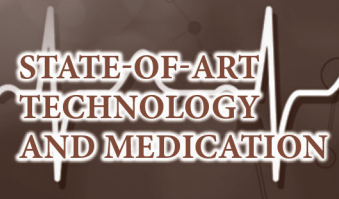


Сучасні препарати та технології



НОВІ МОЖЛИВОСТІ ФІТОТЕРАПЕВТИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ РОЗЛАДІВ СНУ



С.Г. Бурчинський

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ

Проблема стресу і стрес-залежних захворювань є однією з провідних у сучасній медицині. Особливої актуальності набуває патологічний вплив тривалого, хронічного психоемоційного стресу, що лежить в основі формування різноманітних «хвороб цивілізації», серед яких провідне місце належить неврозам і психосоматичній патології. Одним з найважливіших симптомів, який супроводжує згадані патологічні стани – порушення сну [1, 2, 46-52].

Відповідно до Міжнародної класифікації розладів сну 2005 р. (МКРС-2) [2] виділяють 6 різновидів його порушень: інсомнії, розлади дихання уві сні, гіперсомнії, розлади циркадного ритму сну, парасомнії, рухові розлади під час сну. У той же час у рутинній медичній практиці, коли мова заходить про порушення сну, в першу чергу, мається на увазі інсомнія (безсоння).

Інсомнія – клінічний синдром, який характеризується наявністю порушень ініціації, тривалості, консолідації або якості сну, які розвиваються незважаючи на достатню кількість часу і умов для сну та проявляються різними порушеннями денної діяльності.

Інсомнія в 1,5 рази частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків. У літніх людей віком старше 75 років частота виявлення інсомнії подвоюється у порівнянні з особами середнього віку. Найчастіше визначаються порушення сну у осіб з низьким

соціоекономічним статусом і рівнем освіти, людей, що не працюють або працюють по змінному графіку. При наявності коморбідних розладів, психічних захворювань або хронічного больового синдрому сон порушується у 50-75% випадків. У 40% хворих з інсомнією виявляються психічні розлади, одне або більше, у порівнянні з 16% у людей без порушень сну [46-53].

Порушення сну проявляються у вигляді:

- втоми, порушення концентрації уваги або запам'ятовування інформації;
- соціальної дисфункції, розладів настрою, дратівливості, денної сонливості, зниження мотивації та ініціативності, схильності до помилок за кермом і на роботі;
- м'язової напруги, головного болю, порушень діяльності шлунково-кишкового тракту, стурбованістю станом свого сну [1, 49,50].

Сон – особливий генетично детермінований стан організму, що характеризується закономірною послідовною зміною певних поліграфічних картин у вигляді циклів, фаз і стадій.

Фізіологічно нормальний сон складається з двох послідовних фаз – повільної та швидкої, фази сну, які строго розрізняються за характером електроенцефалограми (ЕЕГ) і активністю різних медіаторних систем мозку [51].

Перша стадія повільного сну (Non-rapid eye movement sleep («без швидкого руху очей») – NREM-сон) або ініціація сну – пасивний процес, який характеризується зниженням тонічної активності збудливих систем внаслідок накопичення «нейрональних метаболітів»: соматоліберину, аденозину, гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), гліцину, простагландину-D₂, інтерлейкіну-1β, фактору некрозу пухлин-α в мозку [51].

Після ініціації сну, людина переходить до 2-ї фази повільного сну, яка формується завдяки активному процесу, який опосередкований преоптичною/передньою ділянкою гіпоталамуса (ППГ), що включає нейрони вентролатерального преоптичного ядра (ВЛПЯ), а також ГАМК-ергічні нейрони передньої ділянки гіпоталамуса та кори півкуль. У той же час, збуджуючі системи мозку значно знижують свою активність. Клітини ВЛПЯ, секретуючі гальмівний медіатор ГАМК, є основним джерелом, що пригнічує функціонування підтримуючих стан збудження ділянок мозку: блакитна пляма, ядра шва, педункулопонтійне (ПеПТ) і латеродорсальнотегментальні ядра (ЛДТ), вентрально-покришечний простір (ВПП), бугорково-мамільярних ядер (БМЯ). На малюнку 1 представлені механізми NREM-сну [51].

