

Современные препараты и технологии



STATE-OF-ART
TECHNOLOGY
AND MEDICATION

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФИТОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ РАССТРОЙСТВ СНА

С.Г. Бурчинский

ГУ «Институт геронтологии

им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев

Проблема стресса и стресс-зависимых заболеваний является одной из ведущих в современной медицине. Особую актуальность приобретает патологическое воздействие длительного, хронического психоэмоционального стресса, лежащее в основе формирования разнообразных «болезней цивилизации», среди которых ведущее значение принадлежит неврозам и психосоматической патологии. Одним из важнейших симптомов, сопровождающих упомянутые патологические состояния, следует назвать нарушения сна [1, 2, 46-52].

Согласно Международной классификации расстройств сна 2005 г. (МКРС-2) [2] выделяют 6 разновидностей нарушений сна: инсомнии, расстройства дыхания во сне, гиперсомнии, расстройства циркадианного ритма сна, парасомнии, расстройства движений во сне. В тоже время, в рутинной врачебной практике, когда речь заходит о нарушениях сна, в первую очередь имеется в виду инсомния (бессонница).

Инсомния – клинический синдром, характеризующийся наличием повторяющихся нарушений инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, которые развиваются несмотря на достаточное количество времени и условий для сна и проявляются различными нарушениями дневной деятельности.

Инсомния в 1,5 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин. У пожилых людей в возрасте старше 75 лет частота выявления инсомнии удваивается по

сравнению с лицами среднего возраста. Чаще определяются нарушения сна у лиц с низким социоэкономическим статусом и уровнем образования, у людей неработающих или работающих по сменному графику. При наличии коморбидных расстройств, психических заболеваний или хронического болевого синдрома сон нарушается в 50–75% случаев. У 40% больных инсомнией выявляются психические расстройства, одно или более, по сравнению с 16% у людей без нарушений сна [46-53].

Нарушения сна проявляются в виде:

- усталости, нарушения концентрации внимания или запоминания информации;
- социальной дисфункции, расстройства настроения, раздражительности, дневной сонливости, снижения мотивации и инициативности, склонности к ошибкам за рулем и на работе;

- мышечного напряжения, головной боли, нарушений деятельности желудочно-кишечного тракта, обеспокоенности состоянием своего сна [1, 49,50].

Сон – особое генетически детерминированное состояние организма, характеризующееся закономерной последовательной сменой определенных полиграфических картин в виде циклов, фаз и стадий.

Физиологически нормальный сон состоит из двух последовательных фаз – медленной и быстрой, фазы сна строго различаются по характеру электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и активности различных медиаторных систем мозга [51].

Первая стадия медленного сна (Non-rapid eye movement sleep («без быстрого движения глаз») – NREM-сон) или инициация сна – пассивный процесс, который характеризуется снижением тонической активности возбуждающих систем вследствие накопления «нейрональных метаболитов»: соматолиберина, аденозина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), глицина, простагландина-D₂, интерлейкина-1β, фактора некроза опухолей-α в мозге [51].

После инициации сна, человек переходит ко 2-й фазе медленного сна, которая формируется благодаря активному процессу, опосредуемому преоптической/передней областью гипоталамуса (ППГ), включающей нейроны вентролатерального преоптического ядра (ВЛПЯ), а также ГАМК-эргические нейроны передней области гипоталамуса и коры полушарий. В тоже время, возбуждающие системы мозга значительно снижают свою активность. Клетки ВЛПЯ, секретирующие тормозной медиатор ГАМК, являются основным источником, подавляющим функционирование поддерживающих состояние бодрствования участков мозга: голубое пятно, ядра шва, педункулопонтинное (ПеПТ) и латеродорсальнотегментальные

ядра (ЛДТ), вентрально-покрышечное пространство (ВПП), бугорково-мамиллярные ядра (БМЯ). На рисунке 1 представлены механизмы NREM-сна [51].

Быстрый сон (Rapid eye movement sleep («быстрое движение глаз») – REM-сон) характеризуется активной (десинхронизированной) кортикальной ЭЭГ, выраженной атонией мышц, поддерживающих позу, быстрым движением глаз, тета-ритмом в гиппокампе, выраженной флуктуацией кардиореспираторного ритма и центральной температуры тела [51].

