*, 2002. vol. 33, 33, p.192-200.
86. *Perry N.S., Howes M.J., Houghton P., Perry E.K.* Why sage may be a wise memory remedy: Effects of salvia on the nervous system. *Med. Arom. Plants Indust. Profiles*, 2000, 14, p.207-223.

87. *Perry N.S., Anderson R.E., Brennan N.J., Douglas M.H., Heaney A.J., McGimpsey J.A., Smallfield B.M.* Essential oils from Dalmatian sage (*Salvia officinalis* L.): Variations among individuals plant parts, seasons and sites. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1999, 47, p.2048-2054.
88. *Pierce S.K., Warren J.W.* The taurine efflux portal used to regulate cell volume in response to hypoosmotic stress seems to be similar in many cell types: lessons to be learned from molluscan red blood cells. *The Society for Integrative and Comparative Biology*, 2001, 41 (4), p.710-720.
89. *Priestley C.M., Williamson E.M., Wafford K., Satterle D.W.* Thymol, a constituent of thyme essential oil, is a positive allosteric modulator of human GABA_A receptors and a homo-oligomeric GABA_A receptor from *Drosodhila melanogaster*. *British Journal of Pharmacology*, 2003, 140, p.1363-1372.
90. *Reynolds L.E.F., ed. Martinale.* The extra Pharmacopoeia, 36th ed., London, The Pharmaceutical Press, 2008.
91. *Rimbach G., Virgili F., Park Y.C., Parcer L.* Effect of proanthocyanidins from *Pinus maritima* on glutathione levels in endothelial cells challenged by-3-morpholiniosydnonimine or activated macrophages. *Redox Rep.*, 1999, vol.4, 4, p. 171-177.
92. *Roosens Nancy H., Willem Rudolf, Yan Li, Verbruggen Ingrid, Biesemans Monique, Jacobs Michel.* Proline metabolism in the wild-type and in a salt-tolerant mutant of *Nicotiana plumbaginifolia* studied by ¹³C-nuclear magnetic resonance imaging. *Plant physiology*, 1999, vol. 121. p. 1281-1290.
93. *Rutherford D.M., Nielsen M.P.C., Hansen S.K., Witt M.R., Bergendorf O., Sterner O.* Isolation from *Salvia officinalis* and identification of two diterpenes which inhibit t-butylbicyclopophosphor[³⁵S] thionate binding to chloride channel of rat cerebrotical membranes in vitro. *Neuroscience Letters*, 1992, 135, p.224-226.
94. *Santos M.S., Ferreira F., Cunha A.P., Carvalho A.P., Ribeiro C.F., Macedo T.* Synaptosomal GABA release as influenced by valerian root extract – involvement of the GABA carrier. *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie*, 1994, 327, p.220-231.
95. *Sasaky K., Hatta S., Haga M., Ohshika H.* Effects of bilobalide on gamma-aminobutyric acid levels and glutamic acid decarboxylase in mouse brain. *European Journal of Pharmacology*, 1999, 367, p.165-173.
96. *Sasaky K., Oota I., Wada K., Inomata K., OhshiKa H., Haga M.* Effects of bilobalide a sesquiterpene in *Ginkgo biloba* leaves, on population spices in rat hippocampal slices. In *Comparative Biochemistry and Physiology Part. C: Pharmacology, Toxicology and Endocrinology*, 1999, 124, p.315-321.
97. *Scalbert A., Deprez S., Mila I. et al.* Proanthocyanidins et human health: systemic effects and local effects in the gut. *BioFactors* (Oxford, England), 2000, vol.13, 1-4, p.115-120.
98. *Serraj R., Shelp B.J., Sinclair T.R.* Accumulation of γ-aminobutyric acid in nodulated soybean in response to drought stress. *Physiologia Plantarum*, 1998, 102, 1, p.79-86.
99. *Shelp B.J., Bown A.W., McLean M.D.* Metabolism and functions of gamma-aminobutyric acid. *Trend in Plant Science*. 1999, vol. 4, 11, p. 446-452.
