

[https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1619](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1619)
УДК 615.21



Оригинальная статья / Research article

Изучение биологической активности экстракта марьянника лесного (*Melampyrum sylvaticum* L.)

Е. Е. Галишевская✉, Е. Н. Полякова, Т. В. Бомбела, А. В. Агафонцева,
А. Г. Анисимова, О. А. Кроткова, Т. А. Ягонцева, В. Г. Лужанин, Е. Р. Курбатов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России). 614990, Россия, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

✉ Контактное лицо: Галишевская Елена Евгеньевна. E-mail: galishevskajaee@pfa.ru

ORCID: Е. Е. Галишевская – <https://orcid.org/0000-0001-9388-333X>; Е. Н. Полякова – <https://orcid.org/0009-0002-1361-6464>;
Т. В. Бомбела – <https://orcid.org/0000-0003-0414-0783>; А. В. Агафонцева – <https://orcid.org/0000-0002-2586-1507>;
А. Г. Анисимова – <https://orcid.org/0000-0002-0555-6804>; О. А. Кроткова – <https://orcid.org/0000-0001-8724-2149>;
Т. А. Ягонцева – <https://orcid.org/0000-0002-0797-8314>; В. Г. Лужанин – <https://orcid.org/0000-0002-6312-2027>;
Е. Р. Курбатов – <https://orcid.org/0000-0001-6426-7976>.

Статья поступила: 20.10.2023

Статья принята в печать: 19.12.2023

Статья опубликована: 27.12.2023

Резюме

Введение. Среди дикорастущих растений, оказывающих влияние на нервную систему, выделяют виды рода марьянник (*Melampyrum* L.), в частности, марьянник лесной – *Melampyrum sylvaticum* L. Извлечения из надземной части растения издавна применяются в народной медицине как седативные и противосудорожные средства. В настоящее время проводится ряд исследований для подтверждения возможности использования марьянника лесного и препаратов на его основе в научной медицине, а также с целью получения лекарственного средства, обладающего низкой токсичностью, комплексной седативной и противосудорожной активностью, что позволит расширить арсенал средств, используемых для лечения заболеваний нервной системы.

Цель. Исследовать *in vivo* острую токсичность, противосудорожную и седативную активность марьянника лесного травы экстракта сухого. **Материалы и методы.** Экстракт получали путем экстрагирования веществ из травы марьянника лесного 50%-м этанолом, методом реперколяции с равной загрузкой сырья, с последующим упариванием до сухого остатка. Исследование фармакологических свойств проводили на нелинейных белых мышах обоего пола массой 17–25 г. Острую токсичность экстракта определяли при пероральном введении в дозах до 5000 мг/кг. Противосудорожную активность оценивали в тесте «коразоловые» судороги, седативную активность – в тесте «открытое поле».

Результаты и обсуждение. При определении острой токсичности экстракта сухого травы марьянника лесного летальность в экспериментальной группе животных отсутствовала, ЛД₅₀ выявить не удалось. В тесте «коразоловые» судороги было показано, что пероральное введение экстракта в дозе 100 мг/кг не влияет на латентный период судорог, но достоверно увеличивает продолжительность жизни животных. В дозе 200 мг/кг существенно увеличивался латентный период судорог и продолжительность жизни, а выживаемость животных составила 20 %. При исследовании седативной активности экстракта в тесте «открытое поле» у животных отмечено снижение вертикальной активности, уменьшение числа «вертикальных стоек», снижение горизонтальной активности по периферии и количества выходов животных в центр площадки, что говорит об угнетении ориентировочно-исследовательского поведения. Под воздействием экстракта происходило снижение интенсивности груминга, как показателя тревожности для данной группы животных. Курсовое введение экстракта в течение тридцати дней приводило к снижению вертикальной активности мышей и угнетению ориентировочно-исследовательского поведения.

Заключение. Марьянника лесного травы экстракт сухой проявляет биологическую активность в опытах на мышах, компенсируя действие коразола, обладает выраженным противосудорожным и седативным действием. ЛД₅₀ экстракта при пероральном введении составила более 5000 мг/кг.

Ключевые слова: марьянник лесной, *Melampyrum sylvaticum*, экстракт сухой, биологическая активность

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

Вклад авторов. Е. Е. Галишевская, Е. Н. Полякова, Т. В. Бомбела, А. В. Агафонцева, А. Г. Анисимова, О. А. Кроткова, Т. А. Ягонцева, В. Г. Лужанин, Е. Р. Курбатов выполняли экспериментальную часть и интерпретировали результаты. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2023 год.

Для цитирования: Галишевская Е. Е., Полякова Е. Н., Бомбела Т. В., Агафонцева А. В., Анисимова А. Г., Кроткова О. А., Ягонцева Т. А., Лужанин В. Г., Курбатов Е. Р. Изучение биологической активности экстракта марьянника лесного (*Melampyrum sylvaticum* L.). Разработка и регистрация лекарственных средств. 2023;12(4–1):119–127. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1619](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1619)

© Галишевская Е. Е., Полякова Е. Н., Бомбела Т. В., Агафонцева А. В., Анисимова А. Г., Кроткова О. А., Ягонцева Т. А., Лужанин В. Г., Курбатов Е. Р., 2023

© Galishevskaya E. E., Polyakova E. N., Bombela T. V., Agafontseva A. V., Anisimova A. G., Krotkova O. A., Yagontseva T. A., Luzhanin V. G., Kurbatov E. R., 2023

Biological Activity study of the *Melampyrum sylvaticum* Extract

Elena E. Galishevskaya✉, Evgeniya N. Polyakova, Tatyana V. Bombela,
Anastasiia V. Agafontseva, Alevtina G. Anisimova, Olga A. Krotkova,
Tatiana A. Yagontseva, Vladimir G. Luzhanin, Evgeny R. Kurbatov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Pharmaceutical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2, Polevaya str., Perm, 614990, Russia

