

Улучшение антиоксидантной защиты и энергопродукции при нейродегенеративных процессах в головном мозге, вызванных длительной алкоголизацией, под действием экстракта *Lophanthus chinensis* Benth

А.А. Торопова¹, Я.Г. Разуваева¹, Е.Д. Халтагарова^{1,2}, Д.Н. Оленников¹

¹ Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН

670042, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6

² Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова

670000, г. Улан-Удэ, ул. Смолина, 24а

Резюме

Длительное злоупотребление алкоголем вызывает психоэмоциональные и когнитивные нарушения вплоть до тяжелой деменции. Окислительный стресс считается одним из основных механизмов в патофизиологии когнитивных расстройств, вызванных длительной алкоголизацией. В связи с этим актуальным является поиск веществ, способных корригировать митохондриальную дисфункцию и окислительный стресс, возникающие в результате продолжительного потребления этанола. Определенный интерес в комплексном лечении алкогольной энцефалопатии вызывает лофант китайский (*Lophanthus chinensis*), используемый в тибетской и монгольской традиционной медицине при заболеваниях печени, а также в качестве средства, улучшающего функциональное состояние организма и обмен веществ, замедляющего процесс старения. **Материал и методы.** Алкогольную интоксикацию моделировали на крысах Wistar введением *per os* 40%-го раствора этанола в объеме 10 мл/кг в течение шести недель. Сухой экстракт *L. chinensis* в дозе 100 мг/кг вводили животным *per os* начиная с третьей недели через час после этанола. На 45-е сутки в гомогенате головного мозга животных спектрофотометрически определяли содержание малонового диальдегида (MDA), восстановленного глутатиона (GSH), активность каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, НАДН-дегидрогеназного и сукцинатдегидрогеназного комплекса, а также концентрацию АТФ. **Результаты.** Установлено, что экстракт *L. chinensis* повышает активность каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы (соответственно на 10 %, $p = 0,016$, на 31 %, $p = 0,001$, на 30 %, $p = 0,041$ и на 29 %, $p = 0,009$) и содержание GSH (на 24 %, $p = 0,019$), а также уменьшает концентрацию MDA (на 20 %, $p = 0,014$) в ткани головного мозга. Снижение интенсивности окислительного стресса способствует усилению функционирования ферментативных комплексов I (на 23 %, $p = 0,017$) и II (на 72 %, $p = 0,001$) дыхательной цепи митохондрий и увеличению содержания АТФ (на 23 %, $p = 0,029$) в мозге крыс. **Заключение.** Экстракт *L. chinensis* проявляет антиоксидантное действие и стимулирует энергетические процессы в головном мозге при нейродегенеративных процессах, вызванных длительной алкоголизацией.

Ключевые слова: экстракт *Lophanthus chinensis*, алкогольная интоксикация, антиоксидантная активность, энергопротективное действие.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Исследования проведены в рамках выполнения темы госзадания по проекту FWSM-2021-0005 (№ госрегистрации 121030100227-7).

Автор для переписки: Разуваева Я.Г., e-mail: tatur75@mail.ru

Для цитирования: Торопова А.А., Разуваева Я.Г., Халтагарова Е.Д., Оленников Д.Н. Улучшение антиоксидантной защиты и энергопродукции при нейродегенеративных процессах в головном мозге, вызванных длительной алкоголизацией, под действием экстракта *Lophanthus chinensis* Benth. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(6):171–178. doi: 10.18699/SSMJ20240617

Improvement of antioxidant protection and energy production in neurodegenerative processes in the brain caused by long-term alcoholism under the influence of *Lophanthus chinensis* Benth extract

