

УДК 615.322

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF194443-449>

Научная статья



Сравнительное исследование влияния экстрактов тимьяна Маршалла на когнитивные функции мышей в радиальном лабиринте

А.С. Шереметьева, А.Ю. Каретникова, Н.А. Дурнова, А.С. Дердюк, В.И. Скиба

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

Актуальность. Когнитивные нарушения — проблема современной медицины, влияющая на многие сферы жизни общества. Поиск лекарственных средств, способных корректировать эти расстройства, достаточно актуален. Особый интерес представляют вещества с минимальными побочными эффектами, одними из которых являются средства растительного происхождения.

Цель. Изучение рабочей и долговременной пространственной памяти мышей в тесте «восьмирукавный радиальный лабиринт» под влиянием многократного введения экстрактов тимьяна Маршалла.

Материалы и методы. Исследование проведено на 24 нелинейных мышах-самцах, разделенных на 4 группы — контрольную и 3 опытные. В течение семи суток животным ежедневно внутривенно вводили кофеин в дозе 40 мг/кг (1-я группа), спиртовой экстракт тимьяна Маршалла в дозе 100 мг/кг (2-я группа), водный экстракт тимьяна Маршалла в дозе 100 мг/кг (3-я группа). Для оценки когнитивных функций использовали тест «радиальный лабиринт» (radial maze), вычисляя баллы памяти.

Результаты. По результатам исследования было установлено, что животные, получавшие кофеин (40 мг/кг), показали более высокий балл памяти по сравнению с другими исследуемыми группами. Введение водного экстракта тимьяна Маршалла в дозе 100 мг/кг (3-я группа) приводило к увеличению баллов памяти к четвертым суткам тестирования. У 2-й опытной группы изменений баллов памяти в зависимости от введения спиртового экстракта тимьяна Маршалла (100 мг/кг) не отмечалось.

Выводы. Применение кофеина (40 мг/кг) вызывало активацию как кратковременной, так и долговременной памяти мышей. Введение водного экстракта тимьяна Маршалла (100 мг/кг) воздействовало на рабочую память и не вызывало формирования долговременной пространственной памяти животных. Спиртовой экстракт тимьяна Маршалла (100 мг/кг) показал минимальное влияние на формирование рабочей и долговременной пространственной памяти мышей.

Ключевые слова: *Thymus marschallianus* Willd.; экстракт; когнитивные функции; поведенческие реакции; кофеин.

Как цитировать:

Шереметьева А.С., Каретникова А.Ю., Дурнова Н.А., Дердюк А.С., Скиба В.И. Сравнительное исследование влияния экстрактов тимьяна Маршалла на когнитивные функции мышей в радиальном лабиринте // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19. № 4. С. 443–449. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF194443-449>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF194443-449>

Research article

Comparative study of the effect of *Thymus marschallianus* Willd. extracts on the cognitive functions of mice in the radial maze

Anna S. Sheremet'eva, Alyona Yu. Karetnikova, Natalya A. Durnova, Agelika S. Derdyuk, Victoria I. Skiba

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

BACKGROUND: Cognitive impairment is a problem of modern medicine that affects many areas of society. The search for drugs that can correct these disorders is quite relevant. Of particular interest are substances with minimal side effects, some of which are herbal products.

AIM: Study of the working and long-term spatial memory of mice in the «eight-arm radial maze» test under the influence of repeated administration of *Thymus marschallianus* Willd. extracts.

MATERIALS AND METHODS: The study was carried out on 36 non-linear male mice, divided into 4 groups – control and 3 experimental. For 7 days, the animals were injected daily intragastrically with caffeine at a dose of 40 mg/kg (1st group), alcoholic extract of *Thymus marschallianus* Willd. at a dose of 100 mg/kg (2nd group), aqueous extract of *Thymus marschallianus* Willd. at a dose of 100 mg/kg (3rd group). To assess cognitive function, a radial maze test was used to calculate memory scores.

RESULTS: According to the results of the study, it was found that animals receiving caffeine (40 mg/kg) showed a higher memory score compared to other study groups. The introduction of an aqueous extract of *Thymus marschallianus* Willd. at a dose of 100 mg/kg (group 3) led to an increase in memory points by the 4th day of testing. In the second experimental group, there were no changes in memory points depending on the administration of an alcoholic extract of *Thymus marschallianus* Willd. (100 mg/kg).

