

А.С. Шереметьева, А.Ю. Каретникова, Н.А. Дурнова  
**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНТИДЕПРЕССИВНОЙ АКТИВНОСТИ  
 ЭКСТРАКТОВ ИЗ ТИМЬЯНА МАРШАЛЛА И ТИМЬЯНА ПОЛЗУЧЕГО  
 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕСТА ПОРСОЛТА**

*ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет  
 имени В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов*

*Цель* – изучить влияние экстрактов тимьяна Маршалла и тимьяна ползучего на антидепрессивную активность мышей по тесту Порсолта.

*Материал и методы.* Оценку антидепрессивной активности животных проводили с помощью теста Порсолта на 1-е, 8-е и 15-е и 21-е сутки эксперимента. Мыши были разделены на 6 групп – контрольную и пять опытных (по 6 животных в каждой), получавших внутривенно амитриптилин (10 мг/кг), спиртовой экстракт тимьяна ползучего, водный экстракт тимьяна ползучего, спиртовой экстракт тимьяна Маршалла, водный экстракт тимьяна Маршалла (концентрация густого экстракта составляла 100 мг/кг) в течение 21 суток эксперимента. Животные контрольной группы получали питьевую воду в эквивалентном количестве.

*Результаты.* Спиртовые и водные экстракты тимьяна Маршалла и тимьяна ползучего в дозе 100 мг/кг не показали статистически значимого увеличения времени активного плавания и снижения иммобилизации на протяжении 21-х суток эксперимента по сравнению с группой контрольных мышей. На 15- и 21-е сутки исследования время иммобилизации в опытных группах было статистически значимо выше по сравнению с группой животных, получавших только амитриптилин (10 мг/кг).

*Вывод.* Спиртовые и водные экстракты тимьянов Маршалла и ползучего в дозе 100 мг/кг показали отсутствие антидепрессивной активности в течение 21-х суток эксперимента.

*Ключевые слова:* тимьян Маршалла, тимьян ползучий, экстракт, антидепрессивная активность.

A.S. Sheremetyeva, A.Yu. Karetnikova, N.A. Durnova  
**COMPARATIVE ANALYSIS OF THE ANTIDEPRESSANT ACTIVITY  
 OF THYMUS MARSCHALLIANUS AND THYMUS SERPYLLUM EXTRACTS  
 USING THE PORSOLT TEST**

The *aim* is to study the effect of extracts of *Thymus marschallianus* Willd. and *Thymus serpyllum* L. on the antidepressant activity of mice in the Porsolt test.

*Material and methods.* The evaluation of the antidepressant activity of animals was carried out using the Porsolt test on the 1st, 8th, 15th and 21st days of the experiment. The mice were divided into 6 groups – a control group and five experimental ones (6 animals in each group) receiving intragastric amitriptyline (10 mg/kg), alcoholic extract of *Thymus serpyllum*, water extract of *Thymus serpyllum*, alcoholic extract of *Thymus marschallianus*, water extract of *Thymus marschallianus* (the concentration of the thick extract was 100 mg/kg) during 21 days of the experiment. The control group received drinking water in an equivalent amount.

*Results.* Alcoholic and water extracts of *Thymus marschallianus* and *Thymus serpyllum* at a dose of 100 mg/kg did not show a statistically significant increase in the time of active swimming or a decrease in immobilization during the 21 days of the experiment compared to the group of control mice. On the 15th and 21st days of the study, the immobilization time in the experimental groups was statistically significantly higher compared to the group of animals treated with amitriptyline (10 mg/kg).

*Conclusion.* Alcoholic and water extracts of *Thymus marschallianus* and *Thymus serpyllum* at a dose of 100 mg/kg showed no antidepressant activity during the 21-day experiment.

*Key words:* *Thymus marschallianus* Willd., *Thymus serpyllum* L., extract, antidepressant activity.