За каждое проявление из описанных стадий REM-сна ответственны отдельные группы нейронов, локализованные в стволе мозга: мышечная атония опосредуется активацией нейронов голубого пятна альфа (Lca), быстрые движения глаз – результат активности нейронов, расположенных около ядра, отводящего (VI пара) черепно-мозговые нервы ретикулярной формации; гиппокампальный тета-ритм генерируется благодаря работе нейронов ротового ядра моста; мышечные сокращения проявляются вследствие разрядов нейронов гигантоклеточного ядра продолговатого мозга (особенно каудальной части); а увеличение температуры мозга и кардиореспираторных флуктуаций вызывается активацией нейронов парабрахиального ядра моста [51].

Нейрональные сети, контролирующие REM-сон, модулируются многочисленными нейромедиаторными системами [51]. Во время быстрого сна активируются ацетилхолинергические нейроны ПеПТ, ЛДТ, усиливая активность групп клеток, отвечающих за проявления характеристик REM-фазы. Ацетилхолин стимулирует глутаматэргические нейроны голубого пятна, которые активируют тормозные интернейроны спинного мозга, угнетающие активность мононейронов, в результате наступает атония мышц. Кроме того, проекции нейронов голубого пятна стимулируют ацетилхолинергические

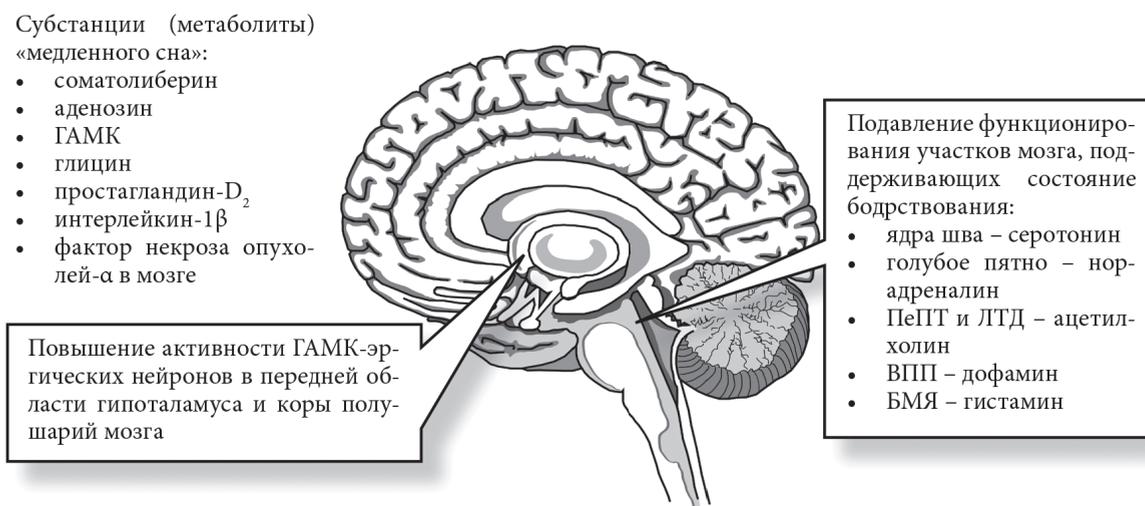


Рис. 1. Механизмы инициации медленного сна (NREM-сна)

клетки базиллярного ядра переднего мозга. Ацетилхолин, действуя на корковые нейроны, нарушает их синхронную электрическую активность и усиливает глутаматэргическую передачу. В поддержании быстрого сна принимает участие мелатонин-концентрирующий гормон (МКГ), основной эффект которого заключается в пост- и пресинаптическом торможении, которое опосредовано связыванием МКГ с МКГ-рецепторами 1 и 2 типа, сопряжёнными с Gi, Gq, Go подтипами сигнальных белков. МКГ ослабляет амплитуду вызванных глутаматом возбуждающих токов, угнетает токи через потенциал-зависимые кальциевые каналы, кроме того, 85% МКГ-эргических клеток гипоталамуса также являются ГАМК-эргическими [51].