Швидкий сон (Rapid eye movement sleep («швидкий рух очей») – REM-сон) характеризується активною (десинхронізованою) кортикальною ЕЕГ, вираженою атонією м'язів, що підтримують позу, швидким рухом очей, тета-ритмом в гіпокампі, вираженою флуктуацією кардіореспіраторного ритму і центральної температури тіла [51].

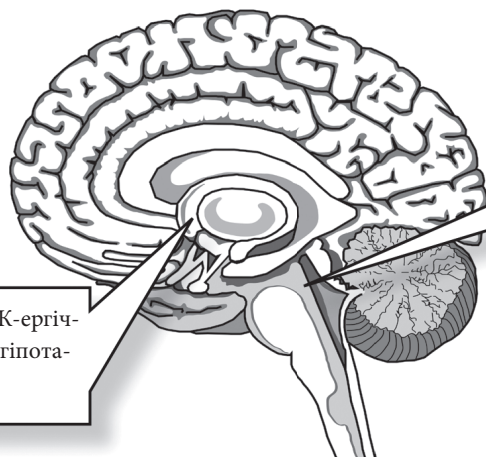
За кожний прояв з описаних стадій REM-сну відповідальні окремі групи нейронів, локалізовані в стовбурі мозку: м'язова атонія опосередковується активацією нейронів блакитної плями альфа (Lca), швидкі рухи очей – результат активності нейронів, розташованих біля ядер, що відводять (VI пара) черепно-мозкові нерви формації; гіпокампальний тета-ритм генерується завдяки роботі нейронів ротового ядра моста; м'язові скорочення проявляються внаслідок розрядів нейронів гігантоклітинного ядра довгастого мозку (особливо каудальної частини); збільшення температури мозку і кардіореспіраторних флуктуацій викликається активацією нейронів парабрахіального ядра моста [51].

Нейрональні мережі, що контролюють REM-сон, модулюються численними нейромедіаторними системами [51]. Під час швидкого сну активуються ацетилхолінергічні нейрони ПеПТ і ЛДТ, посилюючи активність груп клітин, що відповідають за прояви характеристик REM-фази. Ацетилхолін стимулює глутаматергічні нейрони блакитної плями, які активують гальмівні інтернейрони спинного мозку, пригнічують активність мононейронів, в результаті чого настає атонія м'язів. Крім того, проєкції нейронів блакитної плями стимулюють ацетилхолінергічні клітини базиллярного ядра переднього мозку. Ацетилхолін, діючи на коркові нейрони, порушує їх синхронну

Субстанції (метаболіти) повільного сну:

- соматоліберин
- аденозин
- ГАМК
- гліцин
- простагландин – D₂
- інтерлейкін – 1β
- фактор некрозу пухлин-α у мозку

Підвищення активності ГАМК-ергічних нейронів у передній долі гіпоталамуса та кори півкуль



Пригнічення функціонування підтримуючих стан збудження ділянок мозку

- ядра шва – серотонін
- блакитна пляма – норадреналін
- ПеПТ та ЛДТ – ацетилхолін
- ВПП – дофамін
- БМЯ – гістамін

Рис. 1. Механізми ініціації повільного сну (NREM-сну)

електричну активність і підсилює глутаматергічну передачу. У підтримці швидкого сну бере участь мелатонінконцентруючий гормон (МКГ), основний ефект якого полягає в пост- і пресинаптичному гальмуванні, яке опосередковано зв'язуванням МКГ з МКГ-рецепторами 1 і 2 типу, сполученими з Gi, Gq, Go підтипами сигнальних білків. МКГ послаблює амплітуду викликаних глутаматом збуджуючих струмів, пригнічує струми через потенціал-залежні кальцієві канали, крім того, 85% МКГ-ергічних клітин гіпоталамусу також є ГАМК-ергічними [51].

