

Системный анализ антистрессорных, нормотимических и снотворных эффектов экстрактов пассифлоры, стандартизированных по лутеолин-7-глюкозиду

© О.А. ГРОМОВА, И.Ю. ТОРШИН

ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук» Минобрнауки России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Перспективным направлением снятия стресса и улучшения качества сна является использование стандартизированных фитозэкстрактов, в частности экстрактов пассифлоры (страстоцвета) (ЭП).

Цель исследования. Провести анализ публикаций о фундаментальных и клинических исследованиях антистрессорных, нормотимических и снотворных эффектов ЭП.

Материалы и методы. Проведен анализ 1141 публикации о фундаментальных и клинических исследованиях ЭП в базе PubMed с использованием топологического и метрического подходов.

Результаты. Стандартизированные ЭП отличаются мягким успокаивающим эффектом и отсутствием побочных эффектов (при условии проведения надлежащей стандартизации фитозэкстракта по действующим началам и по примесям). Входящие в состав фитозэкстрактов пассифлоры биофлавоноиды (в частности, лутеолин и лутеолин-7-глюкозид (Л7Г)) способствуют повышению адаптационных возможностей организма, включая стрессоустойчивость центральной нервной системы, успокоительный и снотворный эффекты, нейропротекцию, устранение хронического воспаления.

Заключение. Данные фундаментальных и клинических исследований позволяют утверждать, что эффективность ЭП сопоставима с эффективностью синтетических снотворных препаратов.

Ключевые слова: регуляция цикла сон-бодрствование, нарушения адаптации, биофлавоноиды, пассифлора, СтрессОфф форте, лутеолин, лутеолин-7-глюкозид (Л7Г)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Громова О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Торшин И.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Автор, ответственный за переписку: Громова О.А. — e-mail: unesco.gromova@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Громова О.А., Торшин И.Ю. Системный анализ антистрессорных, нормотимических и снотворных эффектов экстрактов пассифлоры, стандартизированных по лутеолин-7-глюкозиду. *Профилактическая медицина*. 2025;28(3):112–121.

<https://doi.org/10.17116/profmed202528031112>

Systemic analysis of anti-stress, normothymic, and hypnotic effects of passionflower extracts standardized for luteolin-7-glucoside

© О.А. GROMOVA, I.YU. TORSHIN

Federal Research Center «Information Science and Control» of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

ABSTRACT

The use of standardized phytoextracts, particularly passionflower extracts (PEs), is a promising approach to relieving stress and improving sleep quality.

Materials and methods. Using topological and metric approaches, we analyzed 1141 publications on fundamental and clinical studies of PE in the PubMed database.

Aim. To analyze publications on fundamental and clinical studies of anti-stress, normothymic, and hypnotic effects of passionflower extracts.

Results. Standardized passionflower extracts have a mild calming effect and no side effects (provided that the phytoextract is properly standardized for the active ingredients and impurities). The bioflavonoids (in particular, luteolin and luteolin-7-glucoside (L7G)) contained in the passionflower phytoextracts contribute to increasing the body's adaptive capabilities, including stress resistance of the central nervous system, sedative and hypnotic effects, neuroprotection, and elimination of chronic inflammation.

Conclusion. The results of fundamental and clinical studies indicate that the effectiveness of passionflower extracts is comparable to that of synthetic hypnotic drugs.

Keywords: sleep-wake cycle regulation, adaptation disorders, bioflavonoids, passionflower, StressOff forte, luteolin, luteolin-7-glucoside (L7G)

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Gromova O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Torshin I.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Corresponding author: Gromova O.A. — e-mail: unesco.gromova@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Gromova OA, Torshin IYu. Systemic analysis of anti-stress, normothymic, and hypnotic effects of passionflower extracts standardized for luteolin-7-glucoside. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2025;28(3):112–121. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed202528031112>

Введение

Инсомния (бессонница) характеризуется жалобами пациента на расстройство ночного сна (трудности засыпания, прерывистый сон, пробуждение раньше необходимого для восстановления времени) и сонливость днем [1]. Пресомнические расстройства включают нарушение засыпания, формирование патологических ритуалов отхода ко сну, «боязнь постели», «страх не заснуть» и т.д. В норме время засыпания не превышает 20 мин в молодом возрасте, у взрослых — 30 мин, у больных инсомнией — до 2 ч и дольше [2].

Нарушения засыпания и поддержания сна по МКБ-10 относят к неврологической патологии (G47.0), и к психическим расстройствам (F51.0). Инсомния охватывает до 15–20% населения земного шара [1], причем пожилые люди и люди, эмоционально неустойчивые, значительно чаще страдают бессонницей [3]. Нарушения сна ухудшают работоспособность, приводя к абсентеизму (феномен «отсутствия деятельности» на рабочем месте) и презентеизму («имитации труда» — замедлению достижения умственных и физических результатов труда) [4]. Нарушения сна в 4,6 раза чаще сочетаются с цереброваскулярными заболеваниями, полинейропатией, синдромом беспокойных ног [5]; в 2 раза чаще — с ишемической болезнью сердца, в 3 раза чаще — с урогенитальной патологией [3]. Для снятия этих последствий стресса нет особой группы фармакологических препаратов.

К лекарственным средствам для лечения нарушений сна относят:

- производные циклопирролона (зопиклон и др.);
- имидазопиридиновые агонисты ГАМК-А-рецепторов (золпидем и др.);
- средства, действующие на все типы субъединиц ГАМК-рецепторного комплекса, в том числе бензодиазепины (феназепам, оксазепам, лоразепам, диазепам, нитразепам, клоназепам) [6];
- регуляторы ритма сон-бодрствование: гормон эпифиза мелатонин (уровень рекомендаций II-B, мелатонин с замедленным высвобождением у людей старше 55 лет: уровень рекомендаций I-A) [7, 8];
- экстракты лекарственных растений — корня валерианы, пассифлоры и др. [1].

Риски, связанные с побочными эффектами снотворных препаратов, существенно возрастают для первых трех групп, и соотношение «польза больше риска» меняется на «риск больше пользы». Прием препаратов со снотворным эффектом может снизить трудоспособность, спровоцировать риск дорожно-транспортных происшествий [9]. Прием золпидема в пожилом возрасте в 4,3 раза увеличивает риск падений [10], в 2 раза — риск суицида [11]. При длительном применении золпидема возможны реверсивная бессонница, ощущение опьянения, головокружение, анте-

роградная амнезия [11]. Бензодиазепины и антигистаминные средства могут помочь в индукции сна, но длительное применение этих средств нецелесообразно вследствие побочных эффектов (сухость во рту, избыточная сонливость днем, угнетение когнитивных способностей, формирование зависимости), а также вследствие снижения эффективности, что требует повышения дозы для достижения сна. Поэтому весьма актуален поиск эффективных и более безопасных средств для регуляции сна.

Исследования фитоекстрактов фиалки трехцветной, валерианы, пассифлоры указывают на перспективы разработки снотворных средств без побочных эффектов [12]. Экстракт пассифлоры (ЭП) содержит лутеолин, лутеолин-7-глюкозид (Л7Г), которые проявляют фармакодинамические свойства, приводящие к повышению адаптации, физиологическому снятию стресса и улучшению качества ночного сна (антистрессорный, нормотимический, снотворный, противовоспалительный и прочие эффекты). Одним из таких лекарственных препаратов растительного происхождения, находящимся в обращении лекарственных средств на территории России, является препарат СтрессОфф форте, активный компонент которого — ЭП с содержанием суммы флавоноидов в пересчете на Л7Г (4,5%).

Цель исследования — провести анализ публикаций о фундаментальных и клинических исследованиях антистрессорных, нормотимических и снотворных эффектов ЭП.