A.A. Toropova¹, Ya.G. Razuvaeva¹, E.D. Khaltagarova^{1,2}, D.N. Olennikov¹

¹ Institute of General and Experimental Biology of SB RAS

670047, Ulan-Ude, Sakhyanovoy st., 6

² Banzarov Buryat State University

670000, Ulan-Ude, Smolina st., 24a

Abstract

Long-term alcohol abuse causes psycho-emotional and cognitive impairment, including severe dementia. Oxidative stress is considered one of the main mechanisms in the cognitive disorders pathophysiology caused by long-term alcoholism. In this regard, the search for substances capable of correcting mitochondrial dysfunction and oxidative stress that arise as a result of prolonged ethanol consumption is relevant. Of particular interest in the complex treatment of alcoholic encephalopathy is Chinese hyssop (*Lophanthus chinensis*), used in Tibetan and Mongolian traditional medicine for liver diseases, as well as a means of improving the functional state of the body and metabolism, slowing down the aging process. **Material and methods.** Alcohol intoxication was modeled in Wistar rats by per os administration of a 40 % ethanol solution in a volume of 10 ml/kg for six weeks. The *L. chinensis* dry extract at a dose of 100 mg/kg was administered to animals per os starting from the third week, an hour after ethanol. On day 45, the content of malondialdehyde (MDA), reduced glutathione (GSH), activity of catalase, superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase, NADH dehydrogenase and succinate dehydrogenase complex, concentration of ATP were determined spectrophotometrically in the animal brain homogenate. **Results.** It was found that *L. chinensis* extract increases the activity of catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glutathione reductase (by 10 %, $p = 0.016$, by 31 %, $p = 0.001$, by 30 %, $p = 0.041$, by 29 %, $p = 0.009$, respectively) and GSH content (by 24 %, $p = 0.019$), and also reduces the concentration of MDA (by 20 %, $p = 0.014$) in brain tissue. A decrease in the intensity of oxidative stress enhances the functioning of enzymatic complexes I (by 23 %, $p = 0.017$) and II of the mitochondrial respiratory chain (by 72 %, $p = 0.001$) and increases the ATP content (by 23 %, $p = 0.029$) in the rat's brain. **Conclusions.** *L. chinensis* extract exhibits antioxidant effects and stimulates energy processes in neurodegenerative processes in the brain caused by long-term alcoholism.

Key words: *Lophanthus chinensis* extract, alcohol intoxication, antioxidant activity, energy protective effect.

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

Acknowledgments. The research was carried out as part of the state assignment topic for the project FWSM-2021-0005 (state registration number 121030100227-7).

Correspondence author: Razuvaeva Ya.G., e-mail: tatur75@mail.ru

Citation: Toropova A.A., Razuvaeva Ya.G., Khaltagarova E.D., Olennikov D.N. Improvement of antioxidant protection and energy production in neurodegenerative processes in the brain caused by long-term alcoholism under the influence of *Lophanthus chinensis* Benth extract. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(6):171–178. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240617

Введение

Алкоголизм является важной социальной и медицинской проблемой во всем мире. Длительное злоупотребление алкоголем приводит к дисфункции гематоэнцефалического барьера, синаптической дегенерации, демиелинизации нервных волокон и гибели нейронов. По данным литературы, наиболее выраженной дегенерации при алкоголизации подвержены кора больших полушарий, гиппокамп и мозжечок [1–3]. Вследствие этого длительное употребление алкоголя способствует ухудшению психоэмоционального состоя-

ния, развитию когнитивных нарушений, вплоть до тяжелой деменции [4, 5].

Гибель нервных клеток на фоне хронического употребления алкоголя обусловлена токсичностью этанола и его метаболитов, а также дефицитом питательных веществ, преимущественно тиамина. Их комбинированный эффект приводит к нарушению функционирования гематоэнцефалического барьера, отеку, вследствие чего развивается нейровоспаление, увеличивается выработка активных форм кислорода (АФК), синтез NO, усиливаются процессы свободнорадикального

окисления биомолекул, нарушается митохондриальное окислительное фосфорилирование и снижается выработка АТФ [2, 6]. Считается, что окислительный стресс служит основным механизмом в патофизиологии когнитивных расстройств при алкоголизме, повышение его выраженности коррелирует с тяжестью алкогольной болезни и более высоким риском рецидива употребления этанола [3, 6].

Соответственно, разработка доступных натуральных лекарственных средств с антиоксидантной активностью и оценка их применения для лечения неврологических нарушений, вызванных употреблением алкоголя, являются перспективными. Определенный интерес в комплексном лечении алкогольной энцефалопатии вызывает растение семейства *Lamiaceae* – лофант китайский (*Lophanthus chinensis* Benth, он же *Nepeta lophanthus* (L.) Fisch. ex Loew). Извлечения *L. chinensis* широко используются в тибетской и монгольской медицине при заболеваниях печени, а также в качестве средства, повышающего функциональное состояние организма, улучшающего обмен веществ и замедляющего процесс старения [7, 8]. Несмотря на то что данное растение относится к роду *Lophanthus*, по химическому составу оно тесно связано с представителями хорошо изученного рода *Nepeta* [9]. В традиционной медицине бурят *L. chinensis* и *N. multifida* являются взаимозаменяемыми растениями в лечении многих заболеваний [7]. При этом растения рода *Nepeta* в эксперименте на животных показали антиоксидантные, анксиолитические, нейропротективные свойства [10–12]. Ранее нами установлено, что экстракт *L. chinensis* оказывает нейропротективный эффект при хронической алкоголизации лабораторных животных, нормализуя поведенческие реакции, ограничивая развитие когнитивных нарушений и гибель нейронов в коре больших полушарий [13]. В связи с этим актуальным является исследование механизмов нейропротективного действия экстракта *L. chinensis* при алкогольной энцефалопатии.