Наряду с норадреналином активность МКГ-нейронов понижается серотонином, дофамином, ацетилхолином. МКГ подавляет нейроны ядер шва, способствует засыпанию и развитию REM-сна за счет снижения аминоэргического тонуса). На рисунке 2 показаны механизмы REM-сна [51].

Следует отметить, что современные подходы к терапии инсомний должны базироваться на использовании как фармакологических, так и нефармакологических методов лечения. Немедикаментозные методы лечения включают в себя стимулирующую терапию, ограничение сна, расслабление, гигиену сна и когнитивную терапию. Фармакологическое лечение, в свою очередь, должно быть дополнением немедикаментозной терапии, с акцентом на когнитивно-поведенческие, антистрессовые и антидепрессивные аспекты [53].

Для лечения инсомнии используют препараты разных фармакологических групп, которые проявляют снотворный эффект в качестве основного или дополнительного [5, 11, 28, 29, 43, 46, 49, 53]. Среди препаратов, способствующих улучшению сна, необходимо отметить:

- Z-снотворные препараты – небензодиазепи-

новые агонисты бензодиазепиновых рецепторов и ГАМК-рецепторов. Имеют короткий период полувыведения (от 1 до 5 ч), способствуют быстрому засыпанию и поддержке физиологической продолжительности сна имеют относительно приемлемый профиль безопасности [26];

- бензодиазепиновые препараты – воздействуют на все типы субъединиц ГАМК-рецепторного комплекса, обеспечивая снотворный, противотревожный, противосудорожный, седативный и миорелаксирующий эффекты. Их использование (в первую очередь, препаратов первых поколений с длительным периодом полувыведения) коррелирует с высокими рисками развития нежелательных побочных эффектов, что ограничивает их применение в качестве гипнотиков;
- препараты мелатонина - связываются со специфическими MT₁- и MT₂-рецепторами, максимальная плотность которых обнаруживается в супрахиазматических ядрах гипоталамуса, обеспечивая положительное влияние на акт засыпания, продолжительность и качество сна, однако в целом обладают достаточно слабым гипнотическим эффектом, являясь в большей мере средствами с центральным адаптогенным, а не собственно снотворным действием [24];
- антидепрессанты – улучшают показатели исхода сна, за исключением заметного увеличения дневной сонливости на 82%, что является лимитирующим фактором в их применении, а также (особенно препараты СИОЗС) нарушают физиологическую структуру сна [45];

Субстанции (метаболиты) «быстрого сна»:

- ацетилхолин
- МКГ
- глутамат
- «аминоэргическое молчание»

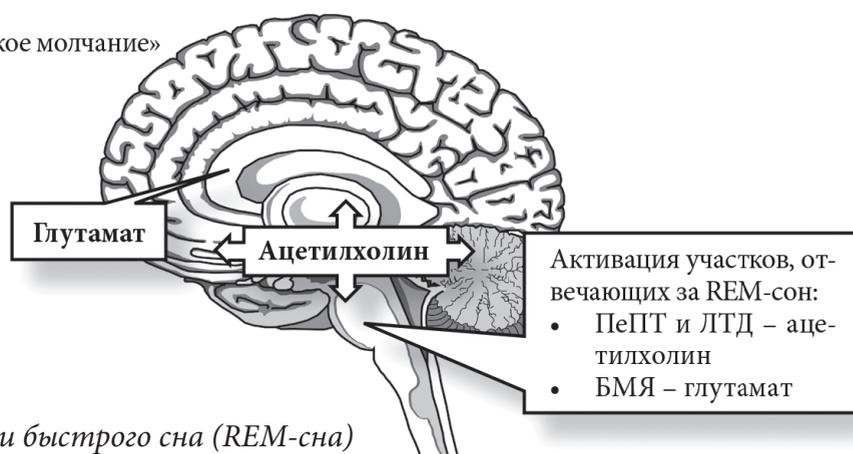


Рис. 2. Механизмы инициации быстрого сна (REM-сна)

- блокаторы гистаминовых рецепторов (H₁-блокаторы) – блокируют H₁-гистаминовые рецепторы в центральной нервной системе (ЦНС), понижая активность одной из главных активирующих систем – гистаминергической. Второй по выраженности эффект – холинолитический, в связи с чем возможности их назначения ограничены при подозрении на наличие глаукомы и аденомы простаты. Положительный эффект в отношении сна проявляется в поддержании сна, не влияя на его инициацию [48]. Обладают выраженным постсомническим эффектом, что существенно снижает их ценность как снотворных средств.

