



(51) МПК
A61K 8/9789 (2017.01)
A61K 36/185 (2006.01)
A61K 36/23 (2006.01)
A61K 36/53 (2006.01)
A61K 36/534 (2006.01)
A61K 36/58 (2006.01)
A61K 36/752 (2006.01)
A61K 36/84 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 8/9789 (2021.08); *A61K 36/185* (2021.08); *A61K 36/23* (2021.08); *A61K 36/53* (2021.08); *A61K 36/534* (2021.08); *A61K 36/752* (2021.08); *A61K 36/84* (2021.08); *A61P 25/00* (2021.08); *A61Q 11/00* (2021.08)

(21)(22) Заявка: 2021108186, 30.04.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.04.2021Дата регистрации:
11.01.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 30.04.2021

(45) Опубликовано: 11.01.2022 Бюл. № 2

Адрес для переписки:

127254, Москва, а/я 18, ООО "СПЛАТ
ГЛОБАЛ", для Ольховской Марии Олеговны

(72) Автор(ы):

Белоус Елена Юрьевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Общество с ограниченной ответственностью
"СПЛАТ ГЛОБАЛ" (RU)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: АЛИЕВА Е.Г. и др.

Экспериментальные исследования
воздействия средств по уходу за зубами и
полостью рта на психофизиологическое
состояние человека. **СОВРЕМЕННЫЕ
МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ
ИЗУЧЕНИЯ, ОЦЕНКИ И
РЕГЛАМЕНТИРОВАНИЯ ФАКТОРОВ
ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ, ВЛИЯЮЩИХ
НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА. Материалы
Международного Форума Научного совета
Российской Федерации (см. прод.)**

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ЗУБНОЙ ПАСТЫ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ РЕАКТИВНОЙ И ЛИЧНОСТНОЙ ТРЕВОЖНОСТИ И/ИЛИ ПОВЫШЕНИЯ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ФОНА

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области ухода за зубами и полостью рта и может быть использована для снижения реактивной и личностной тревожности и/или повышения эмоционального фона субъекта. Предлагается применение зубной пасты, содержащей эфирное масло Melissa, эфирное масло Valeriana, эфирное масло Mentha, эфирное масло Anisa, эфирное масло Grapefruit, экстракт Nima (или экстракт листьев Nima и экстракт цветков Nima) и экстракт цветков Lotus в определенных количествах для снижения реактивной и личностной тревожности и повышения

эмоционального фона субъекта. Комбинация эфирных масел Melissa, Valeriana, Mentha, Anisa, Grapefruit, экстракта Nima и лотоса влияет на психофизиологическое состояние человека, в частности биоэлектрическую активность мозга, когерентность зон и церебральную гемодинамику, позволяя снижать реактивную и личностную тревожность и повышать эмоциональный фон. Дополнительно композиция имеет благоприятный органолептический профиль - аромат и вкус, повышая желание использовать продукт с данной композицией. 2 н. и 6 з.п. ф-лы.

(56) (продолжение):

по экологии человека и гигиене окружающей среды, посвященного 85-летию ФГБУ "НИИ ЭЧ и ГОС им. А.Н. Сысина" Минздрава России 15-16 декабря 2016 г., т.1, М., 2016, с. 44-46. RU 2174005 C1, 27.09.2001. CN 108567595 A, 25.09.2018. KR 2020071235 A, 19.06.2020. KR 20120053370 A, 25.05.2012.

R U 2 7 6 3 8 8 8 C 1

R U 2 7 6 3 8 8 8 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 8/9789 (2017.01)
A61K 36/185 (2006.01)
A61K 36/23 (2006.01)
A61K 36/53 (2006.01)
A61K 36/534 (2006.01)
A61K 36/58 (2006.01)
A61K 36/752 (2006.01)
A61K 36/84 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 8/9789 (2021.08); *A61K 36/185* (2021.08); *A61K 36/23* (2021.08); *A61K 36/53* (2021.08); *A61K 36/534* (2021.08); *A61K 36/752* (2021.08); *A61K 36/84* (2021.08); *A61P 25/00* (2021.08); *A61Q 11/00* (2021.08)

(21)(22) Application: **2021108186, 30.04.2021**(24) Effective date for property rights:
30.04.2021Registration date:
11.01.2022

Priority:

(22) Date of filing: **30.04.2021**(45) Date of publication: **11.01.2022 Bull. № 2**

Mail address:

**127254, Moskva, a/ya 18, OOO "SPLAT
GLOBAL", dlya Olkhovskoj Marii Olegovny**

(72) Inventor(s):

Belous Elena Yurevna (RU)

(73) Proprietor(s):

**Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennostyu
"SPLAT GLOBAL" (RU)**

(54) USE OF TOOTHPASTE TO REDUCE REACTIVE AND PERSONAL ANXIETY AND / OR INCREASE EMOTIONAL BACKGROUND

(57) Abstract:

FIELD: dental and oral cavity care.