Цель исследования – оценить влияние экстракта *L. chinensis* на содержание редокс-активных компонентов и состояние энергетического метаболизма в головном мозге крыс при длительной алкоголизации.

Материал и методы

Исследования выполнены на 32 крысах Wistar массой 200 ± 20 г. Все работы с лабораторными животными проводили согласно этическим нормам в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных

животных, используемых для исследовательских и иных научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123), Strasbourg, 1986). Исследование одобрено этическим комитетом Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (протокол № 3 от 20.10.2021).

Животные были распределены на четыре группы: позитивный контроль ($n = 8$), негативный контроль ($n = 8$), 1-я опытная ($n = 8$), 2-я опытная ($n = 8$). Животным, которые входили в группы негативный контроль и опыт, в течение шести недель вводили 40%-й раствор этанола в объеме 10 мл/кг. Введение данной дозы этанола в течение указанного периода времени способствует развитию когнитивных нарушений и появлению структурных изменений в головном мозге лабораторных животных [14]. Начиная с 15-го дня и до конца эксперимента животным 1-й опытной группы через час после введения этанола вводили *per os* водный раствор сухого экстракта *L. chinensis* в дозе 100 мг/кг, в объеме 10 мл/кг, животным 2-й опытной группы – экстракт *Ginkgo biloba* (Танакан, ПН011709/01, «БофурИпсенИндастри», Франция) по аналогичной схеме, крысам группы негативного контроля – воду в объеме 10 мл/кг. Животным позитивного контроля этанол не вводили.

На 45-е сутки животных выводили из эксперимента методом мгновенной декапитации под эфирным наркозом. Головной мозг извлекали, промывали физиологическим раствором и готовили гомогенат для проведения биохимических исследований. Все манипуляции выполняли на льду при температуре $+4^\circ\text{C}$. Содержание редокс-активных компонентов оценивали спектрофотометрически. Интенсивность прооксидантных процессов в ткани головного мозга характеризовали по содержанию малонового диальдегида (MDA), образующего окрашенный триметиновый комплекс с тиобарбитуровой кислотой [15]. Эндogenous антиоксидантную защиту характеризовали следующим образом: определяли активность супероксиддисмутазы (SOD) в реакции торможения при восстановлении нитросинего тетразолия в присутствии NADH и феназинметасульфата [16], каталазы – по способности к разложению H_2O_2 с последующим определением остаточного субстрата в реакции с аммонием молибденово-кислым [17], глутатионпероксидазы (GPx) – по степени расхода восстановленного глутатиона (GSH) [18], глутатионредуктазы – по скорости убыли NADPH при восстановлении окисленного глутатиона [18], содержание GSH в реакции с 5,5'-дитиобис-(2-нитробензойной кислотой) по

интенсивности образования окрашенного продукта реакции – 5-тио-2-нитробензойной кислоты [19]. Состояние энергетического метаболизма изучали по активности NADH-дегидрогеназного комплекса, определяя убыль NADH, рассчитывая ее как разницу между общей и устойчивой к ротенону активностью [20], по ферментативному состоянию сукцинатдегидрогеназного комплекса, оценивая степень восстановления 2,6-дихлорфенолиндифенола натрия [21], а также по содержанию ATP в реакции фосфорилирования глюкозы с измерением убыли NAD^+ [22].

Соответствие анализируемых признаков закону нормального распределения оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Переменные представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего арифметического ($M \pm m$). Достоверность различий между данными контрольной и опытных групп определяли с помощью критерия Манна – Уитни. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты

Полученные нами результаты подтверждают данные литературы, свидетельствующие о том, что хроническая алкоголизация способствует развитию в головном мозге окислительного стресса, который в свою очередь приводит к дисфункции митохондрий и снижению выработки нейронами ATP [1, 3, 6]. Так, у животных негативного контроля в гомогенате головного мозга на фоне увеличения концентрации продукта перекисного окисления липидов MDA (на 65 %) снижалась активность ферментов антиоксидантной системы SOD (на 28 %), каталазы (на 21 %), GPx (на 44 %), глутатионредуктазы (на 33 %), а также содержание GSH (на 21 %) по отношению к показателям позитивного контроля (таблица). За счет снижения функционирования I и II митохондриальных комплексов концентрация ATP в ткани головного мозга животных негативного контроля была на 44 % меньше, чем в группе позитивного контроля (см. таблицу).