CONCLUSIONS: The use of caffeine (40 mg/kg) caused the activation of both short-term and long-term memory in mice. Administration of an aqueous extract of *Thymus marschallianus* Willd. (100 mg/kg) affected working memory and did not induce the formation of long-term spatial memory in animals. An alcoholic extract of *Thymus marschallianus* Willd. (100 mg/kg) showed minimal effect on the formation of working and long-term spatial memory in mice.

Keywords: *Thymus marschallianus* Willd.; extract; cognitive function; behavioral responses; caffeine.

To cite this article:

Sheremet'eva AS, Karetnikova AY, Durnova NA, Derdyuk AS, Skiba VI. Comparative study of the effect of *Thymus marschallianus* Willd. extracts on the cognitive functions of mice in the radial maze. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(4):443–449. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF194443-449>

Received: 11.10.2021

Accepted: 16.11.2021

Published: 29.12.2021

АКТУАЛЬНОСТЬ

Когнитивные нарушения — актуальная проблема современной медицины, связанная с ростом психических и неврологических расстройств, проводящая к трудностям в бытовой, социальной, профессиональной деятельности и снижению качества жизни [1].

В коррекции нарушений когнитивных функций основными лекарственными препаратами являются ноотропы, которые представлены разными фармакологическими группами с различным механизмом действия. Однако они обладают рядом отрицательных свойств: недостаточная эффективность, токсическое воздействие, побочные реакции [2–3], что делает актуальным поиск профилактических и лечебно-восстановительных средств, эффективных при патологиях данного типа. В том числе, интерес представляет поиск и изучение средств растительного происхождения, обладающих наряду с широким спектром активности безопасностью и малой токсичностью.

Так, например, ранее было изучено влияние на когнитивные функции экстрактов центеллы азиатской [4], сельдерея пахучего [5], жимолости голубой [6], растений рода Шалфей [7], комбинированного экстракта из шалфея, розмарина и мелиссы [8]. Для экстрактов тимьяна Маршалла выявлены разнообразные биологические свойства, такие как отхаркивающие, ангиопротекторные, противовоспалительные, антиоксидантные [9], антимикробные [9, 10]. В отношении поведенческих реакций активность экстрактов изучена недостаточно, был установлен только анксиолитический эффект [11], влияние на когнитивные функции исследовано не было.

Целью исследования стало изучение рабочей и долговременной пространственной памяти мышей в тесте «восьмирукавный радиальный лабиринт» под влиянием многократного введения экстрактов тимьяна Маршалла.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования стали 24 нелинейные мышца-самца (возрастом 8–15 нед. и массой 35–40 г). Животные содержались в условиях вивария в индивидуальных клетках, по 6 животных в каждой, с постоянной влажностью и температурой воздуха 24 ± 2 °С, при 12 ч день / 12 ч ночь световом цикле, со свободным доступом к воде и сниженным пищевым рационом.

Все эксперименты были выполнены в соответствии

с правилами, указанными в Директиве Европейского сообщества (2010/63/ЕС), Хельсинкской декларацией о гуманном отношении к животным (редакция 2000 г.), Женевской конвенцией «International Guiding Principles for Biomedical Involving Animals» (Geneva, 1990) и с одобрения комитета по этике СГМУ им. Разумовского (протокол № 4 от 1 декабря 2020 г.).

Лабораторные животные были разделены на 4 группы — группу контроля и 3 опытные. Исследуемые группы на протяжении 7 сут эксперимента ежедневно внутрижелудочно получали следующие вещества: 1-я группа — раствор кофеина в дозе 40 мг/кг («Белорусский завод медицинских препаратов», Беларусь), 2-я группа — спиртовой экстракт тимьяна Маршалла в дозе 100 мг/кг, 3-я группа — водный экстракт тимьяна Маршалла в дозе 100 мг/кг. Группе контроля вводили питьевую воду по массе.