Поряд з норадреналіном активність МКГ-нейронів знижується серотоніном, дофаміном, ацетилхоліном. МКГ пригнічує нейрони ядер шва, сприяє засипанню і розвитку REM-сну за рахунок зниження аміноергічного тону. На малюнку 2 показані механізми REM-сну [51].

Слід зазначити, що сучасні підходи до терапії інсомнії повинні базуватися на використанні як фармакологічних, так і нефармакологічних методів лікування. Немедикаментозні методи лікування включають в себе стимулюючу терапію, обмеження сну, розслаблення, гігієну сну і когнітивну терапію. Фармакологічне лікування, в свою чергу, повинно бути доповненням немедикаментозної терапії, з акцентом на когнітивно-поведінкові, антистресові і антидепресивні аспекти [53].

Для лікування інсомнії використовують препарати різних фармакологічних груп, які виявляють снодійний ефект у якості основного або додаткового [5, 11, 28, 29, 43, 46, 49, 53]. Серед препаратів, що сприяють поліпшенню сну, необхідно відзначити:

- Z-снодійні препарати – небензодіазепінові агоністи бензодіазепінових рецепторів

і ГАМК-рецепторів. Мають короткий період напіввиведення (від 1 до 5 ч), сприяють швидкому засипанню і підтримці фізіологічної тривалості сну, мають відносно прийнятний профіль безпеки [26];

- бензодіазепінові препарати – впливають на всі типи субодиниць ГАМК-рецепторного комплексу, забезпечуючи снодійний, антитревожний, атисудомний, седативний і міорелаксуючий ефекти. Їх використання (в першу чергу, препаратів перших поколінь з тривалим періодом напіввиведення) корелює з високими ризиками розвитку небажаних побічних ефектів, що обмежує їх застосування у якості гіпнотиків;
- препарати мелатоніну – зв'язуються зі специфічними MT_1 - і MT_2 -рецепторами, максимальна щільність яких спостерігається у супрахіазматичних ядрах гіпоталамусу, забезпечуючи позитивний вплив на акт засинання, тривалість і якість сну, проте в цілому мають досить слабкий гіпнотичний ефект, забезпечуючи, у більшій мірі, центральну адаптогенну, а не власне снодійну дію [24];
- антидепресанти – покращують показники виходу зі сну, за винятком помітного збільшення денної сонливості на 82%, що є лімітуючим фактором у їх застосуванні, а також порушують фізіологічну структуру сну [45];
- блокатори гістамінових рецепторів (H_1 -блокатори) – блокують H_1 -гістамінові рецептори в центральній нервовій системі (ЦНС), знижуючи активність однієї з головних активуючих систем – гістамінергічну. Другий

Субстанції (метаболіти) «швидкого сну»

- ацетилхолін
- МКГ
- глутамат
- «аміноергічне мовчання»

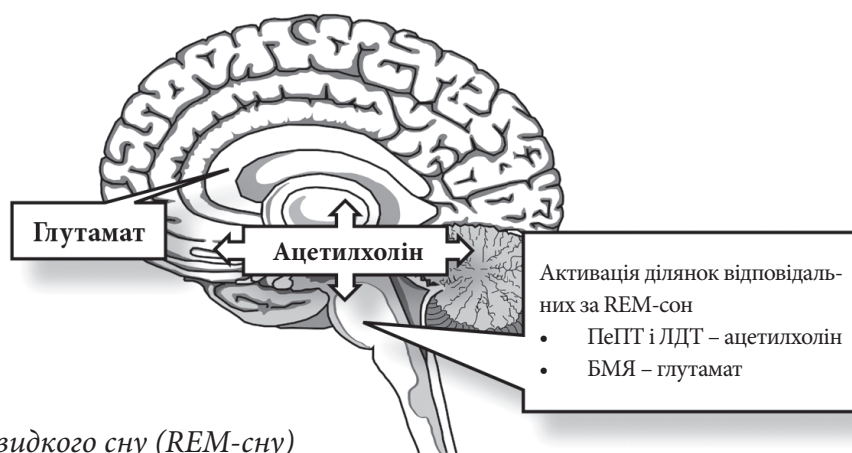


Рис. 2. Механізми ініціації швидкого сну (REM-сну)