Тест принудительного плавания является классической моделью скрининга антидепрессантов на животных [1]. Согласно Porsolt et al. (1978), неподвижность, наблюдаемая у грызунов во время плавания, отражает поведенческое отчаяние, наблюдаемое при депрессии человека. В медицинской практике встречается «резистентная к терапии депрессия», для преодоления которой используют методы с заменой антидепрессанта или комбинированной терапией [2,3]. В связи с этим актуальным является поиск новых средств, в том числе растительного происхождения, обладающих антидепрессивной активностью. Ранее проведенные доклинические исследования антидепрессивной активности некоторых растительных экстрактов по тесту Порсолт (Porsolt) показали, что они способны снижать проявление депрессивных симпто-

мов. Например, густой экстракт плодов боярышника кроваво-красного увеличивал время активных попыток крыс выбраться из воды, что было сравнимо с эффектом амитриптилина [4]; антидепрессивная активность отмечена у копеечника альпийского – увеличение латентного времени и уменьшение времени иммобилизации мышей [5]; экстракт зверобоя продырявленного у крыс с диабетом 2 типа значительно уменьшал период неподвижности по сравнению с контрольными, получавшими только средство для лечения диабета [6]; экстракт корней родиолы розовой дозозависимо увеличивал время плавания крыс и при введении его в дозе 20 мг/кг проявлял более сильный антидепрессантный эффект чем в сравнении с имипрамина (в дозе 30 мг/кг) или экстракта зверобоя продырявленного (в дозе 20 мг/кг) [7].

Среди растений рода *Thymus* антидепрессивная активность в тесте «принудительное плавание» была изучена у видов *T. fallax* Fisch. et C. A. Mey. (тимьяна обманчивого), *T. kotschyanus* Boiss. et Hohen. (тимьяна Кочи), *T. pubescens* Boiss. et Kotschy ex Celak. (тимьяна пушистого). Метанольные извлечения (5-320 мг/кг) и эфирные масла (0,1-0,7 мл/кг) из надземных частей значительно уменьшали период неподвижности животных по сравнению с контролем и проявляли дозозависимую антидепрессивную активность [8]. В другом эксперименте этанольный экстракт *T. kotschyanus* в дозах 150 и 250 мг/кг значительно уменьшал время неподвижности мышей по сравнению с контрольной группой [9].

Водный и этанольный экстракты тимьяна Маршалла (*Thymus marschallianus* Willd.) (100 мг/кг) показали антидепрессивную активность в тесте «подвешивание за хвост», эффект был промежуточным между группой негативного и позитивного (амитриптилин 10 мг/кг) контроля. У экстрактов тимьяна ползучего (*Thymus serpyllum* L.) такой зависимости не выявлено [10].

Других данных об антидепрессивной активности тимьяна Маршалла и тимьяна ползучего в литературе не представлено. В связи с этим актуальным является изучение антидепрессивных эффектов данных видов.

Цель исследования – изучить влияние экстрактов тимьяна Маршалла и тимьяна ползучего на антидепрессивную активность мышей с использованием теста Порсолта.

#### Материал и методы

Объект исследования – трава тимьяна Маршалла, которая собрана в окрестностях города Саратова в июне-июле 2020 г. в фазе цветения. Определение вида проводилось по ключу В.Н. Гладковой и Ю.Л. Меницкого по справочному пособию «Флора европейской части СССР» [11] и подтверждено ведущим специалистом по флоре Саратовской области д.б.н., профессором М.А. Березуцким. Сырье сушили в сухом, хорошо проветриваемом месте, затем измельчали до частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм.

Экстракты из указанного растительного материала были приготовлены двумя разными способами:

1 – согласно требованиям ГФ XIV ОФС.1.4.1.0018.15 «Настои и отвары» (экстрагент – вода) [12];

2 – согласно методике [13] двухкратную экстракцию проводили 95% этиловым спиртом, упаривали и очищали хлороформом, затем полученную водную фракцию снова упаривали до получения густого экстракта. Ис-

пользование данной методики обусловлено тем, что экстракт травы тимьяна Маршалла, полученный этим способом, ранее показал антимикробную [14,15], противоопухолевую [16] активность, а также незначительное влияние на когнитивные функции мышей [17].