Для исследования использовали измельченную траву тимьяна Маршалла, собранную около Саратова в июне-июле 2020 г. в фазе цветения. Определение вида проводили по ключу В.Н. Гладковой и Ю.Л. Меницкого из справочника «Флора европейской части СССР» [12]. Сырье сушили в сухом, хорошо проветриваемом помещении, затем измельчали до частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм.

Экстракты из указанного растительного материала были приготовлены двумя способами: 1) по требованиям ГФ XIV ОФС.1.4.1.0018.15 «Настои и отвары» (экстрагент — вода) [13]; 2) согласно методике двукратную экстракцию проводили 95 % этиловым спиртом, упаривали и очищали хлороформом, затем полученную водную фракцию снова упаривали до получения густого экстракта [14].

Для оценки когнитивных функций (память, обучение) животных проводили тест «радиальный лабиринт» (radial maze) (Open Science, Россия) [15]. Использовался восьмирукавный радиальный лабиринт с равными по длине рукавами, расходящимися из круглого центра. В конце каждого рукава размещалось пищевое подкрепление (морковь), которое было невидимо из центра лабиринта. На 2–6-е сутки осуществляли видеорегистрацию поведения (1-е сутки не фиксировали).

Тестирование экспериментальных животных проводили со вторых суток введения исследуемых веществ на протяжении 5 дней с перерывом в течение 24 ч после четвертого дня тестирования для оценки долговременной пространственной памяти (табл. 1) [16].

Таблица 1. Модель эксперимента

Дни введения веществ	1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки	4-е сутки	5-е сутки	6-е сутки	7-е сутки
Дни тестирования	–	1-й (тренировка)	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й
		+	+	+	+	–	+

Примечание. В описании результатов эксперимента указаны сутки тестирования.

В первый день тестирования проводили тренировку животных для ознакомления с условиями теста.

Сам тест проходил в два этапа длительностью по 3 мин каждый, с 30-секундным перерывом между ними. В ходе первого этапа были открыты четыре рукава напротив друг друга, тогда как четыре других закрыты. На втором этапе теста ранее открытые рукава закрывали на конце, изолируя пищевое подкрепление, но при этом открывали прежде закрытые.

После проведения тестирования подсчитывали баллы памяти (memory score) по формуле: $MS = (\text{верный вход} - \text{неверный вход}) / (\text{верный вход} + \text{неверный вход})$. При этом верным входом считали однократное посещение рукава, тогда как неверным — повторное.

Из эксперимента мышей выводили передозировкой препаратов для наркоза [внутрибрюшинная комбинация Золетила (Virbac, Франция) и Ксиланита (Нита-Фарм, Россия) в дозе 0,1 мг/кг].

Обработку полученных данных проводили при помощи программы Statistica 12 (StatSoft®, США) с проверкой на нормальность распределения по методу Колмогорова – Смирнова. Для каждой выборки вычисляли среднее арифметическое и стандартную ошибку среднего. При сравнении показателей применяли *t*-критерий Стьюдента. Значимыми считались результаты при $p < 0,05$ (p_1 — по сравнению с контролем, p_2 — со второй опытной группой, p_3 — с третьей опытной группой).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного исследования установлено, что животные 1-й опытной группы (кофеин 40 мг/кг) показали более высокий балл памяти по сравнению с другими исследуемыми группами (см. рисунок). У 2-й опытной группы изменений баллов памяти в зависимости от введения спиртового экстракта тимьяна Маршалла (100 мг/кг)

не отмечалось. У 3-й опытной группы, получавшей водный экстракт тимьяна Маршалла (100 мг/кг), к 4-м суткам отмечалось увеличение баллов памяти.

На 2-е сутки тестирования, после предварительной тренировки, животные группы контроля показали средний балл памяти ($0,63 \pm 0,17$), который снизился к 3-м и 4-м суткам эксперимента ($0,41 \pm 0,19$ и $-0,02 \pm 0,26$ соответственно). При перерыве на 5-й день тестирования от 4-х суток к 6-м наблюдалось увеличение балла памяти ($0,26 \pm 0,16$). Группа, получавшая кофеин в дозе 40 мг/кг, на 2-е и 3-и сутки эксперимента демонстрировала снижение баллов памяти по сравнению с контролем ($-0,41 \pm 0,19$, $p_1 = 0,002$ и $0,02 \pm 0,12$, $p_1 = 0,12$ соответственно). Однако к 4-м и 6-м суткам наблюдалось увеличение баллов памяти ($0,13 \pm 0,11$, $p_1 = 0,60$ и $2,79 \pm 1,84$, $p_1 = 0,19$ соответственно).