Исследуемое средство проявляло выраженное антиоксидантное действие, препятствуя окислению биомакромолекул и повышая антиоксидантный статус животных, сопрягая клеточное дыхание и энергопродукцию (см. таблицу). При введении животным экстракта *L. chinensis* наблюдалось статистически значимое возрастание величины всех исследуемых компонентов антиоксидантной системы. Так, активность каталазы, участвующей в окислении этанола до ацетальдегида, а также в восстановлении пероксида водорода [6], повысилась относительно показателя

Влияние экстракта *L. chinensis* на уровень MDA, активность антиоксидантных ферментов, содержание GSH, активность митохондриальных комплексов и содержание ATP в гомогенате головного мозга белых крыс при длительном введении этанола

Effect of *L. chinensis* extract on the MDA level, antioxidant enzymes activity, GSH content, activity of mitochondrial complexes and ATP content in the brain homogenate of white rats with long-term administration of ethanol

Параметр	Позитивный контроль (вода) (1)	Негативный контроль (этанол + вода) (2)	Опытная 1 (этанол + <i>L. chinensis</i>) (3)	Опытная 2 (этанол + <i>G. biloba</i>) (4)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{2-4}
Содержание MDA, мкмоль/г ткани	9,7 ± 0,96	16,7 ± 1,33	12,7 ± 0,87	13,1 ± 0,39	0,002	0,014	0,012
Активность SOD, мкмоль/мин/мг белка	16,2 ± 0,39	11,7 ± 0,22	15,7 ± 0,47	14,2 ± 0,26	0,001	0,001	0,005
Активность каталазы, ммоль/мин/мг белка	9,4 ± 0,55	8,2 ± 0,29	9,0 ± 0,20	8,7 ± 0,17	0,037	0,016	> 0,05
Активность GPx, мкмоль/мин/мг белка	118,5 ± 9,68	80,1 ± 4,59	97,0 ± 6,90	92,7 ± 4,25	0,002	0,041	0,020
Активность глутатионредуктазы, мкмоль/мин/мг белка	74,4 ± 7,78	50,0 ± 3,81	60,6 ± 2,61	64,5 ± 2,91	0,001	0,009	0,005
Содержание GSH, мкмоль/мг белка	21,2 ± 0,68	16,7 ± 0,38	21,0 ± 0,65	19,4 ± 0,42	0,001	0,001	0,019
Активность NADH-дегидрогеназы, ммоль/мин/мг белка	8,5 ± 0,37	5,6 ± 0,45	6,9 ± 0,29	6,3 ± 0,21	0,001	0,017	> 0,05
Активность сукцинатдегидрогеназного комплекса, ммоль/мин/мг белка	59,2 ± 3,12	31,8 ± 2,48	54,7 ± 2,53	51,3 ± 3,09	0,001	0,001	0,001
Содержание ATP, ммоль/г ткани	3,9 ± 0,22	2,2 ± 0,10	2,7 ± 0,15	2,5 ± 0,11	0,001	0,029	0,029

негативного контроля на 10 %, тогда как препарат сравнения увеличил данный параметр лишь на 7 %, и различие не было статистически значимым. Активность SOD у животных 1-й и 2-й опытных групп была выше на 31 и 21 % соответственно, чем в негативном контроле. Экстракт *L. chinensis* также оказывал значимое влияние и на глутатионовое звено антиоксидантной системы, повышая активность GPx, глутатионредуктазы и содержание GSH в гомогенате головного мозга на 44, 21 и 24 % по сравнению с таковыми у животных негативного контроля. Во 2-й опытной группе данные показатели были больше на 30, 29 и 17 % соответственно, чем в негативном контроле. Увеличение функциональной активности антиоксидантной системы у животных опытных групп способствовало снижению продукции MDA в среднем на 20 % по сравнению с негативным контролем.