Экспериментальное исследование было проведено на 36 беспородных мышках-самцах массой 33-40 г, возрастом 3 месяца. Животные содержались в условиях вивария с 12-часовым световым циклом, при постоянной температуре и влажности воздуха, со свободным доступом к пище и воде.

Все эксперименты проводились при соблюдении правил лабораторной практики (приказ Минздравсоцразвития России от 23 августа 2010 г. №708н), в соответствии с Женевской конвенцией «International Guiding Principles for Biomedical Involving Animals» (Geneva, 1990), Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации о гуманном отношении к животным (редакция 2000 г.) и были одобрены этическим комитетом Саратовского государственного медицинского университета (протокол №4 от 1 декабря 2020 г.).

Животные были разделены на 6 групп – контрольную и пять опытных (по 6 животных в каждой). Мышам первой опытной группы внутрижелудочно вводили амитриптилин (А) в дозе 10 мг/кг (производитель ООО «Озон»), второй – внутрижелудочно вводили спиртовой экстракт тимьяна ползучего (ТПС), третьей – водный экстракт тимьяна ползучего (ТПВ), четвертой – спиртовой экстракт тимьяна Маршалла (ТМС), пятой – водный экстракт тимьяна Маршалла (ТМВ) (концентрация густого экстракта составляла 100 мг/кг) в течение 21 суток эксперимента. Животные контрольной группы получали питьевую воду в эквивалентном количестве (К). Вводимая доза экстрактов обусловлена применением ее в ранее проведенных поведенческих тестах на лабораторных животных [10, 17], а также в экспериментах по изучению антимикробной [14] и противоопухолевой активностей [16].

Для оценки антидепрессивной активности животных проводили тест Порсолта на 1-е, 8-е, 15-е и 21-е сутки эксперимента. Во время выполнения тестирования осуществляли видеофиксацию плавания каждого животного, на основании которой оценивали суммарное время активного плавания и иммобилизации. Продолжительность составляла 3 минуты (укороченная процедура) [18-20].

Лабораторных животных из эксперимента выводили на 21-е сутки путем введения

передозировки препаратов для наркоза (внутрибрюшинная комбинация Золетила (Virbac, Франция) и Ксиланита (Нита-Фарм, Россия) в дозе 0,1 мг/кг).

Обработка результатов проводилась с помощью программы «Statistica 12» (StatSoft®, США). Проверку выборок на нормальность распределения осуществляли методом Шапиро–Уилка (данные не соответствовали закону нормального распределения). Оценку статистической значимости результатов проводили с использованием методов непараметрической статистики для множественных сравнений: для сравнения независимых переменных применяли критерий Краскела–Уоллеса с использованием стандартного уровня значимости  $p < 0,05$ . Для попарного сравнения после проведенного пер-

вичного анализа использовали U-критерий Манна–Уитни с перерасчетом уровня значимости. Для попарных апостериорных сравнений 6 групп была введена поправка Бонферони и принят уровень значимости  $p < 0,01$ . Для каждого показателя вычисляли медиану (Me) и квартили (25-й и 75-й – Q1 и Q3) [21].

### Результаты и обсуждение

При оценке продолжительности времени суммарного сохранения активности в группах животных, получавших воду, амитриптилин, водный и спиртовой экстракты тимьяна Маршалла и тимьяна ползучего при помощи критерия Краскела–Уоллеса были установлены отсутствие различий на 1-е и 7-е сутки эксперимента и наличие статистически значимых различий на 15-е и 21-е сутки эксперимента (табл. 1).