На протяжении всех дней наблюдения у данной группы отмечался рост баллов памяти (от $-0,41 \pm 0,19$ до $2,79 \pm 1,84$). Указанные изменения показателей на фоне введения кофеина (в дозе 40 мг/кг) связаны со снижением количества ошибок при повторных заходах в рукава и обусловлены активацией когнитивных функций — кратковременной и долговременной памяти [17, 18].

Группа, получавшая спиртовой экстракт тимьяна Маршалла в дозе 100 мг/кг, на протяжении всех дней тестирования показала следующие баллы: на 2-е сутки — $-0,02 \pm 0,09$, на 3-и отмечалось увеличение до $0,18 \pm 0,09$, на 4-е и 6-е снижение до $0,08 \pm 0,05$ и $-0,25 \pm 0,16$.

При сравнении 2-й опытной группы с контролем на 2-е и 3-и сутки наблюдалось снижение баллов памяти ($p_1 = 0,006$; $p_1 = 0,31$ соответственно), на 4-е сутки увеличение ($p_1 = 0,71$), к 6-м — снижение ($p_1 = 0,05$). По отношению к группе с введением кофеина в дозе 40 мг/кг на 2-е и 3-и сутки было установлено увеличение баллов памяти ($p_2 = 0,09$; $p_2 = 0,32$), на 4-е и 6-е — снижение ($p_2 = 0,69$; $p_2 = 0,13$).

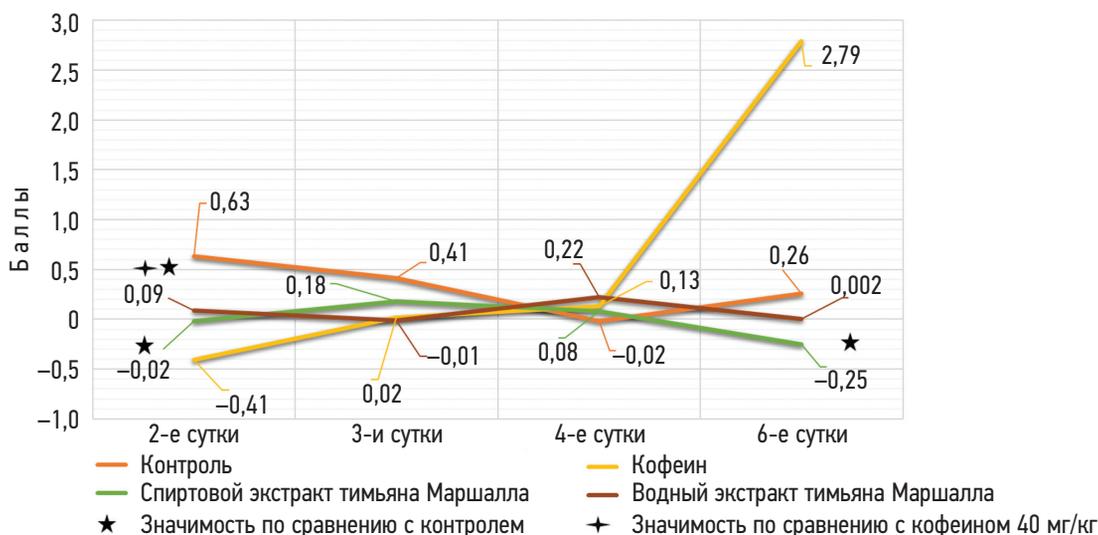


Рисунок. Динамика изменений баллов памяти на 2–6-е сутки эксперимента у исследуемых групп. Значимость ($p < 0,05$) обозначена символами