100. *Subramanian Divakaran.* Taurine: an Amino Acid Rich in Fish Meal. VIII Symposium International de Nutricion Acuicola. 15-17 November 2006. Monterrey, Nuevo Leon, Mexico.
101. *Tavakoli A.M., Pourshanazari A., Heshmatian B.* Vitamin E Derivate Alfa-Tokotrienol Failed to Show Neuroprotective Effects after Embolic Stroke in Rats. *Iranian Journal of Basic Medicinal Science*, 2009, 12,1, p.9-17.

102. *Tildesley N.T., Kennedy D.O., Perry E.K., Ballard C.G., Savelev S., Wesnes K.A., Scholey A.B.*, Salvia lavandulaefolia (Spanissh sage) enhances memory in healthy young volunteers. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 2003, 75, p.669-674.
103. *Turner R.T., Evans G.L., Zhang M.Z., Maran A., Sibonga J.* Is resveratrol an estrogen against in growing rats? *Endocrinology*, 1999, 140, p.50-54.
104. *Uwai K., Ohashi K., Takaya Y., Ohta T., Tadano T., Kisaro K., Shibusawa K., Sakakibara R., Oshima Y.* Exploring the structural basis of neurotoxicity in C(17)-polyacetylenes isolated from water hemlock. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2000, 43, p.4508-4515.
105. *Uwai K., Ohashi K., Takaya Y., Oshima Y., Furukawa K., Yamagata K., Omura T., Okuyama S.* Virol A, a toxic trans-polyacetilenic alcohol of *Cicuta virosa*, selective inhibits the GABA-induced Cl⁻ current in acutely dissociated rat hippocampal A 1 neurons. *Brain Research (Elsevier Science Publishing Company)*, 2001, 889, p.174-180.
106. *Vandewalle I., Olsson R.* The gamma-aminobutyric acid shunt in germinating *Sinapis alba* seeds. *Plant Science Letters*, 1983, 31, p.269-273.
107. Vidal, 2000. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России, изд. VI, АстраФармСервис, Е-358.
108. *Viola H., Wasowski C., Levi de Stein M., Wolfman C., Silvera R., Medina A.E., Paladini A.C.*, Apigenin, a component of *Matricaria recutita* flowers, is a central benzodiazepine receptors-ligand with anxiolytic effects. *Planta medica*, 1995, 61, p.213-216.
109. *Vladimirov Y.A., Proscurnina E.V., Demin E.M., Matveeva N.S., Lubitskij O.B., Novikov A.A., Izmailov D.Y., Osipov A.N., Tikhonov V.P., Kagan V.E.* Dihydroquercetin (taxifolin) and other flavonoids as inhibitors of free radical formation at key stages of apoptosis. *Biochemistry (Moscow)*, 2009, 74(3), p. 301-307.
110. *Wang H.Y., Hui K.M., Chen Y.J., Xu S.X., Wong J.T.F., Xue H.* Structure-activity relationships of flavonoids, isolated from *Scutellaria baicalensis*, binding to benzodiazepine site of GABA_A receptor complex. *Planta medica*, 2002, 68, p.1059-1062.
111. *Wainreb O., Mandel S., Amir T., Youdim N.B.* Neurological mechanisms of green tea polyphenols in Alzheimer's and Parkinson's disease. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2004, 15, p.506-516.
112. *Yamada T., Teraschima T., Okudo T., Juneja L.R., Yokogoshi H.* Effects of Theanine, γ -glutamylehylamide, on neurotransmitter release and its relationship with glutamic acid neurotransmission. *Nutr. Neuroscience*, 2005, 8(4):219-226.
113. *Yuan S.C., Mehendale S., Xiao Y., Aung H.H., Xie J.T., Ang-Lee M.K.* The γ -aminobutyric acidergic effects of valerian and valerenic acid on rat brainstem neuronal activity. *Anesthesia & Analgesia (The Gold Standard Anesthesiology)*, 2004, 98, p.353-358.