Материалы и методы

В работе представлены результаты системного анализа фармакологических эффектов ЭП. Экстракты *Passiflora incarnata* содержат С-глюкозилированные биофлавоноиды, обеспечивающие реализацию фармакологических эффектов [13]. Исследование состава высушенной *Passiflora incarnata* позволило идентифицировать 20 биофлавоноидов, содержание лутеолина в экстрактах которых было около 1,6% от общей площади пиков биофлавоноидов. Лутеолин и Л7Г выбраны как биомаркеры для фармацевтической стандартизации ЭП, в котором добивались повышения содержания не только лутеолина, но и других биофлавоноидов для получения более концентрированного экстракта с заданными количествами действующих на сон веществ (лутеолин и Л7Г) [14].

Системный анализ исследований экстрактов пассифлоры

Проведен анализ 1141 публикации о фундаментальных и клинических исследованиях ЭП в базе PubMed

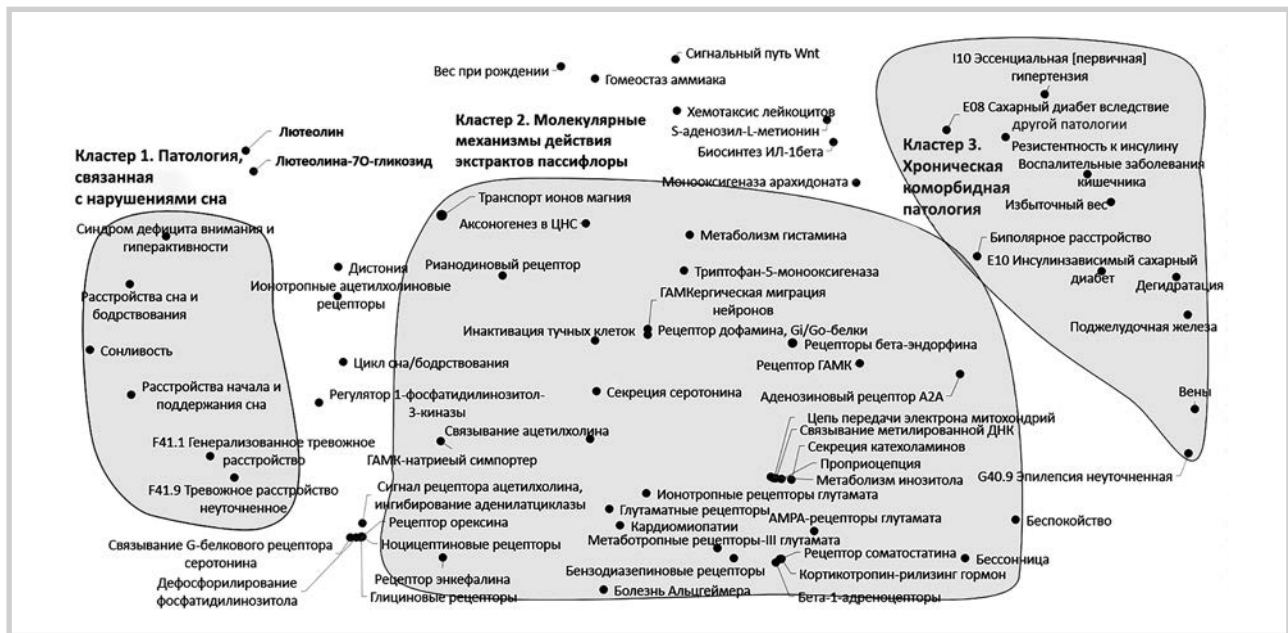


Рис. 1. Метрическая диаграмма, отражающая карту взаимосвязей фармакологических эффектов экстрактов пассифлоры, их молекулярных механизмов фармакологического действия и терминов, описывающих клиническое состояние пациентов.

Виды биологической активности по международной номенклатуре GO приведены на рисунке без кодов.

Fig. 1. Metric diagram showing a map of the relationships between the pharmacological effects of passionflower extracts, their molecular mechanisms of pharmacological action and terms describing the clinical condition of patients.

Types of biological activity according to the GO international nomenclature are shown in the figure without codes.

с использованием топологического и метрического подходов [15]. При проведении анализа сначала построили метрическую карту наиболее информативных терминов, отличающих исследуемую выборку из 1141 публикации от контрольной выборки. Затем метрическую карту терминов преобразовали в метрическую карту публикаций комбинаторным преобразованием Рудакова—Торшина и осуществляли выбор публикаций в центрах кластеров карты публикаций.

В результате проведения системного анализа выделены 68 наиболее информативных биомедицинских терминов, отличающих публикации по фармакологии ЭП от публикаций в контроле. Аннотация полученных терминов в соответствии с международной номенклатурой молекулярно-биологических процессов (Gene Ontology, GO) позволила впервые комплексно описать фармакологию ЭП.

Результаты и обсуждение

Наиболее информативные биомедицинские термины на метрической карте сгруппированы в три кластера взаимосвязанных терминов, описывающих фармакологию ЭП: кластер 1 «Патология, связанная с нарушениями сна», кластер 2 «Молекулярные механизмы действия экстрактов пассифлоры», кластер 3 «Хроническая коморбидная патология» (рис. 1).

В первый кластер вошли термины, описывающие показания к назначению стандартизированных ЭП (расстройства начала и поддержания сна, расстройства сна и бодрствования, генерализованное и неуточненное тревожное расстройство, синдром дефицита внимания и гиперактив-

ности). По данным показаниям проведены экспериментальные и клинические исследования экстрактов.

Собранные во втором кластере термины, описывающие молекулярные механизмы действия ЭП на нарушения сна, беспокойство, бессонницу, включают рецепторы/белки метаболизма различных нейротрансмиттеров: глутамата, серотонина, эндорфинов, ГАМК, глицина, аденозина, адреналина и других катехоламинов, ацетилхолина, орексина, рианодина, соматостатина, кортикотропин-релизинг-гормона, гистамина и др. Кроме того, в данном кластере представлены термины, связанные с модуляцией внутриклеточной передачи сигнала от этих рецепторов и выживанием/ростом нейронов.

В третий кластер «Хроническая коморбидная патология» вошли термины, характеризующие заболевания и состояния, связанные с нарушениями сна, — нарушения углеводного обмена (инсулинозависимый сахарный диабет, резистентность к инсулину, избыточная масса тела), гипертония (эссенциальная (первичная) гипертензия), эпилепсия неуточненная, воспалительные заболевания кишечника и дегидратация (недостаточное потребление жидкости, особенно в пожилом возрасте, также обуславливает нарушения сна).

«Внекластерные» термины относились преимущественно к механизмам воспаления и заболеваний, связанных с хроническим воспалением и детоксикацией, сигнальными путями выживания клеток и эпигенетическим метилированием ДНК и белков. Внекластерными также являлись термины, связанные с биофлавоноидами в стандартизированных экстрактах (лютеолин, Л7Г).