Таблица 2. Изменение двигательной активности у животных опытных групп

Группы животных	Общее количество заходов			
	2-е сутки	3-е сутки	4-е сутки	6-е сутки
Контроль	4 ± 0,95	4 ± 0,76	5 ± 1,43	5 ± 1,26
Кофеин 40 мг/кг (1-я)	8 ± 2,8	12 ± 1,34*	14 ± 1,67*	14 ± 1,23*
Спиртовой экстракт тимьяна Маршалла 100 мг/кг (2-я)	9 ± 1,98*	10 ± 1,91*	13 ± 2,25*	13 ± 3,22*
Водный экстракт тимьяна Маршалла 100 мг/кг (3-я)	6 ± 0,84	9 ± 1,28*	11 ± 0,48*	11,25 ± 2,06*

*Значимость по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Примечание. В каждом случае приведено среднее арифметическое и стандартная ошибка среднего. В описании результатов эксперимента указаны сутки тестирования.

Следует отметить отсутствие закономерностей в поведении мышей при введении спиртового экстракта, что говорит о минимальном специфическом влиянии на формирование рабочей и долговременной пространственной памяти мышей.

При введении водного экстракта тимьяна Маршалла в дозе 100 мг/кг животным 3-й опытной группы наблюдались следующие изменения в баллах памяти: на 2-е сутки — $0,09 \pm 0,11$, на 3-и сутки снижение до $-0,01 \pm 0,12$, на 4-е — увеличение ($0,22 \pm 0,19$), на 6-е — снижение ($0,002 \pm 0,09$). При сравнении с контролем на 2-е и 3-и сутки отмечалось снижение ($p_1 = 0,02$; $p_1 = 0,08$), на 4-е — увеличение ($p_1 = 0,48$), на 6-е — снижение ($p_1 = 0,18$).

По отношению к 1-й опытной группе на 2-е сутки эксперимента было установлено увеличение баллов памяти ($p_2 = 0,05$), на 3-и — снижение ($p_2 = 0,85$), на 4-е — увеличение ($p_2 = 0,72$), на 6-е — снижение ($p_2 = 0,16$). При сравнении 2-й и 3-й опытных групп на 2-е сутки исследования отмечалось увеличение баллов памяти ($p_3 = 0,47$), на 3-и — снижение ($p_3 = 0,23$), на 4-е и 6-е увеличение ($p_3 = 0,51$; $p_3 = 0,18$).

Изменение указанных показателей говорит о том, что водный экстракт тимьяна Маршалла приводит к позитивной динамике в процессе обучения мышей и влияет на активацию рабочей памяти, но не оказывает воздействия на формирование долгосрочной памяти животных при продолжительности введения в течении 7 сут. Результаты эксперимента обуславливают необходимость более продолжительного исследования эффектов вводимых веществ для оценки их активности при хроническом введении.

При анализе баллов памяти у животных опытных групп была установлена разная степень выраженности двигательной активности (общее количество заходов в рукава лабиринта) (табл. 2).

Так, в 1-й опытной группе (кофеин 40 мг/кг) со 2-х по 6-е сутки эксперимента количество заходов увеличилось на 75 %. По сравнению с контролем данный показатель достоверно увеличился в 2,8 раз. Отмеченные изменения значений согласуются с ранее проведенными исследованиями, в которых данная доза вещества также приводила к повышению активности животных (увеличивалась продолжительность активного плавания мышей) [17, 19].

У 2-й опытной группы (спиртовой экстракт тимьяна Маршалла 100 мг/кг) наблюдалось увеличение двигательной активности на протяжении всех дней исследования (на 44 %), по отношению к контролю к 6-м суткам эксперимента общее количество заходов достоверно увеличилось в 2,6 раз. У 3-й опытной группы (водный экстракт тимьяна Маршалла 100 мг/кг) так же отмечалось увеличение двигательной активности на 87,5 %, по сравнению с контролем показатель на 6-е сутки тестирования достоверно повысился в 2,25 раз.

Повышение двигательной активности при введении экстрактов тимьяна Маршалла также было продемонстрировано в тесте «крестообразный лабиринт» — происходило увеличение пройденного расстояния и времени пребывания в открытых рукавах [11].