за вираженістю ефект – холінолітичний, в зв'язку з чим можливості їх призначення обмежені при підозрі на наявність глаукоми і аденоми простати. Позитивний ефект щодо сну проявляється у підтримці сну, не впливаючи на його ініціацію [48]. Мають виражений постсомнічний ефект, що істотно знижує їх цінність у якості снодійних засобів.

Фітотерапія. У даний час фітотерапію успішно застосовують при порушеннях сну, підвищеній тривожності та дратівливості, вона добре переноситься і має високу прихильність серед пацієнтів. Так, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) близько 40% населення віддають перевагу лікарським засобам, що містять природні (рослинні) компоненти [2].

Відповідно до даних доказової медицини, до лікарських рослин, які «знайшли» своє місце в профілактиці і лікуванні інсомнії, відносяться:

- хміль звичайний (*Humulus lupulus L.*) – є популярним компонентом лікарських препаратів, що використовується у якості седативного гіпнотика. Механізми впливу на сон до кінця не вивчені. Містить леткі олії, валеріанову кислоту, естрогенподібні сполуки, таніни та флавоноїди. Прийом препаратів на основі хмелю пов'язаний з ризиками депресії, седатцією в денний час (слід уникати керування транспортними засобами та роботи з потенційно небезпечними механізмами), підвищеним ризиком раку молочної залози, гематологічними відхиленнями [1, 37].
- валеріана лікарська (*Valeriana officinalis*) – широко використовується як снодійний і денний седативний засіб. Валеріана містить валепотріати, валеріанову кислоту, ефірні масла (борнеолу ацетат, сексвітерпени) та різні водорозчинні компоненти, які чинять седативну дію. Валеріана має снодійний, седативний, анксиолітичний ефекти за рахунок впливу на ГАМК-рецептори в ЦНС, і внаслідок цього, протипоказана особам з депресіями та іншими розладами, що супроводжуються пригніченням нервової системи, а також особам, які керують транспортними засобами та працюють з потенційно небезпечними механізмами. Терапевтична доза екстракту валеріани повинна становити від 400 мг до 1 г на 1 прийом. Дози нижче 400 мг чинять ефект плацебо. Тривалий прийом препаратів валеріани пов'язаний з ризиками серцево-судинних

ускладнень, уражень печінки, сплутанністю свідомості та мареннями [1, 37].

- пасифлора (*Passiflora*) – містить алкалоїди, мальтол та етілмальтол, флавоноїди. Застосовується як заспокійливий засіб у хворих з неврастенічними і депресивними станами, при стресах, тривожному стані, знервованості, порушеннях сну, в клімактеричний і преклімактеричний період. Доказова база пасифлори, з точки зору її клінічного застосування, суперечлива, а достовірні дані щодо впливу на сон до кінця не обґрунтовані [1, 37].

Досвід світового застосування препаратів для лікування інсомнії дозволив сформулювати вимоги до «ідеальних» снодійних препаратів, які повинні не тільки регулювати швидкість засинання, глибину і тривалість сну, нівелювати кількість нічних пробуджень, а й усувати пов'язані з інсомнією порушення, такі як стрес, депресія, когнітивна дисфункція [53].