Дальнейший экспертный анализ терминов, представленных в этих трех кластерах на диаграмме (см. рис. 1), позволил выделить наиболее перспективные направления клинических исследований ЭП:

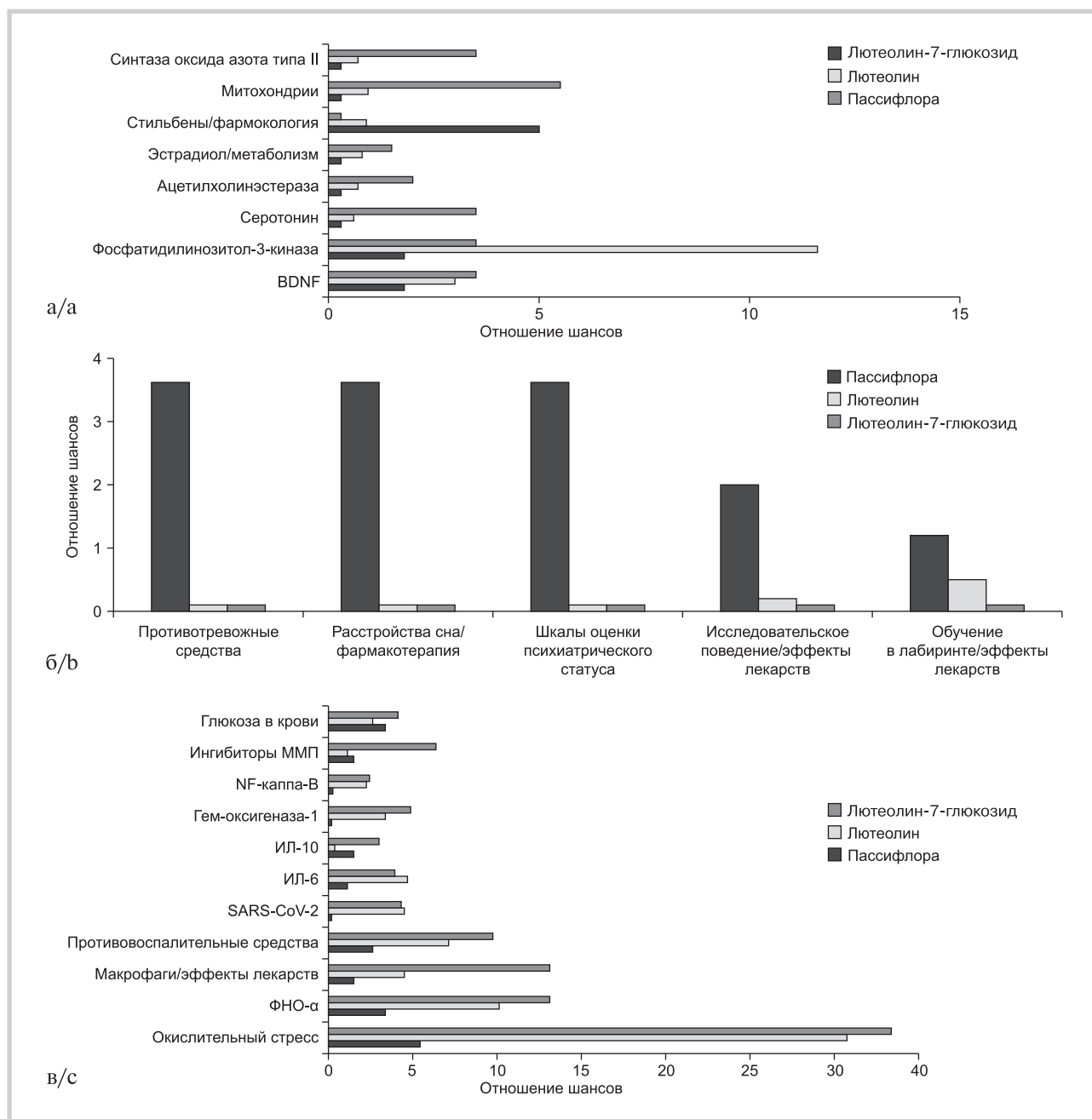


Рис. 2. Различия в ключевых терминах публикаций, описывающих фармакологию экстрактов пассифлоры, лутеолина и Л7Г. Приведены значения отношений шансов встречаемости соответствующих ключевых слов. а — модуляция передачи сигналов; б — воздействие на сон, настроение, поведение; в — воспаление и окислительный стресс.

Fig. 2. Differences in the key terms of publications describing the pharmacology of passionflower extracts, luteolin, and L7G.

The odds ratios for the frequency of the corresponding keywords are given. а — modulation of signal transmission; б — impact on sleep, mood, and behavior; в — inflammation and oxidative stress.

- сравнительный анализ результатов исследований ЭП, лутеолина и Л7Г;
- анксиолитические и снотворные эффекты лутеолина и Л7Г;
- нейропротективные эффекты ЭП, лутеолина и Л7Г;
- возможность ГАМКергической активности ЭП;
- противовоспалительные эффекты ЭП, лутеолина и Л7Г;
- применение ЭП в качестве анксиолитических и снотворных средств в клинической практике;
- безопасность применения ЭП.

Сравнительный анализ результатов исследований экстрактов пассифлоры, лутеолина и Л7Г: научная новизна

Научная новизна настоящего обзора включает построение метрической карты (см. рис. 1), что позволило систематизировать данные о фармакологии ЭП посредством 68 наиболее информативных терминов. Кроме того, в результате проведения настоящего исследования посредством вычислительной лингвистики полу-

чено сравнение результатов исследований ЭП, лютеолина и Л7Г.

В базе данных PubMed в дополнение к 1141 публикации о пассифлоре найдена 6931 публикация о биофлавоноиде лютеолин (включая 609 публикаций о Л7Г). Сравнение частоты встречаемости наиболее информативных ключевых слов (тех, что обеспечивают разрешимость по Ю.И. Журавлеву для задачи классификации текстов) в этих трех выборках указало на существенные различия в результатах фармакологических исследований ЭП и их компонентов лютеолина и Л7Г с точки зрения их влияния на передачу сигналов, сон/настроение/поведение и воспаление (рис. 2).

Результаты фармакологических исследований ЭП в значительно меньшей степени освещают вопросы модуляции передачи сигналов, чем результаты исследований лютеолина и его глюкозида (см. рис. 2, а). Иначе говоря, молекулярные механизмы ЭП менее исследованы, чем механизмы действия лютеолина и его производных. В то же время в публикациях об исследованиях пассифлоры показано, что гораздо более изучено влияние на сон, настроение, поведение, включая сравнение с эффектами противотревожных средств и оценки по шкалам психиатрического статуса (см. рис. 2, б). Для лютеолина и его глюкозида подробнее изучены противовоспалительные, противовирусные (SARS-CoV-2) и антиоксидантные эффекты (см. рис. 2, в).

Анксиолитические и снотворные эффекты лютеолина и Л7Г

Исследования показали, что лютеолин и Л7Г оказывают прямое воздействие на показатели настроения и поддержку цикла сон-бодрствование. Продемонстрированы анксиолитический и антидепрессантный эффекты лютеолина в модели нейропатической боли, приводящей к бессоннице, вызванной лигатурой нервов у крыс. Лютеолин способствовал повышению уровней нейротрофического фактора глиальных клеток (GDNF), нейротрофического фактора BDNF (brain-derived neurotrophic factor), супероксиддисмутазы (SOD1), снижал уровни провоспалительных и прооксидантных МДА, Nod Nrp3, NF-kB, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α [16].

У крыс с посттравматическим стрессовым расстройством применение лютеолина (10 и 20 мг на 1 кг массы тела в сутки, что соответствует дозам для человека 1,62 и 3,2 мг/сут) в течение 2 нед уменьшало реакции замирания и страха, тревожность, подавляло повышение уровня кортикостерона и адренкортикотропного гормона в плазме крови, восстанавливало нормальные уровни норадреналина и серотонина в медиальной префронтальной коре и гиппокампе [17]. Протеомный анализ цереброспинальной жидкости указал на белки для реализации нормотимических эффектов лютеолина, способствующих физиологическому сну (EFNA5, EPHB4, EPHA4, SEMA7A, NTNG, UNC5B, L1CAM, DCC) [18].

Лютеолин-7-глюкозид снижал депрессивное поведение в модели стресса с лишением сна путем активации передачи сигналов BDNF и снижения кортикостерона в крови [19].

Хроническое воздействие шума заметно снижает содержание серотонина в коре и гиппокампе, а прием лютеолина в дозе 60 мг на 1 кг массы тела демонстрирует проявление защитных эффектов против вызванных шумом ней-

ровоспаления и нарушений синаптической пластичности, проявляющихся в повышении уровня серотонина, что снижает гибель слуховых нейронов при шумовом стрессе [20].