✉ Corresponding author: Elena E. Galishevskaya. E-mail: galishevskaaee@pfa.ru

ORCID: Elena E. Galishevskaya – <https://orcid.org/0000-0001-9388-333X>; Evgeniya N. Polyakova – <https://orcid.org/0009-0002-1361-6464>;
Tatyana V. Bombela – <https://orcid.org/0000-0003-0414-0783>; Anastasiia V. Agafontseva – <https://orcid.org/0000-0002-2586-1507>;
Alevtina G. Anisimova – <https://orcid.org/0000-0002-0555-6804>; Olga A. Krotkova – <https://orcid.org/0000-0001-8724-2149>;
Tatiana A. Yagontseva – <https://orcid.org/0000-0002-0797-8314>; Vladimir G. Luzhanin – <https://orcid.org/0000-0002-6312-2027>;
Evgeny R. Kurbatov – <https://orcid.org/0000-0001-6426-7976>.

Received: 20.10.2023

Revised: 19.12.2023

Published: 27.12.2023

Abstract

Introduction. Among wild plants that have an effect on the nervous system, species of the genus *Melampyrum* L. are distinguished, in particular, *Melampyrum sylvaticum* L. Extracts from the aerial part of the plant have long been used in folk medicine as sedatives and anticonvulsants. Currently, a number of studies are being carried out to confirm the possibility of using wildflower and drugs based on it in scientific medicine, as well as to obtain a drug with low toxicity, complex sedative and anticonvulsant activity, which will expand the arsenal of drugs used to treat diseases of the nervous system.

Aim. To investigate the *in vivo* acute toxicity, anticonvulsant and sedative activity of a dry alcohol extract from the aerial part of *Melampyrum sylvaticum*.

Materials and methods. The extract was obtained by extracting substances from the aerial part of *Melampyrum sylvaticum* with 50 % ethanol, by the method of repercolation with an equal loading of raw materials, followed by evaporation to a dry residue. The study of pharmacological properties was carried out on nonlinear white mice of both sexes weighing 17–25 g. Acute toxicity of the extract was determined by oral administration in doses up to 5000 mg/kg. Anticonvulsant activity was evaluated in the corazole convulsion test, sedative activity was evaluated in the open field test.

Results and discussion. When determining the acute toxicity of a dry alcoholic extract from the aerial part of *Melampyrum sylvaticum*, there was no lethality in the experimental group of animals. LD₅₀ could not be determined. In the corazol convulsion test, it was shown that oral administration of the extract at a dose of 100 mg/kg does not affect the latent period of convulsions, but significantly increases the life expectancy of animals. At a dose of 200 mg/kg, the latent period of seizures and life expectancy significantly increased, and the survival rate of animals was 20 %. When studying sedative activity of the extract from *Melampyrum sylvaticum* in the open field test, a decrease in vertical activity, a decrease in the number of vertical stands, a decrease in horizontal activity along the periphery and the number of animals entering the center of the area were noted, which indicates a suppression of orienting-exploratory behavior. In the experiment, there was a decrease in the intensity of grooming as an indicator of anxiety for this group of animals. A course of administration of the extract for thirty days led to a decrease in the vertical activity of mice and inhibition of orienting-exploratory behavior.

Conclusion. It was found that a dry alcoholic extract from the aerial part of *Melampyrum sylvaticum* exhibits biological activity in animal experiments, compensating for the effect of corazol, and has a pronounced anticonvulsant and sedative effect. The LD₅₀ of the extract when administered orally was more than 5000 mg/kg.

Keywords: *Melampyrum sylvaticum*, dry extract, biological activity

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Elena E. Galishevskaya, Evgeniya N. Polyakova, Tatyana V. Bombela, Anastasiia V. Agafontseva, Alevtina G. Anisimova, Olga A. Krotkova, Tatiana A. Yagontseva, Vladimir G. Luzhanin and Evgeny R. Kurbatov performed the experimental part and interpreted the results. All the authors participated in the discussion of the results.

Funding. This work was financially supported by the Perm Scientific and Educational Center "Rational Subsoil Use", 2023.

For citation: Galishevskaya E. E., Polyakova E. N., Bombela T. V., Agafontseva A. V., Anisimova A. G., Krotkova O. A., Yagontseva T. A., Luzhanin V. G., Kurbatov E. R. Biological activity study of the *Melampyrum sylvaticum* extract. *Drug development & registration*. 2023;12(4–1):119–127. (In Russ.) [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1619](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1619)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальной проблемой современной фармацевтической науки является поиск новых эффективных препаратов, обладающих способностью устранять тревогу, страх, беспокойство, напряжение, повышен-

ную раздражительность, бессонницу и другие проявления широко распространенных заболеваний нервной системы. В комплексной терапии невротических, неврозоподобных, психопатических состояний, вегетативных дисфункций, а также различных судорожных состояний необходимы лекарственные

средства, обладающие такими видами действия как нейромодуляторное, противосудорожное, седативное [1]. Лекарственные средства растительного происхождения, содержащие комплекс биологически активных веществ, имеют достаточно высокую терапевтическую широту, поэтому комплексное изучение биологической активности растительных экстрактов является актуальным.

Среди растительных объектов, эффективность которых доказана при лечении заболеваний нервной системы, возможно выделить виды родов *Valeriana* [2], *Passiflora* [3, 4], *Melissa* [5] и многих других.