Уменьшение интенсивности окислительного стресса способствовало повышению функционирования NADH-дегидрогеназного и сукцинатдегидрогеназного ферментативных комплексов дыхательной цепи митохондрий – у животных, которым вводили экстракт *L. chinensis*, статистически значимому, на 23 и 72 % соответственно, тогда как препарат сравнения способствовал росту активности только последнего (на 61 %) относительно показателей у животных негативного контроля. Как следствие, содержание АТФ в ткани головного мозга животных 1-й опытной группы увеличилось на 23 %, 2-й опытной группы – на 14 % по сравнению с таковым у крыс группы негативного контроля (см. таблицу).

Обсуждение

Известно, что редокс-баланс поддерживает клеточный гомеостаз, тогда как гиперпродукция АФК приводит к окислительному стрессу, играющему значимую роль в патогенезе большинства заболеваний, включая алкоголизм [6]. В ходе метаболизма этанола образуется значительное количество высокореактивных молекул, которые индуцируют перекисное окисление липидов, деструкцию белков и нуклеиновых кислот, повышение продукции цитокинов, повреждение митохондрий [23]. Окислительный стресс усиливается в результате нарушения функционирования антиоксидантов (SOD, каталазы, компонентов системы глутатиона), активность которых снижается на фоне как хронического, так и острого употребления алкоголя [24]. Ацетальдегид, образующийся в ходе метаболизма этанола, увеличивает экспрессию и активность NADPH-оксидазы 2, играющей важную роль в образовании митохон-

дриальных АФК [25]. Чрезмерный окислительный стресс при приеме этанола повреждает все основные классы макромолекул, вследствие этого формируется митохондриальная дисфункция, нарушаются функции нейронов и передача ими сигналов, что в конечном итоге приводит к когнитивным нарушениям [6].

Исследуемое нами растительное средство, экстракт *L. chinensis*, при длительном введении этанола способно активировать ферменты антиоксидантной системы – SOD, каталазу, GPx и глутатионредуктазу, ингибировать процессы перекисного окисления липидов и нормализовать работу митохондриальных комплексов, что обусловлено разнообразием химического состава его метаболитов. Так, по данным фармацевтических исследований, в надземной части *L. chinensis* содержатся флавоноиды (апигенин, лютеолин, лютеолин-7-гликозид, сколиmozид), кумарины (скополетин), фенолокислоты, каротиноиды, дитерпены, три-терпены (олеаноловая и урсоловая кислоты), β -ситостерины, полисахариды и др. [9, 26, 27].

Лютеолин и апигенин содержатся во многих растениях и, по данным исследований *in vitro* и *in vivo*, имеют широкий спектр биологической активности, включая антиоксидантную, которая обусловлена модуляцией редокс-зависимых сигнальных путей (с участием NF- κ B, Nrf2, MAPK, P13/Akt), усилением активности ферментативных и неферментативных антиоксидантов, хелатированием металлов, инактивацией высокореактивных молекул [28, 29]. Кроме того, антиоксидантное действие лютеолина обусловлено абсорбирующими свойствами его гликозидной группы, которая помогает удалять активные формы азота и кислорода; за счет повышения активности антиоксидантных ферментов флавоноид способствует детоксикации ксенобиотиков [30]. В модельных бесклеточных системах показана способность скополетина ингибировать супероксид-анион, гидроксильный радикал, перекисное окисление липидов [31]. В исследованиях *in vivo* при моделировании патологических состояний данный кумарин способствует активации антиоксидантных ферментов [32].

Для растений семейства Lamiaceae характерно наличие большого количества фенольных кислот, в частности, в составе *L. chinensis* присутствуют кофейная и розмариновая кислоты [26], представляющие собой соединения с выраженной противовоспалительной и антиоксидантной активностью [33, 34]. Розмариновую кислоту рассматривают также как потенциальное терапевтическое средство против алкогольной деменции: так, показано, что она устраняет когнитивный дефицит у животных, вызванный этанолом,

вследствие снижения интенсивности перекисного окисления липидов и уровня нитритов, нарушения редокс-баланса [35], способствует нормализации функционирования сукцинат-убихинон-оксидоредуктазы при митохондриальной дисфункции, вызванной токсическими веществами [33].

Хроническое чрезмерное употребление алкоголя приводит к воспалению во многих органах, включая головной мозг. Алкоголь проникает через гематоэнцефалический барьер, активирует через Toll-рецепторы микроглию и астроциты, тем самым способствует активации сигнальных молекул и повышенной секреции цитокинов, таких как TNF- α , IL-1 β , IL-6, интерферон γ . Нейровоспаление в свою очередь способствует усилению выработки АФК, нейродегенерации и нарушению процессов нейропластичности [5, 6, 36]. Вследствие этого антиоксидантное действие и способность стимулировать энергетический метаболизм *L. chinensis* косвенно могут быть обусловлены присутствием в его составе дитерпенов, оказывающих ингибирующее действие на продукцию цитокинов микроглиями [9].