Действие лютеолина на улучшение сна у мышей реализуется через аденозиновые рецепторы A1 и A2A. На снотворный эффект лютеолина (3 мг на 1 кг массы тела) не влияли антагонисты ГАМК-А-рецепторов (флумазенил или биксукулин), что указывает на отсутствие взаимосвязи эффектов лютеолина и ГАМКергической нейротрансмиссии (рис. 3). Влияние лютеолина на сон полностью блокировалось кофеином — антагонистом аденозиновых рецепторов A1 и A2A (A1R и A2AR) и более специфическими антагонистами — 8-циклопентило-1,3-дипропилксантином (антагонист A1R) и SCH-58261 (антагонист A2AR). Показано, что лютеолин связывается с A1R (IC50=1,19 мкг на 1 кг массы тела) и A2AR (IC50=0,84 мкг на 1 кг массы тела). Логическая схема описанного анализа показана на рис. 4 на цв. вклейке.

Лютеолин улучшал структуру сна и нормализовал спектральную мощность электроэнцефалограммы (ЭЭГ) во время сна. По сравнению с плацебо лютеолин (3 мг на 1 кг массы тела *per os*) значительно увеличивал медленный сон (+17%). Время бодрствования значительно сокращалось — на 41%, а плотность мощности дельта-волн увеличивалась на 10% [21].

Нейропротективные эффекты экстрактов пассифлоры, лютеолина и Л7Г

Нарушения сна провоцируют также развитие цереброваскулярной и нейродегенеративной патологии. Экстракты пассифлоры проявляют выраженное нейропротективное действие. Метаболомное и протеомное профилирование показало, что экстракты *Passiflora incarnata* способствуют значительному увеличению экспрессии BDNF. Корреляционный анализ уровней BDNF выявил 94 метаболита с положительной корреляцией и 23 — с отрицательной. Все метаболиты цикла Кребса положительно коррелировали с уровнем BDNF [22].

Лютеолин тормозил развитие синаптического дефицита у мышей, подвергавшихся воздействию шумового стресса. Лечение лютеолином в дозе 60 мг на 1 кг массы тела значительно увеличило количество SYN и PSD-95 в гиппокампе ($p<0,05$, $p<0,001$) и префронтальной коре. Нейроны мышей, индуцированных шумом, показали меньшее ветвление дендритов в обеих областях мозга, а обработка лютеолином в дозе 60 мг на 1 кг массы тела улучшала ветвление дендритов [20].

При межвидовом переносе доз на основании разницы между животными и человеком в площади поверхности тела для определения эквивалентной дозы для человека используемая в эксперименте доза лютеолина 60 мг на 1 кг массы тела мыши должна быть разделена на 12,3, т.е. составляет для человека 4,878 мг лютеолина при пересчете 20 мг на 1 кг массы тела для мыши. Доза лютеолина для человека составит 1,59 мг [14].

Лютеолин не только оказывает нейропротективное действие через нейротрофические факторы, но и тормозит патофизиологию атеросклероза артерий мозга и слухового аппарата, снижая негативное воздействие сильного шума [23]. Лютеолин защищает от когнитивного дефицита, вызванного диетой с высоким содержанием жиров

К статье *О.А. Громовой и И.Ю. Торшина* «Системный анализ антистрессорных, нормотимических и снотворных эффектов экстрактов пассифлоры, стандартизированных по лютеолин-7-глюкозиду»

To the article *O.A. Gromova and I.Yu. Torshin* «Systemic analysis of anti-stress, normothymic, and hypnotic effects of passionflower extracts standardized for luteolin-7-glucoside»

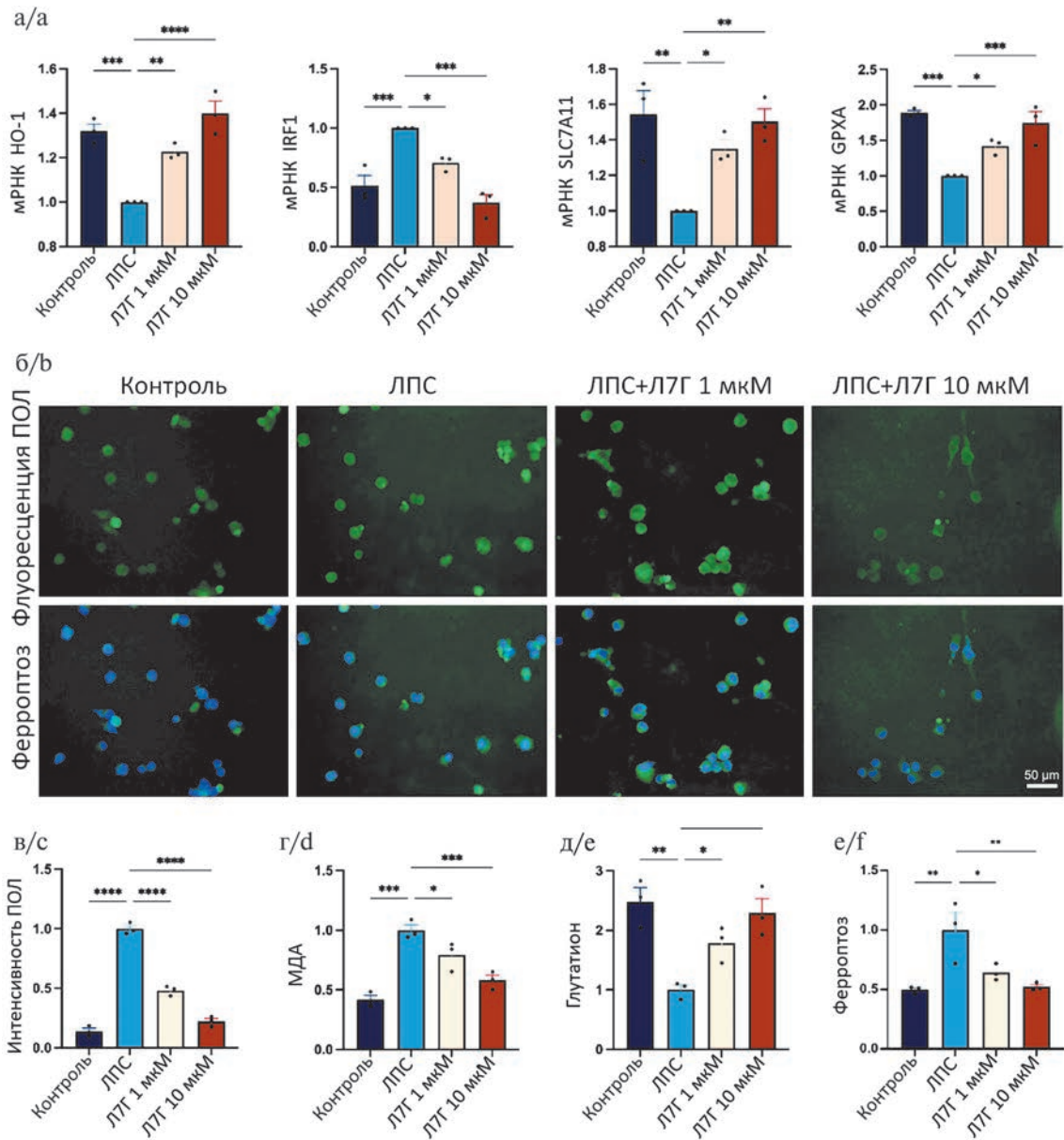


Рис. 4. Лютеолин-7-глюкозид (Л7Г) смягчает перекисное окисление липидов и ферроптоз в клетках BV-2, индуцированных липополисахаридами; Л7Г в низкой (1 мкМ) и высокой (10 мкМ) концентрации.