Растения рода марьянник – *Melampyrum* L. широко распространены на территории Европы и встречаются от Исландии и Скандинавии до европейской части России [6, 7]. Широко изучен фитохимический состав фенольных соединений марьянника лугового – *Melampyrum pratense* L. (*M. pratense*) и марьянника лесного – *Melampyrum sylvaticum* L. (*M. sylvaticum*) [8, 9].

В ряде исследований у экстрактов, полученных из растений рода марьянник, выявлена антиоксидантная, антимикробная [10], цитотоксическая [11] активность. В последние годы биологическая активность индивидуальных веществ, выделенных из видов рода марьянник, изучается с целью создания потенциальных лекарственных средств для лечения трипаномоза [12], лейшманиоза [13, 14], а также оказывающих противовоспалительное действие [15].

На сегодняшний день научные исследования, связанные с изучением влияния растений рода марьянник на нервную систему, немногочисленны, например, в *in vitro* исследовании показано уменьшение спонтанной активности нейронов на фоне воздействия на культуру клеток водного экстракта марьянника и отдельных флавоноидов, входящих в состав экстракта [16].

Целью данной работы является *in vivo* исследование острой токсичности, противосудорожной и седативной активности сухого спиртового экстракта из травы марьянника лесного (*Melampyrum sylvaticum* L.).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экстракт получали путем экстрагирования растительного сырья – травы марьянника лесного 50%-м этанолом, методом реперколяции с равной загрузкой сырья, с законченным циклом в батарее из четырех перколяторов в соотношении сырье:экстракт – 1:2, при настаивании на каждой ступени экстракции в течение шести часов, объединенные извлечения отстаивали, фильтровали, декантировали, упаривали до сухого остатка в ротационном вакуумном испарителе. Марьянника лесного травы экстракт сухой представляет собой гигроскопичный порошок темно-коричневого цвета, растворимый в воде. Запах слабый специфический, вкус горький.

Фармакологические свойства изучали на нелинейных белых мышах обоего пола массой 17–25 г. Опыты на животных выполнены в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 года). Животные содержались на стандартном пищевом рационе вивария в контролируемых условиях окружающей среды при температуре воздуха +18–26 °C, влажности не более 50 %, объеме воздухообмена (вытяжка-приток) 8:10. В комнате поддерживался 12-часовой цикл освещения. Животные находились в стандартных пластиковых клетках, в качестве подстилки использовалась резаная автоклавированная бумага. Регулярно проводилась рутинная проверка подстилки на микробиологические загрязнения. Животные адаптировались в лаборатории в течение 10 дней до начала введения исследуемых веществ.

Фармакологические исследования проводили в соответствии с Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств¹.

Острую токсичность экстракта определяли при пероральном введении. Экстракт вводили в дозах до 5000 мг/кг и проверяли на группе из шести животных. После введения в течение двух недель наблюдали за двигательной активностью и поведенческими реакциями животных.

Для изучения противосудорожного действия использовали тест «Коразоловые судороги». Судороги вызывали внутрибрюшинным введением коразола в дозе 120 мг/кг в виде 1%-го водного раствора. От данной дозы у всех животных возникают тонико-клонические судороги с латентным временем (0,80 ± 0,02) мин и смерть 100 % животных в фазу тонической экстензии. Экстракт вводили перорально в виде водного раствора за 30 мин до инъекции коразола. О противосудорожном действии судили по предупреждению тонической фазы судорог. Оценивали латентный период, продолжительность жизни, выживаемость животных.

Седативную активность оценивали в тесте «открытое поле». Эксперименты выполнены в два этапа (однократное и курсовое применение препарата) в двух группах из 40 нелинейных мышей обоего пола массой 20–25 г. Животные распределялись по группам рандомизированно. В качестве критерия принималась масса тела таким образом, чтобы ее индивидуальное значение не отклонялось от среднего значения в пределах одного пола более, чем на 10 %. За пять дней до начала каждого этапа эксперимента регистрировали исходные характеристики поведения мышей.

В первой группе измерение поведенческих показателей проводили до начала эксперимента (конт-

¹ Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012. 944 с.

роль), и через 30 минут после введения экстракта. Во второй группе животные были разделены на 4 подгруппы. Измерение поведенческих показателей в каждой из четырех подгрупп проводили до начала эксперимента (контроль), и далее через 10, 20 и 30 суток после введения экстракта. Исследование проводили в специальной камере диаметром 34 см и высотой 17 см, дно которой разбитой на окружности и сектора площадью 9 см².

Экстракт вводили перорально в виде водного раствора в дозе 200 мг/кг. В качестве контроля животным вводили изотонический раствор натрия хлорида в дозе 1 мл/кг. Экстракт и изотонический раствор натрия хлорида вводили ежедневно в одно и то же время утром в течение 30 дней.

Оценивали влияние экстракта на горизонтальную активность (число выходов животного в центр площадки и переходов по секторам), вертикальную активность (по числу вставаний мышей на задние лапки с упором на стенку поля и на весу), косметическую активность (короткий и длительный груминг).

Статистическую обработку результатов фитохимических исследований проводили в соответствии с Государственной Фармакопеей РФ XIV издания. Результаты фармакологических исследований обрабатывали статистическим методом с использованием критерия Стьюдента на персональном компьютере с применением стандартного пакета Microsoft Office Excel. Все расчеты проводили по общепринятым формулам. Результат считали достоверным, если показатель достоверности (*P*) был меньше 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Испытание на острую токсичность

В литературе встречаются данные о наличии у представителей рода марьянник токсического действия. Токсичность марьянников обусловлена наличием аукубина, максимальная концентрация которого наблюдается в семенах [17]. Однако при исследовании острой токсичности сухого экстракта марьяника лесного было установлено отсутствие летальности в экспериментальной группе животных, ЛД₅₀ выявить не удалось. Дальнейшее увеличение дозы экстракта нецелесообразно в связи с отсутствием токсичности в дозе 5000 мг/кг и со сложностью введения большего количества экстракта.