Таблица 1

Значения критерия Краскела–Уоллеса на 1- – 21-е сутки эксперимента		
Показатель	Значение критерия	p
1-е сутки эксперимента		
Активное плавание	8,6854	0,1223
Иммобилизация	7,7863	0,1684
8-е сутки эксперимента		
Активное плавание	6,9	0,2881
Иммобилизация	7,15	0,2097
15-е сутки эксперимента		
Активное плавание	12,08	0,0338
Иммобилизация	10,98	0,05
21-е сутки эксперимента		
Активное плавание	12,11	0,0333
Иммобилизация	13,054	0,0229

Для определения отличий между ними было проведено попарное сравнение всех групп, для этого применяли критерий Манна–Уитни с перерасчетом уровня значимости с поправкой Бонферрони. При попарном апостериорном сравнении групп на 15-е сутки исследования отмечали более длительное на 300% ( $p=0,01$ ) сохранение времени активного плавания у группы мышей, получавших амитриптилин по сравнению с контролем. У животных, которым вводили ТПС, ТПВ, ТМС, ТМВ, этот показатель был незначимо выше, чем у группы контроля, но ниже по сравнению с группой животных, получавших амитриптилин – на 35% ( $p=0,1668$ ), 43,6% ( $p=0,0453$ ), 64% ( $p=0,055235$ ) и 63,5% ( $p=0,0081$ ) соответственно. На 21-е сутки время активного плавания у животных, получавших ТПС, ТПВ, ТМС, ТМВ, оставалось меньшим, чем у животных, которым вводили амитриптилин, на 52% ( $p=0,0281$ ), 60,6% ( $p=0,3224$ ), 55,7% ( $p=0,1206$ ) и 30% ( $p=0,0045$ ) и статистически значимо не отличалось от группы контроля. В динамике наблюдалось снижение времени активного плавания у мышей, получавших экстракты тимьяна ползучего (водный и спиртовой) и, наоборот, увеличение этого

показателя у животных в группах, получавших экстракты тимьяна Маршалла (табл. 2).

При анализе времени иммобилизации по критерию Краскела–Уоллеса было установлено отсутствие статистически значимых различий между группами на 1-е и 7-е сутки исследования, но на 15-е и 21-е показаны статистически значимые различия по данному показателю (табл. 1). При апостериорных сравнениях (на 15-е сутки) время иммобилизации у мышей, получавших амитриптилин, было меньше по сравнению с контролем на 93,7% ( $p=0,01307$ ). У животных в опытных группах суммарное время иммобилизации было выше, чем в группе животных, получавших амитриптилин: ТПС 88,9% ( $p=0,275$ ), ТПВ 92,7% ( $p=0,0247$ ), ТМС 94,0% ( $p=0,099$ ), ТМВ 93,9% ( $p=0,0081$ ), и статистически значимо не отличалось от контрольной группы. На 21-е сутки время иммобилизации у животных экспериментальных групп также было выше по отношению к группе мышей, которым вводили амитриптилин, на 80,9% ( $p=0,0275$ ), 82,9% ( $p=0,0247$ ), 80,7% ( $p=0,008$ ) и 71,8% ( $p=0,0044$ ) соответственно (табл. 3) и статистически значимо не отличалось от интактных животных.

Показатели суммарного сохранения времени (в сек.) активного плавания белых мышей по тесту Порсолта (по критерию Манна–Уитни) Таблица 2

Группы	15-е сутки	21-е сутки
	Me (Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )	
Контроль	60,5 (40,5; 76,5) p=0,0082	132,5 (108,5; 148,25) p=0,067
Амитриптилин	181 (126,25; 185,75)	162,5 (135; 179,5)
Спиртовой экстракт тимьяна ползучего (ТПС)	117,5 (61,5; 142,5) p=0,1668	78 (53; 90,5) p=0,0281
Водный экстракт тимьяна ползучего (ТПВ)	102 (52; 124) p=0,0453	64 (49,75; 85,5) p=0,3224
Спиртовой экстракт тимьяна Маршалла (ТМС)	65 (48; 97) p=0,0552	72 (50; 111) p=0,1206
Водный экстракт тимьяна Маршалла (ТМВ)	66 (47,5; 71) p=0,0081	113 (88; 113) p=0,0045

Примечание. p – по сравнению с группой мышей, получавших амитриптилин; Me – медиана, Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub> – 1-й и 3-й квартили.