Заключение

Таким образом, экстракт *L. chinensis* на фоне длительной алкогольной интоксикации проявляет антиоксидантное действие, ингибируя процессы перекисного окисления липидов и усиливая эндогенную антиоксидантную защиту, за счет увеличения каталитической активности митохондриальных комплексов повышает энергообеспечение нервных клеток. Антиоксидантное действие и способность нормализовать работу митохондриальных комплексов лежат в основе нейропротективного действия экстракта *L. chinensis* при алкоголизации.

Список литературы / References

- Jabbari A., Alani B., Arjmand A., Mazoochi T., Kheiripour N., Ardjmand A. Silymarin pretreatment protects against ethanol-induced memory impairment: Biochemical and histopathological evidence. *J. Chem. Neuroanat.* 2023;132:102310. doi: 10.1016/j.jchemneu.2023.102310
- Mitoma H., Manto M., Shaikh A.G. Mechanisms of ethanol-induced cerebellar ataxia: Underpinnings of neuronal death in the cerebellum. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021;18(16):8678. doi: 10.3390/ijerph18168678
- Nutt D., Hayes A., Fonville L., Zafar R., Palmer E.O.C., Paterson L., Lingford-Hughes A. Alcohol and the brain. *Nutrients.* 2021;13(11):3938. doi: 10.3390/nu13113938
- Fairbanks J., Umbreit A., Kolla B.P., Karpysak V.M., Schneekloth T.D., Loukianova L.L., Sinha S. Evidence-based pharmacotherapies for alcohol use disorder: clinical pearls. *Mayo Clin. Proc.* 2020;95(9):1964–1977. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.01.030
- Pervin Z., Stephen J.M. Effect of alcohol on the central nervous system to develop neurological disorder: Pathophysiological and lifestyle modulation can be potential therapeutic options for alcohol-induced neurotoxication. *AIMS Neurosci.* 2021;8(3):390–413. doi: 10.3934/Neuroscience.2021021
- Tsermpini E.E., Plemenitaš Ilješ A., Dolžan V. Alcohol-induced oxidative stress and the role of antioxidants in alcohol use disorder: A systematic review. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(7):1374. doi: 10.3390/antiox11071374
- Асеева Т.А., Дашиев Д.Б., Дашиев А.Д., Николаев С.М., Суркова Н.А., Чехирова Г.В., Юрина Т.А. Тибетская медицина у бурят. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2008. 324 с.
- Aseeva T.A., Dashiev D.B., Dashiev A.D., Nikolaev S.M., Surkova N.A., Chekhirova G.V., Yurina T.A. Tibetan medicine among the Buryats. Novosibirsk, 2008. 324 p. [In Russian].
- Баторова С.М., Яковлев Г.П., Асеева Т.А. Справочник лекарственных растений традиционной тибетской медицины. Новосибирск: Наука, 2013. 292 с.
- Batorova S.M., Yakovlev G.P., Aseeva T.A. Directory of medicinal plants of traditional Tibetan medicine. Novosibirsk: Nauka, 2013. 292 p. [In Russian].
- Tanaka N., Kashiwada Y. Phytochemical studies on traditional herbal medicines based on the ethnopharmacological information obtained by field studies. *J. Nat. Med.* 2021;75(4):762–783. doi: 10.1007/s11418-021-01545-7
- Razuvaeva Ya.G., Toropova A.A., Olenikov D.N., Kharzheev D.V. Antihypoxic activity of the dry extract from *Nepeta multifida* L. *Nat. Prod. Res.* 2022;36(12):3105–3109. doi: 10.1080/14786419.2021.1935932
- Sharma A., Cooper R., Bhardwaj G., Cannoo D.S. The genus *Nepeta*: Traditional uses, phytochemicals and pharmacological properties. *J. Ethnopharmacol.* 2021;268:113679. doi: 10.1016/j.jep.2020.113679
- Süntar I., Nabavi S.M., Barreca D., Fischer N., Efferth T. Pharmacological and chemical features of *Nepeta* L. genus: Its importance as a therapeutic agent. *Phytother. Res.* 2018;32(2):185–198. doi: 10.1002/ptr.5946
- Разуваева Я.Г., Халтагарова Е.Д., Торопова А.А., Маркова К.В., Оленников Д.Н. Влияние *Lophanthus chinensis* экстракта сухого на морфофункциональное состояние головного мозга крыс Wistar при длительной алкоголизации. *Вопр. биол., мед. и фармац. химии.* 2024;27(5):65–71. doi: 10.29296/25877313-2024-05-08
- Razuvaeva Ya.G., Khaltagarova E.D., Toropova A.A., Markova K.V., Olennikov D.N. Influence of *Lo-*