Испытание на противосудорожную активность

Судорожные дозы коразола, как блокатора механизмов торможения, вызывают состояние, сходное с большими эпилептическими припадками, воздействуя на различные отделы головного мозга. Тест «коразоловые судороги» позволяет оценить изменение степени проявления судорожного действия коразола на фоне введения экстракта марьяника лесного. Результаты приведены на рисунке 1.

Данные показывают, что экстракт в дозе 100 мг/кг не влияет на латентный период судорог, но достоверно увеличивает продолжительность жизни. В дозе 200 мг/кг существенно увеличивается латентный период и продолжительность жизни, а выживаемость животных составляет 20 %.

Испытание на седативную активность

Для группы животных в условиях краткосрочного эксперимента отмечено достоверное изменение двигательной активности через 30 минут после перорального введения экстракта (рисунки 2, 3).

Было отмечено снижение вертикальной активности, характеризующей степень проявления уровня тревожности животных. Уменьшение числа «вертикальных стоек» свидетельствует о снижении исследовательской активности, а также тревожности животных, что подтверждает наличие у экстракта марьяника выраженного седативного действия (рисунок 3). Снижение горизонтальной активности по периферии, и количества выходов животных в центр площадки говорит об угнетении ориентировочно-исследовательского поведения (см. рисунок 2).

Исследовательское поведение, которое обнаруживает животное, попадающее в новую ситуацию, очень часто сочетается с проявлением *осторожности*, или с умеренно выраженной реакцией тревоги. В поведении грызунов такой «конфликт мотиваций» обычно обнаруживается появлением более или менее интенсивной реакции груминга. В условиях эксперимента груминг помимо своей основной функции ухода за шерстью оказывается показателем наличия «напряженного» состояния животного. Более интенсивный груминг, по мнению многих исследователей, является показателем более сильно выраженной тревожности в условиях краткосрочного эксперимента [18, 19]. В данном исследовании отмечалось некоторое снижение груминга, как показателя тревожности для данной группы животных (рисунок 4).

Вторая группа животных в условиях длительного эксперимента показала достоверное снижение вертикальной активности в сравнении с контролем. (рисунок 5). В то же время было отмечено снижение горизонтальной активности на периферии, что свидетельствует о снижении стресса у животного и седативном действии препарата. После оценки безопасности обстановки грызуны могут выйти к центральным секторам. Курсовое применение препарата приводит к угнетению ориентировочно-исследовательского поведения, о чем свидетельствует достоверное уменьшение числа выходов в центр площадки. Уже после десятидневного приема экстракта короткий и длительный груминг увеличивается. Для группы животных, прошедших адаптацию в условиях хронического эксперимента при курсовом приеме препарата, такие изменения груминга являются показателем комфортного поведения [18] (рисунок 5).

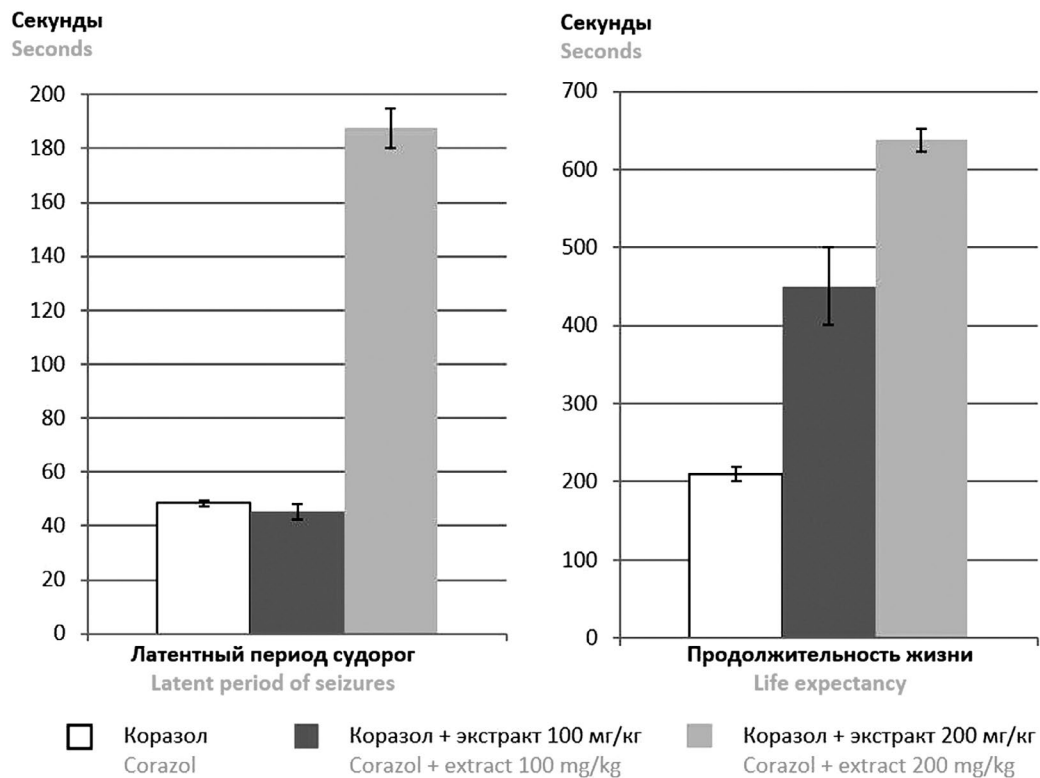


Рисунок 1. Судорожное действия коразола на фоне введения экстракта марьянника лесного

Figure 1. Convulsive action of corazol against the background of the administration of the *Melampyrum sylvaticum* extract