Л7ОГ (Л7Г) — синонимы (индексируется с помощью тезауруса контролируемой медицинской терминологии [MeSH]); а — уровни экспрессии мРНК HO-1, IFR1, SLC7A11 и GPX4 в клетках BV-2 ($n=3$); б, в — ферроптоз и количественный анализ перекисного окисления липидов в клетках BV-2 ($n=3$); г, д, е — уровни MDA, GSH и Fe^{2+} в клетках линии BV-2 ($n=3$). * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$, *** — $p<0,001$, **** — $p<0,0001$. ЛПС — липополисахариды.

Fig. 4. Luteolin-7-glucoside (L7G) mitigates lipid peroxidation and ferroptosis in lipopolysaccharide-induced BV-2 cells; L7G at low concentration (1 μ M) and high concentration (10 μ M).

L7OG (L7G) — synonyms (indexed using the controlled medical terminology thesaurus [MeSH]); а — HO-1, IFR1, SLC7A11, and GPX4 mRNA expression levels in BV-2 cells ($n=3$); б, с — ferroptosis and quantitative lipid peroxidation analysis in BV-2 cells ($n=3$); д, е, f — MDA, GSH, and Fe^{2+} levels in BV-2 cells ($n=3$). * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$, *** — $p<0,001$, **** — $p<0,0001$. LPS — lipopolysaccharides.

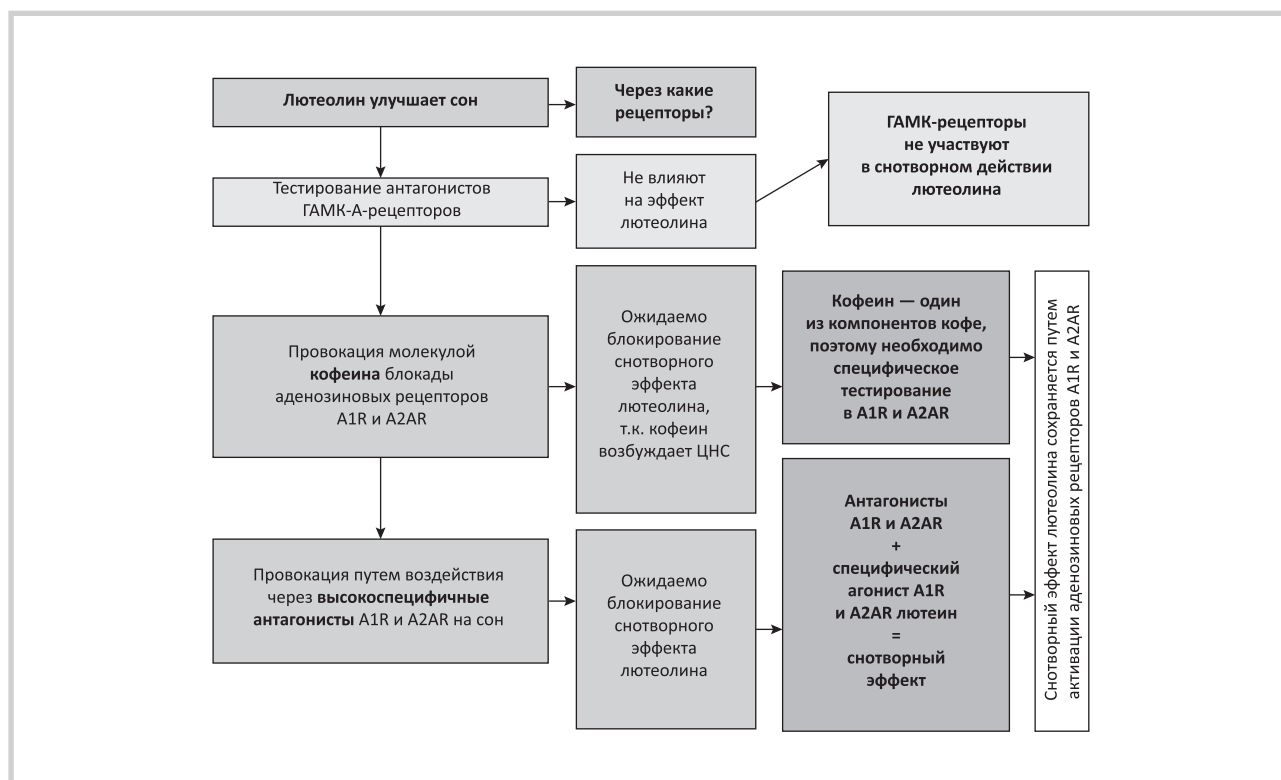


Рис. 3. Анализ эффектов, вызываемых действием лютеолина на аденозиновые рецепторы.
ЦНС — центральная нервная система.

Fig. 3. Review of the effects caused by the action of luteolin on adenosine receptors.
CNS — central nervous system.

у мышей, нормализуя уровень адипоцитокинов в крови и параллельно повышая уровень BDNF [24].

ГАМКергическая активность экстрактов пассифлоры

Данные о возможной ГАМКергической активности экстрактов *Passiflora incarnata* отличаются высоким уровнем противоречивости. Молекула хризина, найденная в составе ЭП, является лигандом бензодиазепиновых рецепторов [25]. Анксиолитический эффект хризина может быть связан с активацией ГАМК-А-рецепторов [26].

Из анализа проведенных исследований следует отметить, что нет точного понимания, какие именно компоненты ЭП воздействовали на ГАМК-рецепторы. Например, в исследовании продемонстрированы анксиолитические свойства ЭП в тесте лабиринта на мышах [27]. На основании результатов экспериментов *in vitro* с использованием антагонистов ГАМК-рецепторов сделан вывод о том, что ЭП содержат вещества, связывающиеся с ГАМК-А-рецепторами. В другом исследовании показано, что ЭП ингибировал поглощение ГАМК корковыми синапсами крыс без влияния на высвобождение ГАМК, активность ГАМК-трансаминаз или ингибирование ГАМК-В-рецепторов [28].

Возможным разрешением противоречий, связанных с потенциальной ГАМКергической активностью ЭП, является сложность состава экстрактов, зависящая от способа стандартизации. Показано, что токи через ГАМК-

рецепторы, анксиогенные и антиконвульсантные эффекты ЭП в значительной степени зависят от метода экстрагирования [29].

Противовоспалительные эффекты экстрактов пассифлоры, лютеолина и Л7Г

Нарушения сна зачастую ассоциированы с возрастом острого и хронического воспаления, боли, усиливающейся, как правило, в ночное время. Избыточная масса тела также ассоциирована с усилением болевых ощущений ночью и ухудшением качества сна (вплоть до ночного апноэ). Отмечено, что ЭП регулируют маркеры воспаления, способствуя снижению болевых реакций и нормализации массы тела крыс на диете с избытком сахарозы (вода с 30% сахарозы и добавками ЭП 2,5 г/л). Выявлено снижение концентрации ФНО- α в крови и прибавки в весе при приеме ЭП [30]. Показано, что ЭП (300 мг на 1 кг массы тела) ослабляет стрептозоточин-индуцированную нейропатию с аллодинией [31].

Лютеолин и Л7Г влияют на сигнальные пути, инициирующие воспаление и боль (толл-рецептор, HMGB-1, белок рецептора Nod Npr3, NF-kB), снижая гиперактивность макрофагов и нейтрофилов [32]. Лютеолин подавляет сигнальный путь JAK/STAT на клеточной модели воспаления [33]. Лютеолин ингибирует активацию тромбоцитов, окислительный стресс и тромбоз, индуцированный хлоридом железа у мышей C57BL/6 [34].

В эксперименте Л7Г тормозил ферроптоз и нейровоспаление у мышей в условиях хронического непредсказуемого стресса (шипки, надавливание на хвост, прерывание сна, шум, включение света). Транскриптомный анализ показал, что Л7Г снижает экспрессию генов, участвующих в воспалении, перекисном окислении липидов и ферроптозе через сигнальный путь IRF1/SLC7A11/GPX4. Эксперименты *in vivo* показали, что лечение имело эффекты, аналогичные эффектам флуоксетина, уменьшало тревогу и ангедонические состояния у мышей, вызванные стрессом, и уменьшало активацию микроглии в гиппокампе [35].