- phanthus chinensis* dry extract on the morphofunctional state of Wistar rats the brain during long-term alcoholization. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii = Problems of biological, medicinal and pharmaceutical chemistry*. 2024;27(5):65–71. [In Russian]. doi: 10.29296/25877313-2024-05-08
14. Дашинамжилов Ж.Б., Лоншакова К.С., Убашев И.О., Николаев С.М., Гулевич А.А. Нейропротекторное действие растительного средства «нейрофит» при алкогольной интоксикации. *Патол. физиол. и эксперим. терапия*. 2007;(4):27–29.
- Dashinamzhilov Zh.B., Lonshakova K.S., Ubashev I.O., Nikolaev S.M., Gulevich A.A. A neuroprotective effect of the herbal drug neurofit in alcoholic intoxication. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2007;(4):27–29. [In Russian].
15. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 896 с.
- Kamyschnikov V.S. Handbook of clinical and biochemical studies and laboratory diagnostics. Moscow: MEDpress-inform, 2009. 896 p. [In Russian].
16. Boriskin P., Gulenko O., Deviatkin A., Pavlova O., Toropovskiy A. Correlation of superoxide dismutase activity distribution in serum and tissues of small experimental animals. *IOP Conf. Ser: Earth Environ. Sci.* 2009;403. doi: 10.1088/1755-1315/403/1/012112
17. Гирин С.В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах. *Лаб. диагност.* 1999;(4):45–46.
- Girin S.V. Modification of the method for determining catalase activity in biological substrates. *Laboratornaya diagnostika = Laboratory Diagnostics*. 1999;(4):45–46. [In Russian].
18. Pinto R.E., Bartley W. The effect of age and sex on glutathione reductase and glutathione peroxidase activities and aerobic glutathione oxidation in rat liver homogenates. *Biochem. J.* 1969;112(1):109–115. doi: 10.1042/bj1120109
19. Shaik I.H., Mehvar R. Rapid determination of reduced and oxidized glutathione levels using a new thiol-masking reagent and the enzymatic recycling method: Application to the rat liver and bile samples. *Anal. Bioanal. Chem.* 2006;385:105–113. doi: 10.1007/s00216-006-0375-8
20. Pollard A.K., Craig E.L., Chakrabarti L. Mitochondrial complex I activity measured by spectrophotometry is reduced across all brain regions in ageing and more specifically in neurodegeneration. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157405. doi: 10.1371/journal.pone.0157405
21. Spinazzi M., Casarin A., Pertegato V., Salvia-ti L., Angelini C. Assessment of mitochondrial respiratory chain enzymatic activities on tissues and cultured cells. *Nat. Protoc.* 2012;7(6):1235–1246. doi: 10.1038/nprot.2012.058
22. Методы биохимических исследований. Ред. М.И. Прохорова. Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. 272 с.
- Methods of biochemical research. Ed. M.I. Prokhorova. Leningrad, 1982. 272 p. [In Russian].
23. Oliveira de Araújo Melo C., Cidália Vieira T., Duarte Gigonzac M.A., Soares Fortes J., Moreira Duarte S.S., da Cruz A.D., Silva D.M.E. Evaluation of polymorphisms in repair and detoxification genes in alcohol drinkers and non-drinkers using capillary electrophoresis. *Electrophoresis*. 2020;41(3-4):254–258. doi: 10.1002/elps.201900193
24. Kamal H., Tan G.C., Ibrahim S.F., Shaikh M.F., Mohamed I.N., Mohamed R.M.P., Hamid A.A., Ugusman A., Kumar J. Alcohol use disorder, neurodegeneration, Alzheimer's and Parkinson's disease: Interplay between oxidative stress, neuroimmune response and excitotoxicity. *Front. Cell. Neurosci.* 2020;14:282. doi: 10.3389/fncel.2020.00282
25. Yan T., Zhao Y. Acetaldehyde induces phosphorylation of dynamin-related protein 1 and mitochondrial dysfunction via elevating intracellular ROS and Ca²⁺ levels. *Redox. Biol.* 2020;28:101381. doi: 10.1016/j.redox.2019.101381
26. Olennikov D.N., Chirikova N.K., Tankhaeva L.M. Chemical study of *Lophanthus chinensis*. *Chem. Nat. Comp.* 2010;46(2):301–302. doi: 10.1007/s10600-010-9596-3
27. Olennikov D.N., Tankhaeva L.M., Rokhin A.V. Lamiaceae carbohydrates. VI. Water-soluble polysaccharides from *Lophanthus chinensis*. *Chem. Nat. Comp.* 2008;45(3):300–303. doi: 10.1007/s10600-009-9358-2
28. Tian C., Liu X., Chang Y., Wang R., Lv T., Cui C., Liu M. Investigation of the anti-inflammatory and antioxidant activities of luteolin, kaempferol, apigenin and quercetin. *South African Journal of Botany*. 2021;137(3):257–264. doi: 10.1016/j.sajb.2020.10.022
29. Kashyap P., Shikha D., Thakur M., Aneja A. Functionality of apigenin as a potent antioxidant with emphasis on bioavailability, metabolism, action mechanism and *in vitro* and *in vivo* studies: A review. *J. Food Biochem.* 2022;46(4):e13950. doi: 10.1111/jfbc.13950
30. Muruganathan N., Dhanapal A.R., Baskar V., Muthuramalingam P., Selvaraj D., Aara H., Shiek Abdullah M.Z., Sivanesan I. Recent updates on source, biosynthesis, and therapeutic potential of natural flavonoid luteolin: A review. *Metabolites*. 2022;12(11):1145. doi: 10.3390/metabo12111145
31. Antika L.D., Tasfiyati A.N., Hikmat H., Septama A.W. Scopoletin: a review of its source, biosynthesis, methods of extraction, and pharmacological activities. *Z. Naturforsch. C. J. Biosci.* 2022;77(7-8):303–316. doi: 10.1515/znc-2021-0193
32. Gao X.Y., Li X.Y., Zhang C.Y., Bai C.Y. Scopoletin: a review of its pharmacology, pharmacokinetics, and toxicity. *Front. Pharmacol.* 2024;15:1268464. doi: 10.3389/fphar.2024.1268464