ВЫВОДЫ

1. Введение кофеина в дозе 40 мг/кг увеличивало баллы памяти и вызывало активацию когнитивных функций (кратковременной и долговременной памяти).
2. Применение водного экстракта тимьяна Маршалла (100 мг/кг) воздействовало на рабочую память и не вызывало формирования долговременной пространственной памяти.
3. Спиртовой экстракт тимьяна Маршалла (100 мг/кг) показал минимальное влияние на формирование рабочей и долговременной пространственной памяти мышей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Екушева Е.В. Когнитивные нарушения – актуальная междисциплинарная проблема // Русский медицинский журнал. 2018. Т. 26, № 12–1. С. 32–37.
2. Ломтева Н.А., Кондратенко Е.И., Касимова С.К. Ноотропные свойства растительных экстрактов (экспериментальное исследование) // Естественные науки. 2017. № 4. С. 148–154.
3. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Ноотропные свойства препаратов гинкго билоба // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2008. Т. 71, № 4. С. 57–63.
4. Puttarak P., Dilokthornsakul P., Saokaew S., et al. Effects of *Centella asiatica* (L.) Urb. on cognitive function and mood related outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis // Sci Rep. 2017. Vol. 7. No. 1. ID10646. DOI: 10.1038/s41598-017-09823-9
5. Boonruamkaew P., Sukketsiri W., Panichayupakaranant P., et al. *Apiumgraveolens* extract influences mood and cognition in healthy mice // J Nat Med. 2017. Vol. 71. No. 3. P. 492–505. DOI: 10.1007/s11418-017-1077-6
6. Bell L., Williams C.M. A pilot dose-response study of the acute effects of haskap berry extract (*Lonicera caerulea* L.) on cognition, mood, and blood pressure in older adults // Eur J Nutr. 2019. Vol. 58. No. 8. P. 3325–3334. DOI: 10.1007/s00394-018-1877-9
7. Lopresti A.L. *Salvia* (Sage): A Review of its Potential Cognitive-Enhancing and Protective Effects // Drugs R D. 2017. Vol. 17. No. 1. P. 53–64. DOI: 10.1007/s40268-016-0157-5
8. Perry N.S.L., Menzies R., Hodgson F., et al. A randomised double-blind placebo-controlled pilot trial of a combined extract of sage, rosemary and melissa, traditional herbal medicines, on the enhancement of memory in normal healthy subjects, including influence of age // Phytomedicine. 2018. Vol. 39. P. 42–48. DOI: 10.1016/j.phymed.2017.08.015
9. Старчак Ю.А. Фармакогностическое изучение растений рода Тимьян (*Thymus* L.) как перспективного источника получения фитопрепаратов: дис. ... д-ра фарм. наук. Самара; 2016. 470 с. Доступ по ссылке: <http://www.samsmu.ru/files/referats/2016/starchak/dissertation.pdf>. Дата обращения: 22.04.2021.
10. Шереметьева А.С., Дурнова Н.А., Райкова С.В. Исследование антимикробной активности водно-спиртового экстракта тимьяна Маршалла // Сборник трудов VII Научной конференции с международным участием «Современные тенденции развития технологического здоровьесбережения»; Москва, 19 декабря 2019 г. Москва: ФГБНУ ВИЛАР, 2019. С. 509–514.
11. Sevastre-Berghian A.C., Ielciu I., Mitre A.O., et al. Targeting Oxidative Stress Reduction and Inhibition of HDAC1, MECP2, and NF-κB Pathways in Rats with Experimentally Induced Hyperglycemia by Administration of *Thymus marshallianus* Willd. Extracts // Front Pharmacol. 2020. Vol. 11. ID581470. DOI: 10.3389/fphar.2020.581470
12. Флора европейской части СССР / под ред. А.А. Федорова, Ю.Л. Меницкого. Ленинград: Наука, 1978. 259 с.
13. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Москва, 2018. 1814 с.
14. Патент РФ на изобретение № 2012105384/15/ 15.02.2012. Полуконова Н.В., Наволокин Н.А., Дурнова Н.А., и др. Способ получения сухого экстракта из растительного сырья, обладающего биологической активностью. Доступ по ссылке: <https://patentimages.storage.googleapis.com/3d/25/59/2a7d444a4d1789/RU2482863C1.pdf>
15. Горина Я.В., Лопатина О.Л., Комлева Ю.К., и др. Восьмирукавный радиальный лабиринт как инструмент для оценки пространственного обучения и памяти у мышей // Сибирское медицинское обозрение. 2016. № 5. С. 46–52. DOI: 10.20333/25000136-2016-5-46-52
16. Иптышев А.М., Горина Я.В., Лопатина О.Л., и др. Сравнение тестов «восьмирукавный радиальный лабиринт» и «водный лабиринт Морриса» при оценке пространственной памяти у экспериментальных животных в ходе нейрорповеденческого тестирования // Фундаментальная и клиническая медицина. 2017. Т. 2, № 2. С. 62–68. DOI: 10.23946/2500-0764-2017-2-2-62-69
17. Арушанян Э.Б., Попов А.В. Особенности временной организации поведенческого ответа крыс на кофеин // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2005. Т. 68, № 1. С. 10–12. DOI: 10.30906/0869-2092-2005-68-1-10-12
18. Alzoubi K.H., Mhaidat N.M., Obaid E.A., et al. Caffeine Prevents Memory Impairment Induced by Hyperhomocysteinemia // J Mol Neurosci. 2018. Vol. 66. No. 2. P. 222–228. DOI: 10.1007/s12031-018-1158-3
19. Дурнова Н.А., Каретникова А.Ю., Исаев Д.С., и др. Комплексное воздействие кофеина и диоксидина в тесте Порсолта на поведенческие реакции мышей // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24, № 4. С. 315–324. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-4-315-324