Показатели суммарного времени (в сек.) иммобилизации белых мышей по тесту Порсолта (по критерию Манна–Уитни) Таблица 3

Группы	15-е сутки	21-е сутки
	Me (Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )	
Контроль	111,5 (61,5; 125,25) p=0,013	59,5 (39; 77,25) p=0,065
Амитриптилин	7 (3; 34,25)	22 (0; 40)
Спиртовой экстракт тимьяна ползучего (ТПС)	63 (14,75; 91,5) p=0,337	115 (96; 130,5) p=0,0275
Водный экстракт тимьяна ползучего (ТПВ)	96 (47,75; 119,5) p=0,020	128,5 (69,75; 134,75) p=0,0247
Спиртовой экстракт тимьяна Маршалла (ТМС)	116 (50,5; 132) p=0,099	114 (35,5; 122) p=0,008
Водный экстракт тимьяна Маршалла (ТМВ)	115 (105; 125) p=0,0081	78 (78; 103) p=0,0044

Примечание. p – по сравнению с группой мышей, получавших амитриптилин; Me – медиана, Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub> – 1-й и 3-й квартили.

Спиртовые и водные экстракты тимьяна Маршалла и тимьяна ползучего в дозе 100 мг/кг не показали статистически значимого увеличения времени активного плавания животных и снижения иммобилизации на протяжении 21-х суток эксперимента по сравнению с группой контрольных мышей. На 15-е и 21-е сутки исследования время иммобилизации в опытных группах было статистически значимо выше по сравнению с группой животных, получавших только амитриптилин (доза 10 мг/кг).

Ранее с использованием тестов «принудительного плавания» и «подвешивание за хвост» была изучена антидепрессивная активность другого вида тимьяна – *T. kotschyanus* [9], в котором отмечено значительное снижение депрессивноподобного поведения у мышей, получавших перорально экстракт 150 и 250 мг/кг один раз в день в течение семи дней по сравнению с контрольными животными. Следует отметить, что в данном исследовании

не было положительной контрольной группы животных, получавших лекарственный препарат с антидепрессивным действием, что не позволило оценить степень выраженности проявляемого экстрактом антидепрессивного эффекта.

В другом эксперименте была изучена антидепрессивная активность в тесте «принудительного плавания» метанольных экстрактов (5-320 мг/кг) и эфирных масел (0,1-0,7 мл/кг) *T. fallax.*, *T. kotschyanus.* и *T. pubescens* [8]. В качестве положительного контроля в тесте был использован имипрамин (5, 10 и 20 мг/кг). В интерпретации авторов экстракты и эфирные масла уменьшали период неподвижности животных по сравнению с отрицательным контролем и проявляли дозозависимую антидепрессивную активность. Авторы описывают статистическую значимость полученных результатов с помощью теста Стьюдента–Ньюмана–Кейлса, достоверность  $p > 0,05$  [8]. Продолжительность неподвижности мы-

шей, получавших экстракт *T. fallax* (80, 160 и 320 мг/кг), была аналогична имипрамину в дозе 20 мг/кг ( $p > 0,05$ ), что не позволяет сравнить полученные результаты.

Ранее нами было проведено изучение антидепрессивной активности экстрактов, приготовленных по аналогичным методикам в тесте «подвешивание за хвост» [10]. Схема эксперимента была также аналогична – длительность составила 21 сутки, тест проводили на 1-е, 8-е, 15-е и 21-е сутки. В результатах экспериментов выявлены различия: в тесте «подвешивание за хвост» спиртовой экстракт тимьяна ползучего (100 мг/кг) показал антидепрессивный эффект на 1-е сутки эксперимента; для водного экстракта антидепрессивная активность не установлена; спиртовой экстракт тимьяна Маршалла (100 мг/кг) показал антидепрессивный эффект на 8-е сутки, водный – на 1-е. В тесте «принудительного

плавания» изучаемые экстракты увеличивали время активного плавания с 15-х суток.