Фитотерапия. В настоящее время фитотерапию успешно применяют при нарушениях сна, повышенной тревожности и раздражительности она хорошо переносится, и пациенты привержены данному виду терапии. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) около 40% населения предпочитают принимать лекарственные средства, содержащие природные растительные компоненты [2].

Согласно данным доказательной медицины к лекарственным растениям, которые «нашли» свое место в профилактике и лечении инсомний, относятся:

- хмель обыкновенный (*Humulus lupulus* L.) – является популярным компонентом лекарственных препаратов в качестве седативного гипнотика. Механизмы влияния на сон до конца не изучены. Содержит летучие масла, валериановую кислоту, эстрогеноподобные соединения, танины и флавоноиды. Прием препаратов на основе хмеля сопряжен с рисками депрессии, седацией в дневное время (следует избегать управления транспортными средствами и работы с потенциально опасными механизмами), повышенным риском рака молочной железы, гематологическими отклонениями [1, 37].
- валериана лекарственная (*Valeriana officinalis*) – широко используется как снотворное и дневное седативное средство. Валериана содержит валепотриаты, валериановую кислоту, эфирные масла (борнеола ацетат, сексвитерпены) и различные водорастворимые компоненты, которые обладают седативными свойствами. Валериана обладает снотворным, седативным, анксиолитическим эффектами за счет влияния на ГАМК-рецепторы в ЦНС, и вследствие этого противопоказана лицам с депрессиями и другими расстройствами, сопровождающимися угнетением нервной системы, а также лицам, управляющим транспортными

средствами и работающим с потенциально опасными механизмами. Терапевтическая доза экстракта валерианы должна составлять от 400 мг до 1 г на 1 прием. Дозы ниже 400 мг оказывают эффект плацебо. Длительный прием препаратов валерианы сопряжен с рисками сердечно-сосудистых осложнений, повреждения печени, спутанности сознания и бреда [1, 37].

- пассифлора (*Passiflora*) – содержит алкалоиды, мальтол и этилмальтол, флавоноиды. Применяется как успокаивающее средство у больных с неврастеническими и депрессивными состояниями, при стрессах, тревожном состоянии, нервозности, нарушениях сна, в климактерический и преклимактерический период. Доказательная база по пассифлоре, с точки зрения ее клинического применения, противоречива, а достоверные данные по влиянию на сон до конца не обоснованы [1, 37].

Опыт мирового применения препаратов для лечения инсомний позволил сформировать требования к «идеальным» снотворным препаратам, которые должны не только регулировать скорость засыпания, глубину и длительность сна, нивелировать количество ночных пробуждений, но и устранять сопряженные с инсомнией нарушения, такие как стресс, депрессия, когнитивная дисфункция [53].

Среди фитопрепаратов, получивших широкое распространение в мировой клинической практике, обладающих полимодальной фармакодинамикой, обеспечивающей влияние не только на сон и его качество, но и сопутствующие отклонения в виде стресс опосредуемых заболеваний, следует выделить такие: *витания снотворная* (*Withania somnifera*), *бакопа Монье* (*Bacopa monnieri*), *центелла азиатская* (*Centella asiatica*), *вьюнок многостебельчатый* (*Convolvulus pluricaulis*), *нард индийский* (*Nardostachys jatamansi*), *марена сердцелистная* (*Rubia cardifolia*), *древогубец метельчатый* (*Celastrus paniculatus*), *аир болотный* (*Acorus calamus*).