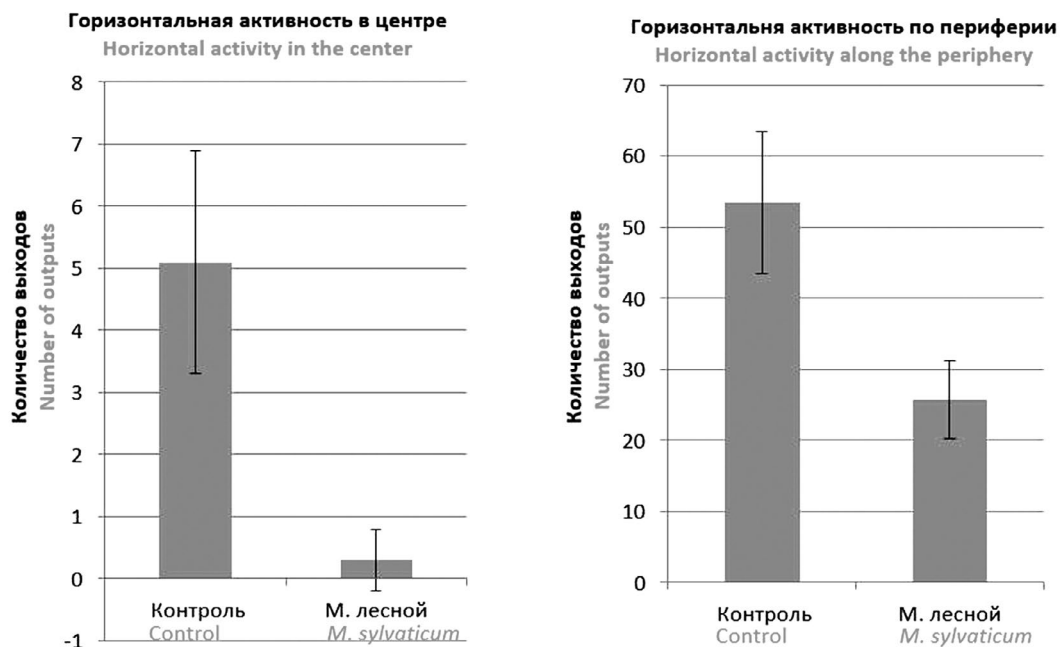


Рисунок 2. Изменение горизонтальной активности животных при однократном применении экстракта марьянника лесного в опыте «открытое поле»

Figure 2. Changes in the horizontal activity of animals with a single application of the *Melampyrum sylvaticum* extract in the open field experiment

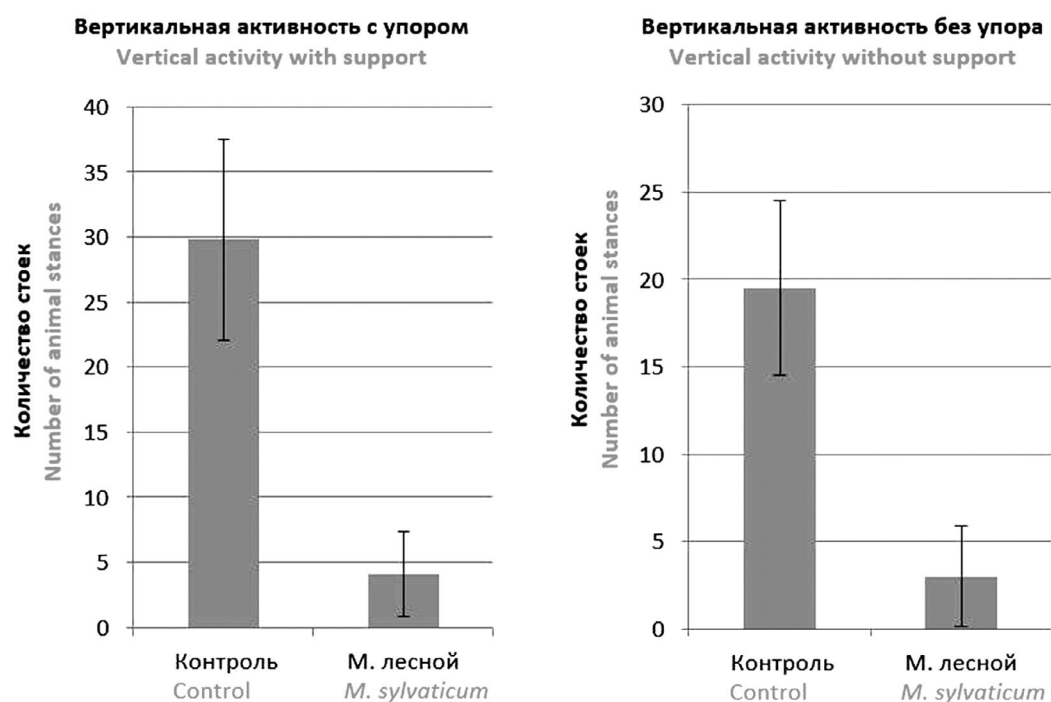


Рисунок 3. Изменение вертикальной активности животных при однократном применении экстракта марьянника лесного в опыте «открытое поле»

Figure 3. Changes in the vertical activity of animals with a single application of the *Melampyrum sylvaticum* extract in the open field experiment