Серед фітопрепаратів, що набули широкого поширення в світовій клінічній практиці, та мають полімодальну фармакодинаміку, забезпечують вплив не тільки на сон і його якість, а й супутні відхилення у вигляді стрес-опосередкованих захворювань, слід виділити такі: вітанія снодійна (*Withania somnifera*), бакона Мон'є (*Vasora tonnieri*), центелла азіатська (*Centella asiatica*), в'юнок багатостебловий (*Convolvulus pluricaulis*), нард індійський (*Nardostachys jatamansi*), марена серцелистна (*Rubia cardifolia*), древогубець волотистий (*Celastrus paniculatus*), айр болотний (*Acorus calamus*).

У дослідженнях Kumar A. (2008) встановлено, що вітанія снодійна (*Withania somnifera*), має антистресову (центральну адаптогенну), антиоксидантну, нейромоделюючу дію. З точки зору сомнології, вітанія проявляє модулюючий ефект щодо ГАМК і ГАМК-ергічної нейромеделюючої дії. Активація ГАМК-ергічних процесів, необхідна для забезпечення акту засипання, нормалізації фізіологічної структури сну без супутніх ускладнень, властивих бензодіазепінам (головний біль, запаморочення, когнітивні порушення, розвиток залежності) і Z-препаратам (постсомнічний синдром).

В межах лікування стрес-залежних інсомній встановлено сприятливий вплив вітанії на різні параметри сну – прискорення засипання, збільшення загальної тривалості сну і фази глибокого сну [22].

Вітанія, на відміну від відомих снодійних засобів, чинить позитивний вплив на когнітивну сферу –

Таблиця 1. Особливості фармакодинаміки вітанії снодійної, бакопи Монье, центелли азійської, в'юнка багатостеблового, нарду індійського, марени серцелистної, древогубця волотистого, айру болотного

Рослина	Засинання	NREM-сон	REM-сон	Зменшення кількості пробуджень	Антистрессова дія	Антидепресивна дія	Анксиолітична дія	Поліпшення когнітивної сфери
Вітанія снодійна ^{6,8,21,22} (Withania somnifera)	+	+	+	+	+	+	+	+
Бакопа Монье ^{17,23,25,32,34,38,44} (Bacopa monnieri)	+	+	+	+	+	+	+	+
Центелла азійська ^{15,39} (Centella asiatica)	+	-	-	+	+	+	-	+
В'юнок багатостебловий ^{9,10,13} (Convolvulus pluricaulis)	+	+	+	-	+	+	+	-
Нард індійський ^{33,36} (Nardostachys jatamansi)	+	+	-	-	+	-	+	+
Марена серцелистна ^{12,18,30} (Rubia cardifolia)	+	+	+	-	+	-	-	+
Древогубець волотистий ^{7,16} (Celastrus paniculatus)	+	-	-	-	+	-	+	+
Аір болотний ^{31,35} (Acorus calamus).	-	-	+	-	-	-	+	+

пам'ять, концентрацію уваги, розумову працездатність за рахунок стимулюючого впливу на холінергічні процеси у корі і гіпокампі, зменшення процесів вільнорадикального окиснення, що спостерігається в умовах хронічного стресу (антиоксидантну дію) [21]. Крім того, вітанія активує процеси нейропластичності, збільшуючи число міжнейронних зв'язків – морфологічну основу когнітивних процесів [22]. Слід також відзначити те, що вітанія володіє самостійним анксиолітичним ефектом, що дозволяє реалізувати, крім нормалізації сну, усунення супутніх тривожних проявів [6, 8].

У клінічній практиці бакопа Монье (Bacopa monnieri) проявила себе як ефективний снодійний засіб, що збільшує тривалість сну і нормалізує його структуру, зменшує число нічних пробуджень [17, 23].