В исследованиях Kumar A. (2008) установлено, что витания снотворная (*Withania somnifera*), оказывает антистрессовое (центральное адаптогенное), антиоксидантное, нейромодулирующее действия. С точки зрения сомнологии, важнейшим свойством витании, является наличие модулирующего эффекта в отношении ГАМК и ГАМК-ергической нейромедиации. Активация ГАМК-ергических процессов, необходимая для обеспечения засыпания, нормализации физиологической структуры сна, достигается без сопутствующих осложнений, собственных бензодиазепинам (головная боль, головокружение, когнитивные нарушения, развитие зависи-

Таблица 1. Особенности фармакодинамики витании снотворной, бакопы Монье, центеллы азиатской, вьюнка многостебельчатого, нарда индийского, марены сердцелистной, древогубца метельчатого, аира болотного

Растение	Засыпание	NREM-сон	REM-сон	Уменьшение пробуждений	Антистрессовое действие	Антидепрессивное действие	Анксиолитическое действие	Улучшение когнитивной сферы
Витания снотворная ^{6,8,21,22} (<i>Withania somnifera</i>)	+	+	+	+	+	+	+	+
Бакопа Монье ^{17,23,25,32,34,38,44} (<i>Bacopa monnieri</i>)	+	+	+	+	+	+	+	+
Центелла азиатская ^{15,39} (<i>Centella asiatica</i>)	+	-	-	+	+	+	-	+
Вьюнок многостебельчатый ^{9,10,13} (<i>Convolvulus pluricaulis</i>)	+	+	+	-	+	+	+	-
Нард индийский ^{33,36} (<i>Nardostachys jatamansi</i>)	+	+	-	-	+	-	+	+
Марена сердцелистная ^{12,18,30} (<i>Rubia cardifolia</i>)	+	+	+	-	+	-	-	+
Древогубец метельчатый ^{7,16} (<i>Celastrus paniculatus</i>)	+	-	-	-	+	-	+	+
Аир болотный ^{31,35} (<i>Ácorus cálamus</i>).	-	-	+	-	-	-	+	+

мости) и Z-препаратам (постсомнический синдром).

В рамках лечения стресс-зависимых инсомний установлено благоприятное влияние витании на различные параметры сна – ускорение засыпания, увеличение общей длительности сна и фазы глубокого сна [22].

Витания, в отличие от известных снотворных средств, оказывает положительное влияние на когнитивную сферу – память, концентрацию внимания, умственную работоспособность за счет стимулирующего эффекта в отношении холинергических процессов в коре и гиппокампе, уменьшения процессов свободнорадикального окисления, наблюдающегося в условиях хронического стресса (антиоксидантное действие) [21]. Кроме того, витания активизирует процессы нейропластичности, увеличивая число межнейронных связей – морфологическую основу когнитивных процессов [22]. Следует также отметить то, что витания обладает самостоятельным анксиолитическим эффектом, позволяющим реализовать, кроме нормализации сна, одновременную возможность

СИСТЕМНЫЕ (НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ)

1. Регуляция активности ГАМК-рецепторов
2. Активация биосинтеза ацетилхолина и гармонизация рецепторной чувствительности к нему
3. Ингибирование активности ацетилхолинэстеразы

1. Нормализация синтеза дофамина, серотонина и норадреналина, повышение рецепторной чувствительности к ним
2. Ингибирование активности моноаминоксидазы
3. Снижение уровня гормонов стресса кортизола и адреналина

1. Нормализация сна (акта засыпания, восстановление структуры сна)
2. Улучшение когнитивных функций
3. Анксиолитический и антидепрессивный эффекты

КЛЕТОЧНЫЕ (НЕЙРОНАЛЬНЫЕ)

Мембраностабилизирующая активность

Антиоксидантная активность

1. Нейропротекция
2. Ноотропное действие
3. Адаптогенное действие

АНАНТАВАТИ

Рис. 3. Механизм действия Анантавати

устранения сопутствующих тревожных проявлений [6, 8].

В клинической практике бакопа Монье (*Bacopa monnieri*) проявила себя как эффективное снотворное средство, увеличивающее длительность сна и нормализующее его структуру, умень-

шающее число ночных пробуждений [17, 23].