REFERENCES

1. Ekusheva E.V. Kognitivnye narusheniya – aktual'naya mezhdistsiplinarnaya problema. *Russian medical journal*. 2018;2(12–1):32–37. (In Russ.)
2. Lomteva NA, Kondratenko EI, Kasimova SK. Nootropic properties of herbal extracts (experimental study). *Natural Sciences*. 2017;(4):148–154. (In Russ.)
3. Arushanyan EB, Beier EV. Ginkgo biloba as a cognitive enhancer. *Éksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2008;71(4):57–63. (In Russ.)
4. Puttarak P, Dilokthornsakul P, Saokaew S, et al. Effects of *Centella asiatica* (L.) Urb. on cognitive function and mood related outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):10646. DOI: 10.1038/s41598-017-09823-9
5. Boonruamkaew P, Sukketsiri W, Panichayupakaranant P, et al. *Apiumgraveolens* extract influences mood and cognition in healthy mice. *J Nat Med*. 2017;71(3):492–505. DOI: 10.1007/s11418-017-1077-6
6. Bell L, Williams CM. A pilot dose-response study of the acute effects of haskap berry extract (*Lonicera caerulea* L.) on cognition, mood, and blood pressure in older adults. *Eur J Nutr*. 2019;58(8):3325–3334. DOI: 10.1007/s00394-018-1877-9
7. Lopresti AL. *Salvia* (Sage): A Review of its Potential Cognitive-Enhancing and Protective Effects. *Drugs R D*. 2017;17(1):53–64. DOI: 10.1007/s40268-016-0157-5
8. Perry NSL, Menzies R, Hodgson F, et al. A randomised double-blind placebo-controlled pilot trial of a combined extract of sage, rosemary and melissa, traditional herbal medicines, on the enhancement of memory in normal healthy subjects, including influence of age. *Phytomedicine*. 2018;39:42–48. DOI: 10.1016/j.phymed.2017.08.015
9. Starchak YuA. *Farmakognosticheskoe izuchenie rastenii roda Tim'yan (THYMUS L.) kak perspektivnogo istochnika polucheniya*

fitopreparatov [dissertation]. Samara, 2016. 470 p. Available from: <http://www.samsmu.ru/files/referats/2016/starchak/dissertation.pdf> (In Russ.)

10. Sheremet'eva AS, Durnova NA, Raikova SV. Issledovanie antimikrobnoy aktivnosti vodno-spirovogo ehkstrakta tim'yana Mar-shalla. *Sbornik trudov Sed'moi nauchnoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem "Sovremennyye tendentsii razvitiya tekhnologii zdorov'esberezheniya"*; 2019 Dec 19; Moscow: FGBNU VILAR, 2019. P. 509–514. (In Russ.)