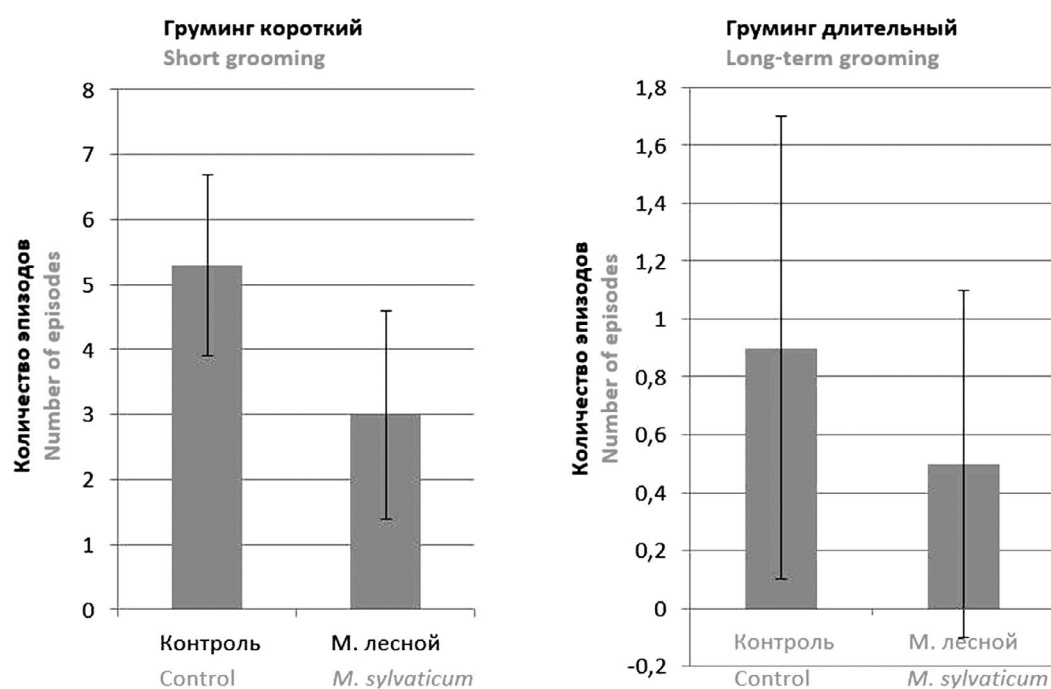


Рисунок 4. Изменение показателей груминга при однократном применении экстракта марьянника лесного в опыте «открытое поле»

Figure 4. Changes in grooming indicators with a single application of the *Melampyrum sylvaticum* extract in the open field experiment

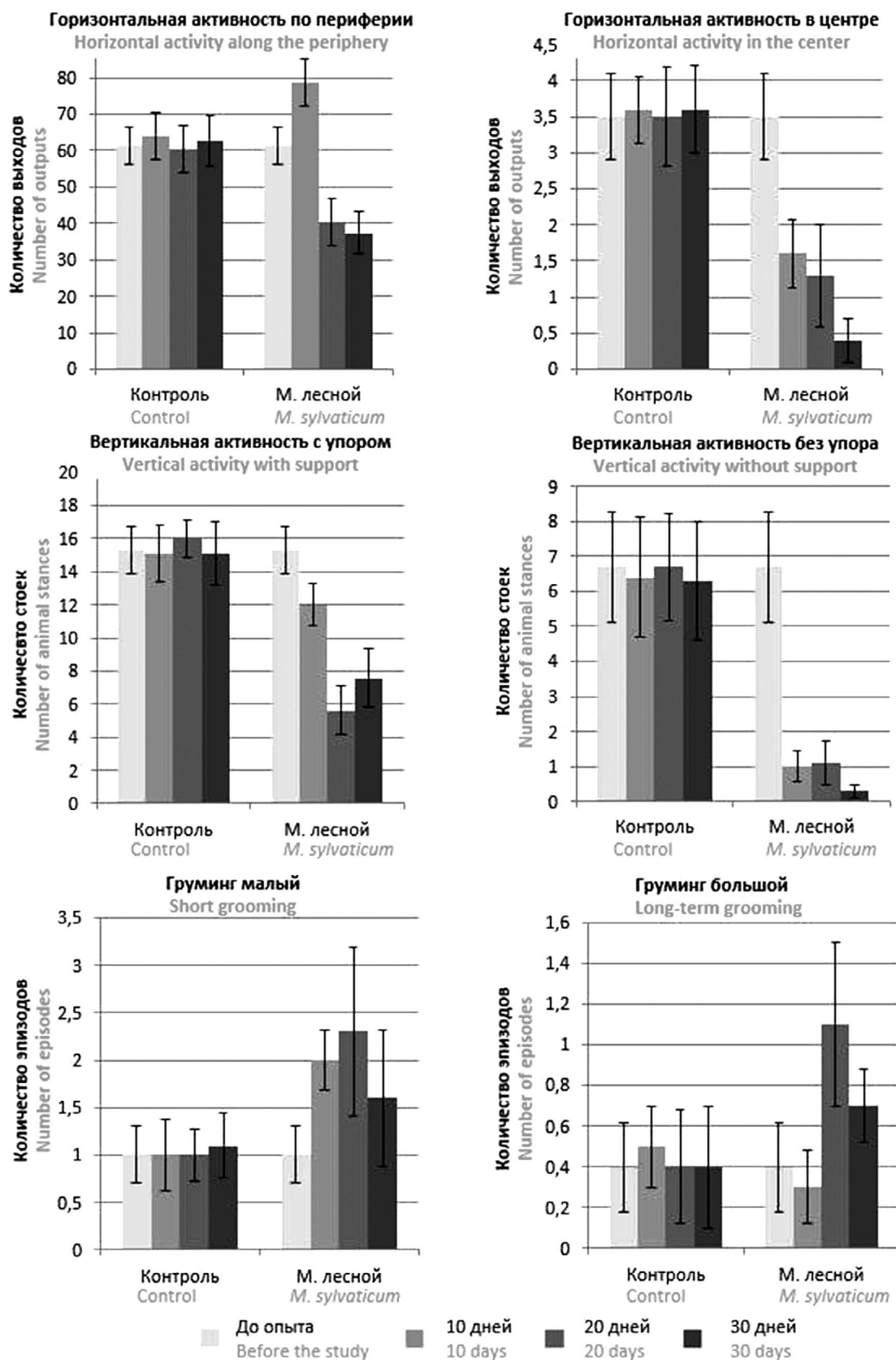


Рисунок 5. Изменение двигательной активности животных при длительном применении экстракта марьянника лесного в опыте «открытое поле»