Будь-які порушення сну тягнуть за собою зміни когнітивної

СИСТЕМНІ (НЕЙРОМЕДІАТОРНІ)



Рис. 3. Механізм дії Анантавати

сфери, саме тому, важливою є ноотропна дія бакопи, яка виражається у поліпшенні процесів пам'яті та уваги [25, 44]. Мульти-

модальний вплив бакопи на процеси пам'яті базується на здатності біологічно активних речовин рослини оптимізувати процеси моноамінового потенціювання (серотонін і дофамін), синтезу

і рецепторного зв'язування ацетилхоліну і ГАМК, що дозволяє гармонізувати процеси короткострокової та довгострокової пам'яті, швидкості реакції, концентрації уваги, пізнавальний інтерес, причинно-наслідкові асоціації, здатність до навчання, запам'ятовування, концентрацію і швидкість перемикання уваги [19, 25, 32, 38, 42].

Крім того, бакопа проявляє клінічно виражену антидепресивну дію, пов'язану з «класичним» механізмом дії препаратів антидепресантів – інгібуванням зворотнього захоплення серотоніну і норадреналіну, що не характерно для інших фітопрепаратів [32], а також активацією біосинтезу катехоламінів [34].

Встановлено, що **центелла азіатська (Centella asiatica)**, проявляє ноотропну і нейропротекторну дію за рахунок зменшення вільнорадикального окиснення і глутамат-залежних реакцій (ексайтотоксичність) [15, 39], виражену адаптогенну дію, за рахунок нормалізації природного захисного потенціалу мозку в умовах розвитку стрес-залежних реакцій.

Серед клініко-фармакологічних ефектів **в'юнка багатостеблового (Convolvulus pluricaulis)** слід зазначити поєднання ноотропної, анксиолітичної, антидепресивної, снодійної та адаптогенної дії [3, 9, 10, 13, 40].

Нормалізація структури сну під впливом в'юнка реалізується за рахунок активуючого впливу його компонентів на ГАМК_A-рецептори, з вираженим ослабленням проявів тривоги, неспокою, напруженості [10].

Марена серцелистна (Rubia cardifolia) поєднує ноотропну та антистресову дії. Механізм реалізації фармакологічної дії здійснюється за рахунок активації біосинтезу ГАМК, підвищенням концентрації цього нейромедіатора в ЦНС і асоціюється зі зниженням розвитку стрес-залежних реакцій, у тому числі інсомній [18, 30]. ГАМК-ергічний механізм визначає і ноотропну дію марени [12].

Древогубець волотистий (Celastrus paniculatus). Біологічно активні сполуки древогубця опосередковують антиоксидантну і антиглутаматергічну дію, виражену в ноотропному ефекті: активація процесу запам'ятовування і поліпшення короткострокової пам'яті, яка перш за все порушується при стресі і старінні, а також антисеротоніновій дії, що дозволяє зменшити прояви тривоги та прогресування інсомнії [7, 16].

Нард індійський (Nardostachys jatamansi) чинить комплексну ноотропну, анксиолітичну та снодійну дії, завдяки своїм антиоксидантним властивостям і впливу на ГАМК_A-рецептори [33, 36].

Аір болотний (Acorus calamus) комплексно впливає на реалізацію ноотропного та анксиолітичного ефектів через пригнічення ацетилхолінестерази (АХЕ), гальмування адрено- та серотонінергічних процесів у ЦНС [31, 35].

Підсумовуючи позитивний клінічний досвід застосування вітанняї снодійної, бакопи Монье, центелли азіатської, в'юнка багатостеблового, нарду індійського, марени серцелистної, древогубця волотистого, аїру болотного, необхідно відзначити, що їх комбінація дозволяє значною мірою нормалізувати центральні механізми регуляції, стабілізуючи корково-підкоркову взаємодію і психоемоційну сферу, а також оптимізувати схеми лікування пацієнтів з порушеннями сну, у тому числі, із супутніми стрес-залежними захворюваннями, за рахунок синергізму і наявності антистресової, антидепресивної, анксиолітичної дії, позитивного впливу на когнітивну сферу (таблиця 1). Одним із таких засобів на фармацевтичному ринку України є – **Анантаваті** – унікальна комбінація, яка містить всі вищезгадані рослини.