33. Noor S., Mohammad T., Rub M.A., Raza A., Azum N., Yadav D.K., Hassan M.I., Asiri A.M. Bio-medical features and therapeutic potential of rosmarinic acid. *Arch. Pharm. Res.* 2022;45(4):205–228. doi: 10.1007/s12272-022-01378-2
34. Pavlíková N. Caffeic acid and diseases-mechanisms of action. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;24(1):588. doi: 10.3390/ijms24010588
35. Hasanein P., Seifi R., Hajinezhad M.R., Emam-jomeh A. Rosmarinic acid protects against chronic ethanol-induced learning and memory deficits in rats. *Nutr. Neurosci.* 2017;20(9):547–554. doi: 10.1080/1028415X.2016.1203125
36. Abdul-Muneer P.M., Alikunju S., Mishra V., Schuetz H., Szlachetka A.M., Burnham E.L., Har-arah J. Activation of NLRP3 inflammasome by cholesterol crystals in alcohol consumption induces atherosclerotic lesions. *Brain. Behav. Immun.* 2017;62:291–305. doi: 10.1016/j.bbi.2017.02.014

Сведения об авторах:

Торопова Анюта Алексеевна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-2618-7777, e-mail: anyuta-tor@mail.ru
Разуваева Янина Геннадьевна, д.б.н., ORCID: 0000-0001-7829-1424, e-mail: tatur75@mail.ru
Халтагарова Екатерина Дмитриевна, e-mail: haltik@yandex.ru
Оленников Даниил Николаевич, д.фарм.н., ORCID: 0000-0001-8194-1061, e-mail: olennikovdn@mail.ru

Information about the authors:

Anyuta A. Toropova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-2618-7777, e-mail: anyuta-tor@mail.ru
Yanina G. Razuvaeva, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0001-7829-1424, e-mail: tatur75@mail.ru
Ekaterina D. Khaltagarova, e-mail: haltik@yandex.ru
Daniil N. Olennikov, doctor of pharmaceutical sciences, ORCID: 0000-0001-8194-1061, e-mail: olennikovdn@mail.ru

Поступила в редакцию 21.05.2024
После доработки 10.06.2024
После повторной доработки 02.08.2024
Принята к публикации 02.08.2024

Received 21.05.2024
Revision received 10.06.2024
Second revision received 02.08.2024
Accepted 02.08.2024