Показано дозозависимое снижение негативных эффектов, вызванных бактериальными липополисахаридами (ЛПС), при применении Л7Г. По сравнению с контролем в группе ЛПС отмечено увеличение интенсивности окислительного стресса: флуоресценции перекисного окисления липидов (ПОЛ, $p < 0,001$), уровня малонового диальдегида (МДА, $p < 0,0001$), выраженное снижение уровня глутатиона ($p < 0,01$) (см. рис. 4). Применение Л7Г дозозависимо снижало ПОЛ ($p < 0,0001$) и смягчало ферроптоз клеток микроглии (BV-2). Под воздействием Л7Г (в дозах Л7Г 20—40 мг на 1 кг массы тела) у животных дозозависимо улучшались исследовательская активность, когнитивные способности, память и снижалась тревога [35].

Применение экстрактов пассифлоры в качестве анксиолитических и снотворных средств в клинической практике

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании изучены эффекты, вызываемые действием экстракта *Passiflora incarnata* на полисомнографические параметры сна у пациентов с бессонницей ($n=110$, средний возраст 40 ± 12 лет, 54% женщин, бессонница согласно критериям DSM-5). После рандомизации группы пациенты получали либо стандартизированный ЭП (60 мг/сут), либо плацебо в течение 2 нед. Общее время ночного сна статистически значимо увеличилось в группе пассифлоры по сравнению с группой плацебо ($p=0,049$) [36].

В двойном слепом исследовании сравнивали эффекты оксазепам и ЭП при лечении генерализованного тревожного расстройства, сопровождающегося бессонницей (ГТР, критерий DSM-IV, $n=36$). Пациенты с ГТР были распределены случайным образом: 18 человек — в группу, принимавшую ЭП 45 капель/сут плюс таблетки плацебо вместо оксазепам, 18 — в группу оксазепам 30 мг/сут плюс капли плацебо вместо ЭП в течение 4 нед. В процессе лечения ГТР ЭП и оксазепам оказались одинаково эффективными. Для оксазепам продемонстрировано более быстрое начало анксиолитического эффекта, а для ЭП отмечено значительно меньше побочных эффектов, связанных с ухудшением работоспособности при приеме оксазепам [37].

Экстракты пассифлоры могут быть использованы для терапии дисменореи с нарушениями сна, так как позволяют успешно снижать тревожность и боль (в том числе у пациентов с ГТР), болевые и воспалительные реакции различного генеза [38]. Исследование женщин в перименопаузе ($n=59$) показало, что средняя оценка в баллах ин-

тенсивности симптомов менопаузы (приливы, депрессия, головная боль и бессонница) снижалась к 3-й неделе приема ЭП ($p < 0,05$) [39].

В открытом обсервационном исследовании с участием 639 пациентов (средний возраст $46,3 \pm 17,5$ года) с тревожными нарушениями и инсомнией оценивали влияние ЭП на состояние тревожности и нарушения сна. Тревога выявлена в 85,4% случаев по шкале Гамильтона и в 93,3% — по опроснику Спилбергера; 62,7% пациентов принимали ЭП, 26,1% — ЭП в комбинации с психотропным препаратом. Через 4 нед зафиксировано статистически значимое улучшение показателей. Исследователи пришли к выводу, что ЭП может стать альтернативой психотропным препаратам на начальном этапе терапии тревожных расстройств [40].

Безопасность применения экстрактов пассифлоры

Доказано, что ЭП имеет хороший профиль безопасности. При анализе публикаций о клинических исследованиях по выявлению возможных осложнений ЭП установлено, что в странах, где на рынке лекарственных средств активно присутствуют препараты пассифлоры, не было случаев нежелательных последствий их применения.

В источниках литературы не было ни одного отчета, касающегося передозировки ЭП. Не было также никаких серьезных случаев, касающихся безопасности применения пассифлоры, повлекших необходимость дальнейшего строгого наблюдения. Использование ЭП может быть сопряжено с развитием побочных эффектов (сонливость, угнетение центральной нервной системы, тошнота, аритмии) только в случае использования очень высоких доз этого фитосредства [41].

Рандомизированное исследование экстрактов *Passiflora incarnata* у пациентов с хроническим стрессом и нарушениями сна ($n=65$) показало статистически значимое снижение оценки стресса в баллах по шкале Воспринимаемый стресс и увеличение общего времени сна по сравнению с плацебо. Каких-либо побочных эффектов ЭП не было [42].

Системный обзор эффектов экстрактов *Passiflora incarnata* при нервно-психических расстройствах показал, что в большинстве исследований сообщалось о снижении уровня тревоги после приема ЭП при полном отсутствии каких-либо побочных эффектов со стороны ЦНС. Снотворный эффект реализуется при приеме ЭП в дозе 60 мг/сут [43], что подтверждено и в другом системном обзоре [44].

Экстракты пассифлоры не вызывают привыкания и, более того, могут использоваться в терапии болезней зависимости. Показано, что при лечении пациентов с синдромом отмены опиатов ($n=65$) добавление ЭП облегчает лечение. Фиксированная суточная доза 60 капель ЭП и максимальная суточная доза 0,8 мг клонидина приводили к снижению тяжести синдрома по шкале отмены опиатов SOWS (Short Opiate Withdrawal Scale). Лечение ЭП и клонидином продемонстрировало значительное превосходство над монотерапией клонидином [45].

Таким образом, результаты проведенного анализа позволяют утверждать, что ЭП, стандартизированные по Л7Г, отличаются наличием анксиолитических, нейропротективных и противовоспалительных свойств, ко-