Учитывая тот факт, что любые нарушения сна влекут за собой изменения когнитивной сферы, не маловажным является ноотропное действие бакопы, которое выражается улучшением процессов памя-

ти и внимания [25, 44]. Мультиmodalное влияние бакопы на процессы памяти основано на способности биологически активных веществ растения оптимизировать процессы моноаминового потенцирования (серотонин и дофамин), синтеза и рецепторного связывания ацетилхолина и ГАМК, что позволяет гармонизировать процессы краткосрочной и долгосрочной памяти, скорости реакции, концентрации внимания, познавательный интерес, причинно-следственные ассоциации, способности к обучению, запоминанию, концентрацию и скорость переключения внимания [19, 25, 32, 38, 42].

Кроме того, бакопа обладает клинически выраженным антидепрессивным действием, связанным с «классическим» механизмом действия препаратов антидепрессантов – ингибированием обратного захвата серотонина и норадреналина, не характерным для других фитопрепаратов [32], а также с активацией биосинтеза катехоламинов [34].

Установлено, что **центелла азиатская (Centella asiatica)**, обладает ноотропным и нейропротекторным действием за счет уменьшения свободнорадикального окисления и глутамат-зависимых реакций (эксайтотоксичность) [15, 39], выраженным адаптогенным действием за счет нормализации естественного защитного потенциала мозга в условиях развития стресс-зависимых реакций.

Среди клинико-фармакологических эффектов **вьюнка многостебельчатого (Convolvulus pluricaulis)** следует отметить сочетание ноотропного, анксиолитического, антидепрессивного, снотворного и адаптогенного действия [3, 9, 10, 13, 40].

Нормализация структуры сна под влиянием вьюнка реализуется за счет активирующего влияния его компонентов на ГАМК_A-рецепторы, с выраженным ослаблением проявлений тревоги, беспокойства, напряженности [10].

Марена сердцелистная (Rubia cardifolia) сочетает ноотропное и антистрессовое действие. Механизм реализации фармакологического действия основан на активации биосинтеза ГАМК, что прямо связано с повышением концентрации этого нейромедиатора в ЦНС и ассоциируется со снижением риска развития стресс-зависимых реакций, в том числе инсомний [18, 30]. ГАМК-ергический механизм определяет и ноотропное действие марены [12].

Древогубец метельчатый (Celastrus paniculatus). Биологически активные соединения древогубца оказывают антиоксидантное и антиглутаматергическое действие, выраженное в ноотропном эффекте: активации процесса запоминания и улучшении краткосрочной памяти, прежде всего нарушающейся при стрессе и старении, а также антисеротониновом действии, что уменьшает проявление тревоги, как симптома, лежа-

щего в основе прогрессирования инсомнии [7, 16].

Нард индийский (Nardostachys jatamansi) обладает комплексным ноотропным, анксиолитическим и снотворным действием благодаря своим антиоксидантным свойствам и влиянию на ГАМК_A-рецепторы [33, 36].

Аир болотный (Acorus calamus) комплексно влияет на реализацию ноотропного и анксиолитического эффектов через ингибирование ацетилхолинэстеразы (АХЭ), торможение адрено- и серотонинергических процессов в ЦНС [31, 35].

Суммируя положительный клинический опыт применения витании снотворной, бакопы Монье, центеллы азиатской, вьюнка многостебельчатого, нарда индийского, марены сердцелистной, древогубца волокнистого, аира болотного, необходимо отметить, что их комбинация позволяет в значительной мере нормализовать центральные механизмы регуляции стабилизирующие корково-подкорковые взаимоотношения и психоэмоциональную сферу, оптимизирует схемы лечения пациентов с нарушениями сна с сопутствующими стресс-зависимыми заболеваниями за счет синергизма и проявления антистрессового, антидепрессивного, анксиолитического эффектов, а также положительного влияния на когнитивную сферу (таблица 1). Одним из таких средств на фармацевтическом рынке Украины является уникальная комбинация, в которую входят все вышеупомянутые растения – **Анантавати**.

На сегодняшний день уже имеется положительный клинический опыт применения растительного комплекса Анантавати при тревожно-депрессивных расстройствах у участников боевых действий в зоне АТО в восстановительный период с режимом приема по 1 таблетке 1 раз в сутки после еды на протяжении 1 месяца.