11. Sevastre-Berghian AC, Ielciu I, Mitre AO, et al. Targeting Oxidative Stress Reduction and Inhibition of HDAC1, MECP2, and NF-κB Pathways in Rats with Experimentally Induced Hyperglycemia by Administration of *Thymus marshallianus* Willd. Extracts. *Front Pharmacol.* 2020;11:581470. DOI: 10.3389/fphar.2020.581470

12. Fedorov AA, Menitskii YuL, editors. *Flora evropeiskoi chasti SSSR*. Leningrad: Nauka, 1978. 259 p. (In Russ.)

13. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. *Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii. XIV izdanie*. Moscow: 2018. 1814 p. (In Russ.)

14. Patent RUS № 2012105384/15/ 15.02.2012. Polukonova NV, Navolokin NA, Durnova NA, et al. *Sposob polucheniya sukhogo ehkstrakta iz rastitel'nogo syr'ya, obladayushchego biologicheskoi*

aktivnost'yu. Available from: <https://patentimages.storage.googleapis.com/3d/25/59/2a7d444a4d1789/RU2482863C1.pdf> (In Russ.)

15. Gorina YaV, Lopatina OL, Komleva YuK, et al. Radial arm maze as a tool for assess the spatial learning and memory in mice. *Siberian medical review.* 2016;(5):46–52. (In Russ.) DOI: 10.20333/25000136-2016-5-46-52

16. Iptyshev AM, Gorina YaV, Lopatina OL, et al. Comparison of radial arm maze and Morris water maze for evaluation of spatial memory in experimental animals during neurobehavioral testing. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2017;2(2):62–68. (In Russ.) DOI: 10.23946/2500-0764-2017-2-2-62-69

17. Arushanyan EB, Popov AV. Peculiarities of the temporal organization of the behavioral response to caffeine in rats. *Experimental and clinical pharmacology.* 2005;68(1):10–12. (In Russ.) DOI: 10.30906/0869-2092-2005-68-1-10-12

18. Alzoubi KH, Mhaidat NM, Obaid EA, et al. Caffeine Prevents Memory Impairment Induced by Hyperhomocysteinemia. *J Mol Neurosci.* 2018;66(2):222–228. DOI: 10.1007/s12031-018-1158-3

19. Durnova NA, Karetnikova AYU, Isaev DS, et al. Complex effect of caffeine and dioxidine on behavioral responses in mice in portolt test. *RUDN journal of medicine.* 2020;24(4):315–324. (In Russ.) DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-4-315-324

ОБ АВТОРАХ

***Анна Сергеевна Шереметьева**, старший преподаватель; адрес: Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0022-8318>; eLibrary SPIN: 3755-4410; e-mail: anna-sheremetyewa@yandex.ru

Алена Юрьевна Каретникова, студент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8043-3142>; eLibrary SPIN: 1374-9994; e-mail: alyona.karetnikova@mail.ru

Наталья Анатольевна Дурнова, декан; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4628-9519>; eLibrary SPIN: 3348-2957; e-mail: ndurnova@mail.ru

Анжелика Сергеевна Дердюк, студент; e-mail: aderdyuk00@gmail.com

Виктория Ильинична Скиба, студент; e-mail: skiba.victoria@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Anna S. Sheremetyeva**, Senior Lecturer; address: 112, Bolshaya Kazachya st., Saratov, 410012, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0022-8318>; eLibrary SPIN: 3755-4410; e-mail: anna-sheremetyewa@yandex.ru

Alyona Yu. Karetnikova, student; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8043-3142>; eLibrary SPIN: 1374-9994; e-mail: alyona.karetnikova@mail.ru

Natalya A. Durnova, Dean; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4628-9519>; eLibrary SPIN: 3348-2957; e-mail: ndurnova@mail.ru

Agelika S. Derduk, student; e-mail: aderdyuk00@gmail.com

Victoria I. Skiba, student; e-mail: skiba.victoria@yandex.ru