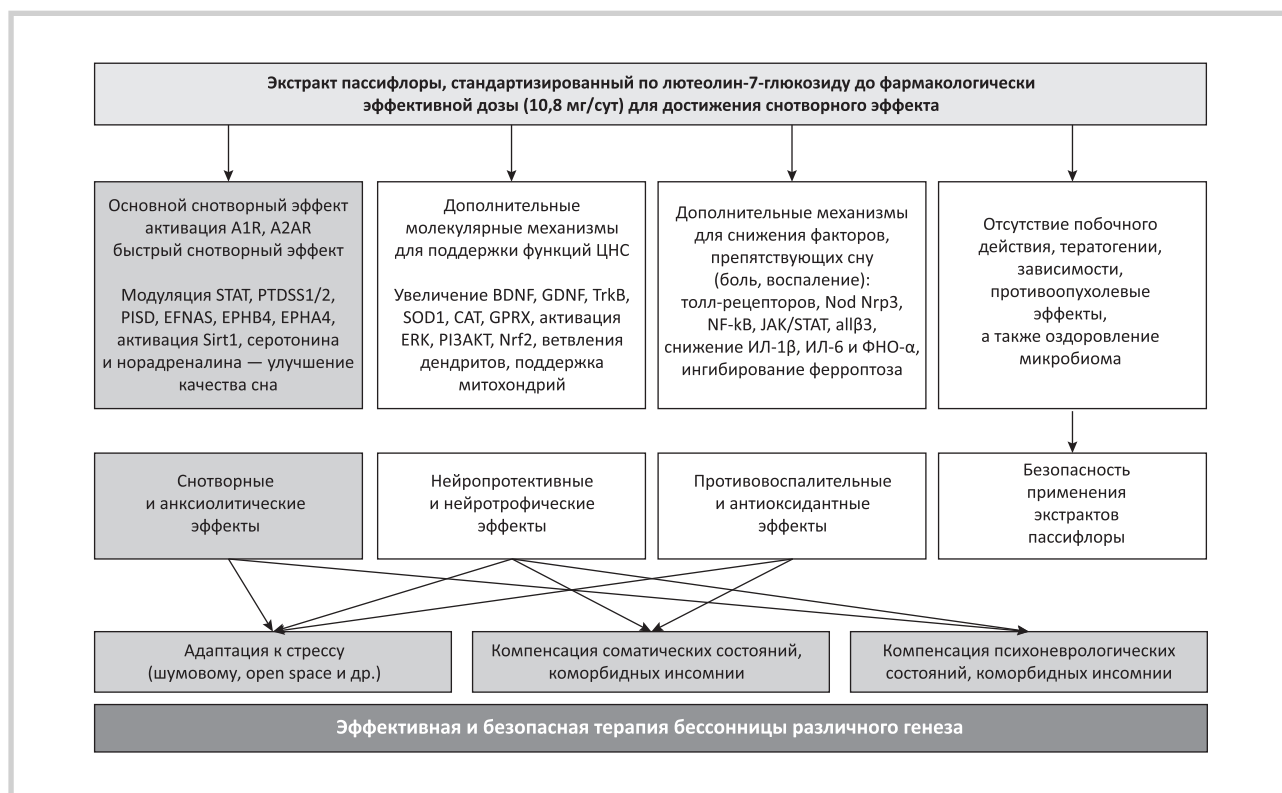


Рис. 5. Общая схема фармакологического действия экстрактов пассифлоры, стандартизированных по способствующему быстрому снотворному эффекту Л7Г в эффективной дозе (10,8 мг/сут).

Fig. 5. Overview of the pharmacological action of passionflower extracts standardized for the rapid hypnotic effect of luteolin L7G at an effective dose (10.8 mg/day).

которые обеспечивают реализацию снотворного, антистрессорного и нормотимического действия ЭП. Эти фармакологические эффекты стандартизированных по лютеолину ЭП способствуют:

- улучшению адаптации пациентов к стрессу — шумовому, хроническому непредсказуемому (типа работы в орен спаре) и др. (рис. 5);
- компенсации психоневрологических состояний, коморбидных инсомнии (депрессии, тревожности, нейропатической боли);
- эффективной и безопасной терапии бессонницы различного генеза.

Заключение

Физиологические методы регуляции сна и настроения (двигательная активность, прогулки на свежем воздухе, режим питания, световая и звуковая гигиена и т.д.) не всегда достаточны для устранения бессонницы. Синтетические снотворные средства также не всегда эффективны и характеризуются широким спектром побочных эффектов. Например, для препаратов бензодиазепинового

ряда характерны формирование зависимости, гепатотоксичность и нефротоксичность, снижение когнитивных способностей, памяти, подавленное настроение, риск суицида, риск развития онкологических заболеваний. Поэтому насущными являются поиск и применение более безопасных и эффективных препаратов.

В качестве примера практической реализации эффективного и безопасного препарата для лечения бессонницы может быть использован экстракт пассифлоры, стандартизированный по лютеолин-7-глюкозиду, действующему на сон путем воздействия на аденозиновые рецепторы A1 и A2A, зарегистрированный в Российской Федерации как лекарственный препарат СтрессОфф форте. В одной таблетке препарата содержится экстракт *Passiflora incarnata* 120 мг, стандартизированный по лютеолин-7-глюкозиду 4,5% (5,4 мг) [46]. Суточная доза составляет 2 таблетки (в пересчете на Л7Г — 10,8 мг/сут).

Результаты настоящего системного анализа препаратов на основе стандартизированных экстрактов пассифлоры показали перспективу их использования для регуляции настроения и физиологического сна у лиц различных возрастных групп, в том числе при нарушениях сна и настроения вследствие коморбидной патологии.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — Громова О.А., Торшин И.Ю.; сбор и обработка материала — Громова О.А., Торшин И.Ю.; статистический анализ данных — Громова О.А., Торшин И.Ю.; написание текста — Громова О.А., Торшин И.Ю.; научное редактирование — Громова О.А., Торшин И.Ю.

Authors contribution: study design and concept — Gromova O.A., Torshin I.Yu.; data collection and processing — Gromova O.A., Torshin I.Yu.; statistical analysis — Gromova O.A., Torshin I.Yu.; text writing — Gromova O.A., Torshin I.Yu.; scientific editing — Gromova O.A., Torshin I.Yu.

Публикация подготовлена при поддержке ООО «АТРАПАК».

The publication was prepared with the support ATRAPAK LLC.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Consilium Medicum. Неврология и Ревматология (Приложение)*. 2016;2:41-51. Poluektov MG, Buzunov RV, Averbukh VM, et al. Project of clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Consilium Medicum. Nevrologija i Revmatologija (Prilozhenie)*. 2016;2:41-51. (In Russ.).
2. Сtryгин К.Н., Полуэктов М.Г. Инсомния. *Медицинский совет*. 2017;(1S):52-58. Strygin KN, Poluektov MG. Insomnia. *Meditsinskiy sovet*. 2017;(1S):52-58. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-0-52-58>
3. Morin CM, Jarrin DC. Epidemiology of Insomnia: Prevalence, Course, Risk Factors, and Public Health Burden. *Sleep Medicine Clinics*. 2022;17(2):173-191. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2022.03.003>
4. Leger D, Morin CM, Uchiyama M, et al. Chronic insomnia, quality-of-life, and utility scores: comparison with good sleepers in a cross-sectional international survey. *Sleep Medicine*. 2012;13(1):43-51. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.03.020>
5. Perez MN, Salas RME. Insomnia. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2020;26(4):1003-1015. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000879>
6. de Mendonga FMR, de Mendonga GPRR, Souza LC, et al. Benzodiazepines and Sleep Architecture: A Systematic Review. *CNS and Neurological Disorders Drug Targets*. 2023;22(2):172-179. <https://doi.org/10.2174/1871527320666210618103344>
7. Ilahi S, Beriwal N, Ilahi TB. Physiology, Pineal Gland. 2023 Apr 24. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL):StatPearls Publishing; 2024 Jan.
8. Левин Я.И. Мелатонин в неврологической практике. *Consilium Medicum*. 2012;2:111-115. Levin YaI. Melatonin in neurological practice. *Consilium Medicum*. 2012;2:111-115. (In Russ.).
9. Leger D, Massuel MA, Metlaine A; SISYPHE Study Group. Professional correlates of insomnia. *Sleep*. 2006;29(2):171-178.
10. Kolla BP, Lovely JK, Mansukhani MP, et al. Zolpidem is independently associated with increased risk of inpatient falls. *Journal of Hospital Medicine*. 2013;8(1):1-6. <https://doi.org/10.1002/jhm.1985>
11. Khan H, Garg A, Yasmeen, et al. Zolpidem use and risk of suicide: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*. 2022;316:114777. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114777>
12. Hosseini A, Mobasheri L, Rakhshandeh H, et al. Edible Herbal Medicines as an Alternative to Common Medication for Sleep Disorders: A Review Article. *Current Neuropharmacology*. 2024;22(7):1205-1232. <https://doi.org/10.2174/1570159X21666230621143944>
13. Tremmel M, Kiermaier J, Heilmann J. In Vitro Metabolism of Six C-Glycosidic Flavonoids from *Passiflora incarnata* L. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(12):6566. <https://doi.org/10.3390/ijms22126566>
14. Гусейнов М.Д., Свистунов А.А., Тарасов В.В. и др. Определение флавоноидов в траве пассифлоры инкарнатной. *Фармация*. 2019;68(1):20-26. Guseinov MD, Svistunov AA, Tarasov VV, et al. Determination of flavonoids in the herb of purple passionflower (*Passiflora incarnata*). *Farmatsiya*. 2019;68(1):20-26. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-01-03>
15. Торшин И.Ю., Громова О.А. *Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии*. М.: МЦНМО, 2012. Torshin IYu, Gromova OA. *E'kspertnyj analiz dannykh v molekulyarnoy farmakologii*. М.: MCNO, 2012. (In Russ.).
16. Mokhtari T, Lu M, El-Kenawy AE. Potential anxiolytic and antidepressant-like effects of luteolin in a chronic constriction injury rat model of neuropathic pain: Role of oxidative stress, neurotrophins, and inflammatory factors. *International Immunopharmacology*. 2023;122:110520. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110520>
17. Sur B, Lee B. Luteolin reduces fear, anxiety, and depression in rats with post-traumatic stress disorder. *Animal Cells and Systems*. 2022;26(4):174-182. <https://doi.org/10.1080/19768354.2022.2104925>
18. Liu K, Li H, Zeng N, et al. Exploration of the Core Pathways and Potential Targets of Luteolin Treatment on Late-Onset Depression Based on Cerebrospinal Fluid Proteomics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(4):3485. <https://doi.org/10.3390/ijms24043485>
19. Ryu D, Jee HJ, Kim SY, et al. Luteolin-7-O-Glucuronide Improves Depression-like and Stress Coping Behaviors in Sleep Deprivation Stress Model by Activation of the BDNF Signaling. *Nutrients*. 2022;14(16):3314. <https://doi.org/10.3390/nu14163314>
20. Cheng Y, Wang X, Yu Y, et al. Noise Induced Depression-Like Behavior, Neuroinflammation and Synaptic Plasticity Impairments: The Protective Effects of Luteolin. *Neurochem Research*. 2022;47(11):3318-3330. <https://doi.org/10.1007/s11064-022-03683-0>
21. Kim TH, Custodio RJ, Cheong JH, et al. Sleep Promoting Effect of Luteolin in Mice via Adenosine A1 and A2A Receptors. *Biomolecules and Therapeutics*. 2019;27(6):584-590. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2019.149>
22. Gonulalan EM, Nemutlu E, Bayazeid O, et al. Metabolomics and proteomics profiles of some medicinal plants and correlation with BDNF activity. *Phyto-medicine*. 2020;74:152920. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152920>
23. Zhao L, Zheng M, Cai H, et al. The activity comparison of six dietary flavonoids identifies that luteolin inhibits 3T3-L1 adipocyte differentiation through reducing ROS generation. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2023;112:109208. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2022.109208>
24. Liu Y, Fu X, Lan N, et al. Luteolin protects against high fat diet-induced cognitive deficits in obesity mice. *Behavioural Brain Research*. 2014;267:178-188. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.02.040>
25. Wolfman C, Viola H, Paladini A, et al. Possible anxiolytic effects of chrysin, a central benzodiazepine receptor ligand isolated from *Passiflora coerulea*. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*. 1994;47(1):1-4. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(94\)90103-1](https://doi.org/10.1016/0091-3057(94)90103-1)
26. Zanolli R, Avallone, M Baraldi. Behavioral characterisation of the flavonoids apigenin and chrysin. *Fito-terapia*. 2000;71(Suppl. 1):S117-S123. [https://doi.org/10.1016/S0367-326X\(00\)00186-6](https://doi.org/10.1016/S0367-326X(00)00186-6)
27. Grundmann O, Wang J, McGregor GP, et al. Anxiolytic activity of a phytochemically characterized *Passiflora incarnata* extract is mediated via the GABAergic system. *Planta Medica*. 2008;74(15):1769-1773. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1088322>
28. Appel K, Rose T, Fiebich B, et al. Modulation of the γ -aminobutyric acid (GABA) system by *Passiflora incarnata* L. *Phytotherapy Research*. 2011;25(6):838-843. <https://doi.org/10.1002/ptr.3352>