Таким образом, изменения показателей в данном исследовании, проведенном с помощью теста Порсолта, свидетельствуют об отсутствии антидепрессивной активности у исследуемых экстрактов в дозировке 100 мг/кг. Результаты эксперимента обуславливают необходимость увеличения дозы и более продолжительного исследования эффектов вводимых веществ, так как в аналогичном эксперименте с *T. kotschyanus* в дозе 150 и 250 мг/кг наблюдалось снижение депрессивноподобного поведения у мышей по сравнению с группой контрольных животных.

### Вывод

Спиртовые и водные экстракты тимьяна Маршалла и тимьяна ползучего в дозе 100 мг/кг показали отсутствие антидепрессивной активности в течение 21-х суток эксперимента.

### Сведения об авторах статьи:

**Шереметьева Анна Сергеевна** – ст. преподаватель кафедры общей биологии, фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО СГМУ имени В.И. Разумовского Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. E-mail: anna-sheremeteyeva@yandex.ru.

**Каретникова Алена Юрьевна** – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО СГМУ имени В.И. Разумовского Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. E-mail: alyona.karetnikova@mail.ru.

**Дурнова Наталья Анатольевна** – д.б.н., доцент, зав. кафедрой общей биологии, фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО СГМУ имени В.И. Разумовского Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. E-mail: ndurnova@mail.ru.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Porsolt, R. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments / R.D. Porsolt, G. Anton, N. Blavet, M. Jalfre Eur J Pharmacol. – 1978. – Vol. 47, № 4. – P. 379-391.
2. Або, Х. М. Депрессия, резистентная к терапии: новые определения и подходы к лечению / Х.М. Або, Е.Н. Примышева // Научный электронный журнал «Меридиан». – 2021. – № 5 (58). – С. 84-86
3. Мазо, Г.Э. Терапевтические резистентные депрессии: современные подходы к диагностике и лечению / Г.Э. Мазо, С.Е. Горбачев, Н.Н. Петрова // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. – 2008. – №2 – С. 87-96.
4. Диуретическая и антидепрессивная активность густого экстракта из плодов боярышника кроваво-красного / В.А. Куркин [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 18-22.
5. Исследование психотропных свойств экстрактов некоторых растений / И.М. Баркин [и др.] // Национальное здоровье. – 2020. – № 1. – С. 30-33.
6. Beneficial effect of *Hypericum perforatum* on depression and anxiety in a type 2 diabetic rat model / Husain, G. M. [et al.] // Acta Polon. Pharmaceut. – 2011. – Vol. 68, № 6. – С. 913-918.
7. Comparative study of *Rhodiola* preparations on behavioral despair of rats / A. Panossian, [et al.] // Phytomedicine. – 2008. – Vol. 15, № 1-2. – С. 84-91.
8. Morteza-Semnani, K. Effects of Essential Oils and Extracts from Certain *Thymus*. Species on Swimming Performance in Mice / K. Morteza-Semnani, M. Mahmoudi, G. Riahi // Pharmaceutical Biology. – 2007. – Vol. 45, № 6. – С. 464-467.
9. Doosti, M. H. The effect of ethanolic extract of *Thymus kotschyanus* on cancer cell growth in vitro and depression-like behavior in the mouse / M.H. Doosti, K. Ahmadi, M. Fasihi-Ramandi // Journal of traditional and complementary medicine. – 2018. – Vol. 8, № 1. – С. 89-94.
10. Сравнительное исследование антидепрессивной активности экстрактов тимьяна Маршалла и тимьяна ползучего в тесте «подвешивание за хвост» на беспородных мышцах-самцах / А.Ю. Каретникова [и др.] // Традиционная медицина. – 2022. – №3 (69). – С. 52-58.
11. Федоров А.А. Флора европейской части СССР / А.А. Федоров, Ю.Л. Меницкий. – Л.: Наука, 1978. – 259 с.
12. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание [Электронный ресурс]. URL: <https://femb.ru/record/pharmacopeia14>
13. Способ получения сухого экстракта из растительного сырья, обладающего биологической активностью: пат. № 2482863 Рос. Федерация; заявл. 15.02.2012; опубл.: 27.05.2013. Бюл. № 15. 11 с.
14. Шереметьева, А.С. Исследование антимикробной активности водно-спиртового экстракта тимьяна Маршалла / А.С. Шереметьева, Н.А. Дурнова, С.В. Райкова // Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения. – М.: ФГБНУ ВИЛАР, 2019. – С. 509-514.
15. Антимикробная активность экстрактов тимьяна Маршалла и тимьяна ползучего в отношении клинических штаммов микроорганизмов / А.С. Шереметьева [и др.] // Традиционная медицина. – 2021. – №3 (66). – С. 27-32.
16. Шереметьева, А.С. Противоопухолевая активность in vivo водного и спиртового экстрактов *Thymus marschallianus* Willd. / А.С. Шереметьева, А.М. Напшева, Н.А. Дурнова // Фармация и фармакология. – 2021. – Т. 9, №6. – С. 476-484.
17. Сравнительное исследование влияния экстрактов тимьяна Маршалла на когнитивные функции мышей в радиальном лабиринте А.С. Шереметьева [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2021. – Т. 19, №4. – С. 443-449.
18. Разработка методики оценки физической выносливости мелких лабораторных животных для изучения адаптивной активности некоторых лекарственных препаратов / В.Н. Каркищенко [и др.] // Биомедицина. – 2011. – №1. – С. 72-74.
19. Фролова, Г.А. Этологические эффекты антиэстрогенного и антиандрогенного воздействия на самок и самцов белых крыс, отличающихся по уровню депрессивности / Г.А. Фролова // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2016. – №4. – С. 110-116.