На сьогоднішній день вже є позитивний клінічний досвід застосування рослинного комплексу Анантаваті при тривожно-депресивних розладах у учасників бойових дій у зоні АТО, в відновлювальний період, з режимом прийому по 1 таблетці 1 раз на добу після їжі протягом 1 місяця.

У дослідженні, під керівництвом проф. С.М. Мороз (Обласна клінічна лікарня імені І. І. Мечникова, Дніпро) було продемонстровано [52]:

- зниження рівня дратівливості при прийомі Анантаваті, яка була пов'язана з дією вітанону, що міститься в вітанняї снодійній, врівноважуючи процеси гальмування і збудження в ЦНС завдяки зниженню рівня гормонів стресу (кортизол, адреналін) і підвищенню антистресових гормонів (дегідроепіандростерон сульфат) [6, 52]. Антистресову дію також чинила марена серцелистна, аір болотний, нард індійський і древогубець волотистий [12, 52].
- усунення безсоння обумовлено наявністю у його складі таких рослин, як в'юнок багатостебловий, бакопа Монье і вітанія снодійна, які м'яко інгібують моноаміноксидазу, сприяють уповільненню розщеплення моноамінів (серотонін, норадреналін, дофамін) і нормалізують фази сну [6; 9, 44, 52].
- антидепресивну дію лікарських рослин, що містяться у фітокомплексі: центелла азіатська має анксиолітичну дію за рахунок пригнічен-

ня активності фосфоліпази А2 азіатікозидами [15, 52]. Вітанія снодійна проявляє анксиолітичну дію, аналогічну лоразепаму, завдяки зниженню в головному мозку рівня ендогенного інгібітора моноаміноксидази – трібуніну, що є клінічним маркером тривоги [8, 52].

Всі компоненти Анантаваті володіють взаємодоповнюючими ефектами щодо психоемоційної і когнітивної сфери. Їх вплив на механізми розвитку інсомнії настільки багатогранні, що дозволяють забезпечити корекцію не тільки, власне, порушень сну, але і всього комплексу дезадаптаційних процесів, що лежать в основі патологічного впливу хронічного стресу, на відміну від «класичних» снодійних засобів – бензодіазепінів, доксиламіну, Z-препаратів (рисунки 3).

Дія Анантаваті характеризується набагато більш сприятливими характеристиками безпеки – відсутністю денної сонливості, змін психомоторних реакцій, звикання і залежності, синдрому відміни, потенціювання ефектів алкоголю, – що дозволяє застосовувати його без порушення звичного ритму соціальної активності і ризику розвитку побічних ефектів. Приймати слід по 1 таблетці ввечері (після вечері), а при необхідності корекції супутніх психоемоційних розладів (тривожність, напруга, пригнічений настрій, депресія) – ще 1 таблетку вранці або в середині дня після їжі курсом 45-60 днів.

З появою Анантаваті у вітчизняній медичній практиці, відкриваються нові можливості мультимодальної корекції стрес-залежних порушень функцій ЦНС, у тому числі – порушень сну.

Література

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. Phyto-pharma-

cology 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.
24. Laudon M. Therapeutic effects of melatonin receptor agonists on sleep and comorbid disorders / M. Laudon, A. Frydman-Marom // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2014.-T.15.- № 9.-C.15924-15950.
25. Le X.T., Nguyet Pham H.T. et al. Protective effects of *Bacopa monnieri* on ischemia-induced cognitive deficits in mice: the possible contribution of bacopaside I and underlying mechanism// *J. Ethnopharmacol.* – 2015. - Apr 22; 37-45.
26. Lie J.D. Pharmacological treatment of insomnia / J.D. Lie, K.N. Tu, D.D. Shen, B.M. Wong // *Pharmacy and Therapeutics*.– 2015.– T.40.– № 11.– C.759-771.

Повний список літератури знаходиться в редакції.