29. Elsas S-M, Rossi DJ, Raber J, et al. Passiflora incarnata L. (Passionflower) extracts elicit GABA currents in hippocampal neurons in vitro, and show anxiogenic and anticonvulsant effects in vivo, varying with extraction method. *Phytomedicine*. 2010;17(12):940-949. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.03.002>
30. Angel-Isaza J, Carmona-Hernandez JC, Narvaez-Solarte W, et al. Polyphenols from Passiflora ligularis Regulate Inflammatory Markers and Weight Gain. *Biomolecular Concepts*. 2021;12(1):36-45. <https://doi.org/10.1515/bmc-2021-0005>
31. Aman U, Subhan F, Shahid M, et al. Passiflora incarnata attenuation of neuropathic allodynia and vulvodynia apropos GABAergic and opioidergic antinociceptive and behavioural mechanisms. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2016;16:77. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1048-6>
32. Vajdi M, Karimi A, Karimi M, et al. Effects of luteolin on sepsis: A comprehensive systematic review. *Phytomedicine*. 2023;113:154734. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.154734>
33. Nunes C, Almeida L, Barbosa RM, et al. Luteolin suppresses the JAK/STAT pathway in a cellular model of intestinal inflammation. *Food and Function*. 2017;8(1):387-396. <https://doi.org/10.1039/c6fo01529h>
34. Ye Y, Yang L, Leng M, et al. Luteolin inhibits GPVI-mediated platelet activation, oxidative stress, and thrombosis. *Frontiers in Pharmacology*. 2023;14:1255069. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1255069>
35. Zhou Y, Huang Y, Ye W, et al. Cynaroside improved depressive-like behavior in CUMS mice by suppressing microglial inflammation and ferroptosis. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2024;173:116425. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116425>
36. Lee J, Jung HY, Lee SI, et al. Effects of Passiflora incarnata Linnaeus on polysomnographic sleep parameters in subjects with insomnia disorder: a double-blind randomized placebo-controlled study. *International Clinical Psychopharmacology*. 2020;35(1):29-35. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000291>
37. Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M, et al. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2001;26(5):363-367. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2710.2001.00367.x>
38. Gomathy N, Dhanasekar KR, Trayambak D. An Effective but Forgotten Therapy in Dysmenorrhea. *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology*. 2019;11(3):203-206. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10006-1683>
39. Fahami F, Asali Z, Aslani A, et al. A comparative study on the effects of Hypericum Perforatum and passion flower on the menopausal symptoms of women referring to Isfahan city health care centers. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*. 2010;15(4):202-207. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3203277/>
40. Шавловская О.А. Терапия тревожных состояний препаратами растительного происхождения. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;3(25):62-66. Shavlovskaya OA. Therapy of anxiety with drugs of plant origin. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2016;3(25):62-66. (In Russ.).
41. Протько Н.Н. Пассифлора (Passiflora Incarnata) в общесоматической практике. *Медицинские новости*. 2016;7(262):36-39. Protko NN. Passionflora (Passiflora Incarnata) in general somatic practice. *Medicinskie novosti*. 2016;7(262):36-39. (In Russ.).
42. Harit MK, Mundhe N, Tamoli S Sr. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Study of Passiflora incarnata in Participants With Stress and Sleep Problems. *Cureus*. 2024;16(3):e56530. <https://doi.org/10.7759/cureus.56530>
43. Janda K, Wojtkowska K, Jakubczyk K, et al. Passiflora incarnata in Neuropsychiatric Disorders-A Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(12):3894. <https://doi.org/10.3390/nu12123894>
44. Ulbricht C, Basch E, Boon H, et al. An evidence-based systematic review of passion flower (Passiflora incarnata L.) by the Natural Standard Research Collaboration. *Journal of Dietary Supplements*. 2008;5(3):310-340. <https://doi.org/10.1080/19390210802414360>
45. Akhondzadeh S, Kashani L, Mobaseri M, et al. Passionflower in the treatment of opiates withdrawal: a double-blind randomized controlled trial. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2001;26(5):369-373. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2710.2001.00366.x>
46. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата СтрессОфффорте. РУ №ЛСР-000166/09. Ссылка активна на 07.02.25. *Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata StressOffforte*. RU №LSR-000166/09. Accessed February 07, 2025. (In Russ.). <https://www.rlsnet.ru/drugs/stressoff-forte-78647?ysclid=m6udsxqr-vz822404558>

Поступила 09.09.2024

Received 09.09.2024

Принята к печати 04.10.2024

Accepted 04.10.2024