20. Влияние различной аверсивной среды на потребление кислорода в мышцах и крови у мышей в условиях теста «Принудительное плавание» / А.В. Воронков [и др.] // Фармация и фармакология. – 2019. – Т. 7. – №3. – С. 148-157.
21. Гржибовский, А.М. Сравнение количественных данных трех и более независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии / А.М. Гржибовский, С.В. Иванов, М.А. Горбатова // Наука и здравоохранение. – 2016. – №4. – С. 5-37.

## REFERENCES

1. Porsolt RD., Anton G., Blavet N., Jalfre M. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur J Pharmacol.* 1978;47(4):379–391 (In Engl) DOI: 10.1016/0014-2999(78)90118-8
2. Abo Kh.M., Primysheva E.N. Depressiya, rezistentnaya k terapii: novye opredeleniya i podkhody k lecheniyu (Therapy-resistant depression: new definitions and treatment approaches). *Nauchnyi ehlektronnyi zhurnal Meridian.* 2021;5(58):84–86 (In Russ)
3. Mazo G.E., Gorbachev S.E., Petrova N.N. Modern strategies of diagnostic and management for antidepressant nonresponse). *Vestnik of Saint Petersburg university. Medicine.* 2008;(2):87–96 (In Russ)
4. Kurkin V.A., Kurkina, A.V., Zaitseva, E. N. [et al.] Neurotropic and diuretic activity of thick extract of the blood-red hawthorn's fruits. *Bulletin of siberian medicine.* 2015;14(3):18–22 (In Russ).
5. Barkin I.M., Fedorova Yu.S., Kulpin P.V., Suslov N.I. Research of psychotropic properties of extracts of some plants. *National health.* 2020;(1):30–33 (In Russ)
6. Husain GM., Chatterjee SS., Singh PN., Kumar V. Beneficial effect of *Hypericum perforatum* on depression and anxiety in a type 2 diabetic rat model. *Acta Polon. Pharmaceut.* 2011;68(6):913–918 (In Engl).
7. Panossian A., Nikoyan N., Ohanyan N. [et al.] Comparative study of *Rhodiola* preparations on behavioral despair of rats. *Phytomedicine.* 2008;15(1-2):84–91 (In Engl) DOI: 10.1016/j.phymed.2007.10.003.
8. Morteza-Semnani K., Mahmoudi M., Riahi G. Effects of essential oils and extracts from certain *Thymus*. Species on swimming performance in mice. *Pharmaceutical Biology.* 2007;45(6):464–467 (In Engl) DOI: 10.1080/13880200701389177
9. Doosti MH., Ahmadi K., Fasihi-Ramandi M. The effect of ethanolic extract of *Thymus kotschyanus* on cancer cell growth in vitro and depression-like behavior in the mouse. *Journal of traditional and complementary medicine.* 2018;8(1):89–94 (In Engl) DOI: 10.1016/j.jtcme.2017.03.003.
10. Karetnikova A.Yu., Sheremetyeva A.S., Moskvina A.O., Durnova N.A. Comparative study of the antidepressant activity of *Thymus marschallianus* Willd. and *Thymus serpyllum* L. extracts in the tail suspension test on outbred male mice. *Traditsionnaya meditsina.* 2022;3(69):52–58 (In Russ) DOI: 10.54296/18186173\_2022\_3\_52.