Figure 5. Changes in the locomotor activity of animals with long-term use of the *Melampyrum sylvaticum* extract in the open field experiment

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенных исследований на мышах, установлено, что марьянника лесного травы экстракт сухой компенсирует действие коразола, обладает противосудорожным и седативным действием. ЛД₅₀ экстракта при пероральном введении составила более 5000 мг/кг. Благодаря установленным видам биологической активности исследуемый экстракт представляет интерес для дальнейшего изучения и разработки на его основе фармацевтической субстанции растительного происхождения.

ЛИТЕРАТУРА

1. McNamara J.O. Cellular and molecular basis of epilepsy. *The journal of neuroscience*. 1994;14(6):3413–3425. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.14-06-03413.1994.
2. Das G., Shin H.-S., Tundis R., Gonçalves S., Tantengco O. A. G., Campos M. G., Acquaviva R., Malfa G. A., Romano A., Robles J. A. H., Clores M. Q., Patra J.-K. Plant Species of Sub-Family Valerianaceae – A Review on Its Effect on the Central Nervous System. *Plants*. 2021;10(5):846. DOI: 10.3390/plants10050846.
3. Janda K., Wojtkowska K., Jakubczyk K., Antoniewicz J., Skonieczna-Żydecka K. Passiflora incarnata in Neuropsychiatric Disorders – A Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(12):3894. DOI: 10.3390/nu12123894.
4. Kaikade A. R., Gurunani S. G., Pandel T. W., Sherekar S. A., Kaikade P. R., Mehare S. R., Gunjarkar S. B., Parate M. W., Jaiswal S. V., Dhawale Y. V., Mohare V. N. Phyto-Pharmacognostic review on Passiflora species. *Journal of Medicinal Plants Studies*. 2023;11(3):35–50.
5. Zam W., Quispe C., Sharifi-Rad J., López M. D., Schoebitz M., Martorell M., Sharopov F., Tsouh Fokou P. V., Mishra A. P., Chandran D., Kumar M., Chen J.-T., Pezzani R. An Updated Review on The Properties of Melissa officinalis L.: Not Exclusively Anti-anxiety. *Frontiers in Bioscience Scholar*. 2022;14(2):16. DOI: 10.31083/j.fbs1402016.
6. Флора Европейской части СССР. Том 5. Л.: Наука; 1981. 380 с.
7. Tennant D. J. Small cow-wheat Melampyrum sylvaticum L.; Scrophulariaceae in England. *Watsonia*. 2008;27(1):23–36.
8. Галишевская Е. Е., Петриченко В. М., Скрябина Е. Н. Фенольные соединения растений рода марьянник. *Фармация*. 2011;2:25–29.
9. Vinogradova N., Vinogradova E., Chaplygin V., Mandzhieva S., Kumar P., Rajput V. D., Minkina T., Seth C. S., Burachevskaya M., Lysenko D., Singh R. K. Phenolic Compounds of the Medicinal Plants in an Anthropogenically Transformed Environment. *Molecules*. 2023;28(17):6322. DOI: 10.3390/molecules28176322.
10. Karadağ A. E., Tosun F. In vitro antimicrobial and antioxidant activity evaluation of Melampyrum arvense L. var. elatius Boiss. and Sedum spurium M. Bieb. extracts. *Acta Pharmaceutica Scientia*. 2019;57(2):193–201. DOI: 10.23893/1307-2080.APS.05712.
11. Mihoğlugil F., Akalgan D., Tosun F. Cytotoxicity screening of some Turkish plants against renal cancer cells. *Journal of Research in Pharmacy*. 2023;27(2):636–641. DOI: 10.29228/jrp.346.
12. Boniface P. K., Elizabeth F. I. Flavonoid-derived privileged scaffolds in anti-trypanosoma brucei drug discovery. *Current Drug Targets*. 2019;20(12):1295–1314. DOI: 10.2174/1389450120666190618114857.
13. Majumder N., Banerjee A., Saha S. A review on new natural and synthetic anti-leishmanial chemotherapeutic agents and current perspective of treatment approaches. *Acta Tropica*. 2023;240:106846. DOI: 10.1016/j.actatropica.2023.106846.

14. Gonçalves G. A., Eifler-Lima V. L., von Poser G. L. Revisiting nature: a review of iridoids as a potential antileishmanial class. *Phytochemistry Reviews*. 2022;21:101–126. DOI: 10.1007/s11101-021-09750-8.
15. Novakovic M., Bukvicki D., Andjelkovic B., Ilic-Tomic T., Veljic M., Tesovic V., Asakawa Y. Cytotoxic Activity of Riccardin and Perrottetin Derivatives from the Liverwort Lunularia cruciate. *Journal of Natural Products*. 2019;82(4):694–701. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.8b00390.
16. Korkotian E., Botalova A., Odegova T., Galishevskaya E., Skryabina E., Segal M. Complex effects of aqueous extract of Melampyrum pratense and of its flavonoids on activity of primary cultured hippocampal neurons. *Journal of Ethnopharmacology*. 2015;163:220–228. DOI: 10.1016/j.jep.2015.01.036.
17. Heide-Jørgensen H. S. Danish and other nordic parasitic plants. 2014. P. 14–16.
18. Майоров О. Ю. Оценка индивидуально-типологических особенностей поведения и устойчивости интактных белых крыс-самцов на основе факторной модели нормального этологического спектра показателей в тесте открытое поле. *Клиническая информатика и телемедицина*. 2011;7(8):21–32.
19. Kalueff A. V., Tuohimaa P. The grooming analysis algorithm discriminates between different levels of anxiety in rats: potential utility for neurobehavioural stress research. *Journal of neuroscience methods*. 2005;143(2):169–177. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2004.10.001.