В исследовании, под руководством проф. С.М. Мороз (Областная клиническая больница имени И.И. Мечникова, Днепр) было продемонстрировано [52]:

- снижение уровня раздражительности при приеме Анантавати, которое было связано с действием витанона, содержащегося в витании снотворной, уравнивающего процессы торможения и возбуждения в ЦНС благодаря снижению уровня гормонов стресса (кортизол, адреналин) и повышению антистрессовых гормонов (дегидроэпиандростеронсульфат) [6, 52]. Антистрессовое действие также оказывала марена сердцелистная, аир болотный, нард индийский и древогубец метельчатый [12, 52].
- устранение бессонницы, которое обусловлено наличием в его составе таких растений, как вьюнок многостебельчатый, бакопа Монье и витания снотворная, которые мягко ин-

гибируют моноаминоксидазу, способствуют замедлению расщепления моноаминов (серотонин, норадреналин, дофамин) и нормализуют фазы сна [6; 9, 44, 52].

- антидепрессивное действие лекарственных растений, содержащихся в фитокомплексе: центелла азиатская обладает анксиолитическим действием за счет ингибирования активности фосфолипазы А2 азиатикозидами [15, 52]. Витания снотворная оказывает анксиолитическое действие, сравнимое с лоразепамом, благодаря снижению в головном мозгу уровня эндогенного ингибитора моноаминоксидазы – трибулина, являющегося клиническим маркером тревоги [8, 52].

Все компоненты Анантавати обладают взаимодополняющими эффектами в отношении психоэмоциональной и когнитивной сферы. Их влияние на механизмы развития инсомний настолько многогранно, что позволяет обеспечить коррекцию не только, собственно, нарушений сна, но и всего комплекса дезадаптационных процессов, лежащих в основе патологического воздействия хронического стресса, в отличии от «классических» снотворных средств – бензодиазепинов, доксиламина, Z-препаратов (рисунок 3).

Действие Анантавати характеризуется гораздо более благоприятными характеристиками безопасности – отсутствием дневной сонливости, изменений психомоторных реакций, привыкания и зависимости, синдрома отмены, потенцирования эффектов алкоголя, - что позволяет применять его без нарушения привычного ритма социальной активности и риска развития побочных эффектов. Принимать следует по 1 таблетке вечером (после ужина), а при необходимости коррекции сопутствующих психоэмоциональных расстройств (тревожность, напряжение, угнетенное настроение, депрессия) – еще 1 таблетку утром или в середине дня после еды курсом 45-60 дней.

С появлением Анантавати в отечественной медицинской практике, открываются новые возможности мультимодальной коррекции стресс-зависимых нарушений функций ЦНС, в том числе – нарушений сна.

Литература

1. Alternative remedies for insomnia: a proposed method for personalized therapeutic trials//Nature and Science of Sleep 2017:9
2. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
3. Amin H., Sharma R., Vyas H. et al. Nootropic (medhya) effect of Bhavita sankhapuspi tablets: a clinical appraisal // Anc. Sci. Life. – 2014. – v.34. –P. 109-112.