11. Fedorov AA, Menitskii YL. *Flora evropeiskoi chasti SSSR (Flora of the European part of the USSR).* Leningrad: Nauka, 1978:259 (In Russ).
12. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii. XIV izdanie (State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edition) [Ehlektronnyi resurs]. URL: <https://femb.ru/record/pharmacopea14>
13. Sposob polucheniya suhogo jekstrakta iz rastitel'nogo syr'ya, obladajushhego biologicheskoy aktivnost'ju (A method for obtaining a dry extract from plant raw materials with biological activity): pat. № 2482863 Ros. Federacija; zajavl. 15.02.2012; opubl.: 27.05.2013. Bjul. № 15. 11 s. (In Russ).
14. Sheremetyeva A.S., Durnova N.A., Raikova S.V. Research of antimicrobial activity water-alcohol extract *Thymus marschallianus*. *Sovremennye tendentsii razvitiya tekhnologii zdorov'esberezheniya.* Moskva: FGBNU VILAR, 2019.2019:509–514. (In Russ).
15. Sheremetyeva A.S., Shapoval O.G., Frolkova A.V., Durnova N.A. Antimicrobial activity of extracts of *Thymus marschallianus* and *Thymus serpyllum* against clinical strains of microorganisms. *Traditsionnaya meditsina.* 2021;3(66):27–32. (In Russ). DOI: 10.54296/18186173\_2021\_3\_27
16. Sheremetyeva A.S., Napsheva A.M., Durnova N.A. Antitumor activity in vivo of aqueous and alcoholic extracts of *Thymus marschallianus* Willd. *Pharmacy & Pharmacology.* 2021;9(6):476–484 (In Russ). DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-6-476-484.
17. Sheremetyeva A.S., Karetnikova A.Yu., Durnova N.A. [et al.] Comparative study of the effect of *Thymus marschallianus* Willd. extracts on the cognitive functions of mice in the radial maze. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy.* 2021;19(4):443–449 (In Russ) DOI: 10.17816/RCF194443-449.
18. Karkischenko V.N., Kapanadze G.D., Dengina S.E. [et al.] Working out of a technique for physical endurance of small laboratory animals for studying of different medicine. *Biomedicine.* 2011; (1):72-74 (In Russ).
19. Frolova G.A Comparative ethological characteristics of males and females of white rats in porsolt test in blocking receptors of sex hormone. *Proceeding of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy.* 2016(4):110-116 (In Russ).
20. Voronkov A.V., Gerashchenko A.D., Pozdnyakov D. I. [et al.] Effects of various aversive environments on oxygen consumption of muscle and blood in mice under conditions of the "forced swimming" test. *Pharmacy & Pharmacology.* 2019;7(3):148-157 (In Russ) DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-3-148-157.
21. Grzhibovsky A. M., Ivanov S. V., Gorbatova M. A. Analysis of quantitative data in three or more independent groups using statistica and spss software: parametric and non-parametric tests. *Science & Healthcare.* 2016;(4):5-37 (In Russ).