REFERENCES

1. McNamara J.O. Cellular and molecular basis of epilepsy. *The journal of neuroscience*. 1994;14(6):3413–3425. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.14-06-03413.1994.
2. Das G., Shin H.-S., Tundis R., Gonçalves S., Tantengco O. A. G., Campos M. G., Acquaviva R., Malfa G. A., Romano A., Robles J. A. H., Clores M. Q., Patra J.-K. Plant Species of Sub-Family Valerianaceae – A Review on Its Effect on the Central Nervous System. *Plants*. 2021;10(5):846. DOI: 10.3390/plants10050846.
3. Janda K., Wojtkowska K., Jakubczyk K., Antoniewicz J., Skonieczna-Żydecka K. Passiflora incarnata in Neuropsychiatric Disorders – A Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(12):3894. DOI: 10.3390/nu12123894.
4. Kaikade A. R., Gurunani S. G., Pandel T. W., Sherekar S. A., Kaikade P. R., Mehare S. R., Gunjarkar S. B., Parate M. W., Jaiswal S. V., Dhawale Y. V., Mohare V. N. Phyto-Pharmacognostic review on Passiflora species. *Journal of Medicinal Plants Studies*. 2023;11(3):35–50.
5. Zam W., Quispe C., Sharifi-Rad J., López M. D., Schoebitz M., Martorell M., Sharopov F., Tsouh Fokou P. V., Mishra A. P., Chandran D., Kumar M., Chen J.-T., Pezzani R. An Updated Review on The Properties of Melissa officinalis L.: Not Exclusively Anti-anxiety. *Frontiers in Bioscience Scholar*. 2022;14(2):16. DOI: 10.31083/j.fbs1402016.
6. Flora of the European part of the USSR. Volume 5. Leningrad: Science; 1981. 380 p. (In Russ.)
7. Tennant D. J. Small cow-wheat Melampyrum sylvaticum L.; Scrophulariaceae in England. *Watsonia*. 2008;27(1):23–36.
8. Galishevskaya E. E., Petrichenko V. M., Skryabina E. N. Phenolic compounds of plants of the genus Melampyrum. *Farmatsiya*. 2011;2:25–29. (In Russ.)
9. Vinogradova N., Vinogradova E., Chaplygin V., Mandzhieva S., Kumar P., Rajput V. D., Minkina T., Seth C. S., Burachevskaya M., Lysenko D., Singh R. K. Phenolic Compounds of the Medicinal Plants in an Anthropogenically Transformed Environment. *Molecules*. 2023;28(17):6322. DOI: 10.3390/molecules28176322.
10. Karadağ A. E., Tosun F. In vitro antimicrobial and antioxidant activity evaluation of Melampyrum arvense L. var. elatius Boiss.

- and *Sedum spurium* M. Bieb. extracts. *Acta Pharmaceutica Scientia*. 2019;57(2):193–201. DOI: 10.23893/1307-2080.APS.05712.
11. Mihoğlugil F., Akalgan D., Tosun F. Cytotoxicity screening of some Turkish plants against renal cancer cells. *Journal of Research in Pharmacy*. 2023;27(2):636–641. DOI: 10.29228/jrp.346.
 12. Boniface P.K., Elizabeth F.I. Flavonoid-derived privileged scaffolds in anti-trypanosoma brucei drug discovery. *Current Drug Targets*. 2019;20(12):1295–1314. DOI: 10.2174/1389450120666190618114857.
 13. Majumder N., Banerjee A., Saha S. A review on new natural and synthetic anti-leishmanial chemotherapeutic agents and current perspective of treatment approaches. *Acta Tropica*. 2023;240:106846. DOI: 10.1016/j.actatropica.2023.106846.
 14. Gonçalves G. A., Eifler-Lima V. L., von Poser G. L. Revisiting nature: a review of iridoids as a potential antileishmanial class. *Phytochemistry Reviews*. 2022;21:101–126. DOI: 10.1007/s11101-021-09750-8.
 15. Novakovic M., Bukvicki D., Andjelkovic B., Ilic-Tomic T., Veljic M., Tešević V., Asakawa Y. Cytotoxic Activity of Riccardin and Perrottetin Derivatives from the Liverwort *Lunularia cruciata*. *Journal of Natural Products*. 2019;82(4):694–701. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.8b00390.
 16. Korkotian E., Botalova A., Odegova T., Galishevskaya E., Skryabina E., Segal M. Complex effects of aqueous extract of *Melampyrum pratense* and of its flavonoids on activity of primary cultured hippocampal neurons. *Journal of Ethnopharmacology*. 2015;163:220–228. DOI: 10.1016/j.jep.2015.01.036.
 17. Heide-Jørgensen H. S. Danish and other nordic parasitic plants. 2014. P. 14–16.
 18. Mayorov O. Yu. Assessment of individual typological characteristics of behavior and stability of intact white male rats based on a factor model of the normal ethological spectrum of indicators in the open field test. *Clinical informatics and telemedicine*. 2011;7(8):21–32. (In Russ.)
 19. Kalueff A. V., Tuohimaa P. The grooming analysis algorithm discriminates between different levels of anxiety in rats: potential utility for neurobehavioural stress research. *Journal of neuroscience methods*. 2005;143(2):169–177. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2004.10.001.