4. Anderson I. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta analysis of efficacy and tolerability // J Affect Disord. 2000; 58: 19–36.
5. Appleton J.K. Hypnotics: past, presence, future // Modern Neuropsychopharmacology. Vol. 4. – Chicago. – Illinois Univ. Press, 2012. – P. 164-198.
6. Auddy B. et al., A Standardized Withania Somnifera Extract Significantly Reduces Stress-Related Parameters in Chronically Stressed Humans: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study// JANA, - Vol. – 1, №1. - 2008].
7. Bhanumathy M., Chandrasekar S.B., Chandur U. et al. Phytopharmacology of *Celastrus paniculatus*: an overview // Int. J. Pharm. Sci & Drug Res. – 2010. – v.2. – P. 176-181.
8. Bhattacharya S.K., Bhattacharya A., Sairam K., Ghosal S. (2000) Anxiolytic-antidepressant activity of *Withania somnifera* glycowithanolides: an experimental study. *Phytomedicine*, 7(6):463–469.
9. Bhowmik D., Sampath Kumar K.P., Paswan Sh. (2012) Traditional indian herbs *Convolvulus pluricaulis* and its medicinal importance. *J. Pharmacognosy and Phytochemistry*, 1(1): 50–59.
10. Chandel U., Kharoliwal S. A review on traditional Indian herbs *Convolvulus pluricaulis* Linn and its medicinal importance // Int. J. Pure & Appl. Biosci. – 2014. – v.2. – P. 326-329.
11. Chang PP, Ford DE, Mead LA, et al. Insomnia in young men and subsequent depression. The Johns Hopkins Precursors Study. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 105–114.
12. Devi Priya M., Siri E.A. (2014) Traditional and modern use of indian madder (*Rubia cordifolia* L.): an overview. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 25(1):154–164.
13. Dhingra D., Valecha R. Screening for antidepressant-like activity of *Convolvulus pluricaulis choisy* in mice // *Pharmacologyonline*. – 2007. – v.1. – P. 262-278.
14. Ellergast J.P. Gamma-aminobutyric acid - mediated neurophysiological effects in the central nervous system // *Brain neurophysiology*. – Chicago : Illinois Univ. Press, 2000. – P. 497-530.
15. Hashim P. (2011) *Centella asiatica* in food and beverage applications and its potential antioxidant and neuroprotective effect. *Int. Food Res. J.*, 18(4): 1215–1222.
16. Jadhav R.B., Patwardhan B. Anti-anxiety activity of *Celastrus paniculatus* seeds // *Ind. J. Nat. Prod.* – 2003. – v.19. – P. 16-19.
17. Kala M., Kumar T., Singh H. et al. Randomized control, double-blind study to clinically assess the effect of standardized *Bacopa Monnieri* extract (BESEB-CDRI-08) on sleep, lethargy and night sweats of postmenopausal women // *J. Pharm. Res.* – 2011. – v.4. – P. 548-550.
18. Kasture V.S., Desmukh V.K., Chopde C.T. Anticonvulsant and behavioral actions of triterpene isolated from *Rubia cordifolia* // *Ind. J. Exp. Biol.* – 2000. – v.38. – P. 675.
19. Koilmani Emmanuvel Rajan et al. Molecular and Functional Characterization of *Bacopa monnieri*: A Retrospective Review// *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015, Published online 2015 Aug 27. doi: 10.1155/2015/945217.
20. Kuboyama T., Tohda C., Komatsu K. Neuritic regeneration and synaptic reconstruction induced by withanolide A // *Brit. J. Pharmacol.* – 2005. – v.144. – P. 961-971.
21. Kulkarni S.K., Dhir A. *Withania somnifera*: an Indian ginseng // *Progr. Neuropsychopharmacol & Biol. Psychiat.* – 2008. – v.32. – P. 1093-1105.
22. Kumar A., Kalonia H. Effect of *Withania somnifera* on sleep-wake cycle in sleep-disturbed rats: possible GABA-ergic mechanism // *Ind. J. Pharm. Res.* – 2008. – v.8. – P. 806-812.
23. Kumar Y., Srivastav M., Wahi A.K. et al. Randomized, control, double-blind study to clinically assess the rasayana effect of a standardized extract of brahmi (*Bacopa Monnieri*) in adult human volunteers // *Int. J. Pharm. & Pharm. Sci.* – 2011. – v.3, suppl.4. – P. 1-5.

Полный список литературы находится в редакции.

АНАНТАВАТИ®

ЖИЗНЬ БЕЗ СТРЕССА!



- УМЕНЬШАЕТ РАЗДРАЖИТЕЛЬНОСТЬ
- СНИЖАЕТ УРОВЕНЬ ТРЕВОЖНОСТИ
- ПОВЫШАЕТ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТЬ
- УЛУЧШАЕТ КАЧЕСТВО СНА

Диетическая добавка. Не является лекарственным средством. Вывод ДСЕС № 05.03.02-03/60031

Информация предназначена исключительно для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических представителей, для распространения на специализированных семинарах, конференциях и симпозиумах, посвященных медицинской тематике. Распространение данной информации другими способами, которые дают доступ к ней неопределенному кругу лиц, запрещено. Полную информацию о АНАНТАВАТИ читайте в инструкции.

За полной информацией обращайтесь в ООО «Эвитас»,
61001, Украина, г. Харьков, ул. Искринская, 37, тел. + 38 (057) 766-07-44
www.anantamedicare.com