SUBSTANCE: inventions group relates to the field of dental and oral cavity care and can be used to reduce reactive and personal anxiety and/or increase the emotional background of a subject. It is suggested to use a toothpaste containing lemon balm essential oil, valerian essential oil, peppermint essential oil, anise essential oil, grapefruit essential oil, neem extract (or neem leaf extract and neem flower extract) and lotus flower extract in certain amounts to reduce reactive and personal anxiety and increased emotional background of the subject. The combination of essential oils of

lemon balm, valerian, mint, anise, grapefruit, neem and lotus extract affects the psychophysiological state of a person, in particular, the bioelectrical activity of the brain, zone coherence and cerebral hemodynamics, allowing reducing reactive and personal anxiety and increase the emotional background.

EFFECT: additionally, the composition has a favorable organoleptic profile - aroma and taste, increasing the desire to use the product with this composition.

8 cl

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Изобретение относится к области ухода за зубами и полостью рта и может быть использовано для снижения реактивной и личностной тревожности и/или повышения эмоционального фона субъекта. Зубная паста по изобретению содержит эфирное масло 5
мелиссы, эфирное масло валерианы, эфирное масло мяты, эфирное масло аниса, эфирное масло грейпфрута, экстракт листьев нима, экстракт цветков нима и экстракт цветков лотоса.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Высокий уровень психоэмоционального напряжения, которое испытывает 10
современный человек, приобретает значение одной из наиболее острых проблем настоящего времени (Newbegin 2015; Fink 2016). Данное психоэмоциональное напряжение принято называть понятием «стресс». Первоначально термин появился в медицине, однако затем вышел за пределы этой науки в смежные области биологии, психологии, социологии, получил распространение в повседневном обиходе, став многозначным. 15
В качестве наиболее полного, широко употребляемого определения можно привести следующее: стресс - неспецифическая реакция организма на воздействие (физическое или психологическое), нарушающее его гомеостаз, а также соответствующее состояние нервной системы (Апчел В.Я. 2012).

Увеличение стрессовых нагрузок, количества стрессогенных факторов (стрессоров) 20
и интенсивности их воздействия на человека в современном мире возвело стресс в масштаб мировой проблемы, о чем свидетельствует статистика. Так, в масштабном исследовании «Global Emotions Report», проводимом в более чем 140 странах мира, более трети респондентов (35%) отметили, что постоянно испытывают сильный стресс (Gallup 2019). Население подвергается стрессу вне зависимости от социального статуса и 25
материального уровня. Уровень стресса в экономически развитых странах зачастую существенно выше, чем в развивающихся: 55% в США против 10% в Туркменистане (Gallup 2019).

Последние данные, предоставленные Научно-исследовательским институтом 30
медицины и труда и озвученные Министром здравоохранения России М.А. Мурашко, говорят о том, что в России до 70% россиян находятся в стрессовом состоянии. Ученые также отмечают, что в сложившихся условиях положительных изменений ситуации не предвидится. Напротив, прогнозируется дальнейшее ее ухудшение, вызванное пандемией коронавируса и сопутствующим кризисом (Salari et al. 2020).

Согласно первым статистическим данным, в период пандемии COVID-19: 35
- 29.6% населения испытывают стресс - 9074 опрошенных в 5 исследованиях;
- 31.9% подвержены беспокойству - 63439 опрошенных в 17 исследованиях;
- 33.7% находятся в состоянии депрессии - 44531 опрошенный в 14 исследованиях (Salari et al. 2020).

Однако это предварительные данные, ожидается отсроченная реакция на 40
происходящее, которая может сопровождаться увеличением уровня стресса и тревожности, а также психических нарушений здоровья.

Следует отметить, что потенциальные стрессоры, различного рода раздражители, присутствуют в жизни человека постоянно. Сами по себе эти факторы не являются изначально стрессогенными, они становятся такими в результате когнитивной 45
интерпретации конкретным человеком. Таким образом, индивидуальна как оценка фактора, так и ответная реакция на него.

При конструктивном подходе стрессовая ситуация может не иметь негативных последствий, приводя к мобилизации организма, повышению работоспособности,

собранности, эффективности, общей организации, социальной адаптации, самоуважения. Положительный стресс или эустресс может стать источником ярких эмоций, нового опыта, причиной новых взглядов на жизнь, привести к успехам в профессиональной деятельности, увеличить и изменить поведенческий репертуар (Соломахо Э.П. and Климачева Е.В. 2003).

При негативной оценке стрессогенных факторов испытываемые отрицательные эмоции повышают вероятность импульсивных реакций, деструктивных ответов на ситуацию. Продолжительное пребывание в эмоционально-стрессовом состоянии, связанном с отрицательными переживаниями, в состоянии дистресса, приводит к целому спектру негативных последствий, поскольку стресс - это системная реакция организма, реализуемая, в первую очередь, через систему гормональных сдвигов, направленность которых определяется скоростью и видом стрессорного воздействия (Апчел В.Я. 2012).

Стрессовая реакция осуществляется путем активации гипоталамо-симпато-адреномедулярной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензиновой систем. При этом высвобождаются «гормоны стресса» - катехоламины, кортикостероиды, глюкагон, гормон роста, ренин, которые повышают активность кардиоваскулярной системы.

В формировании стресс-реакции особое значение имеют глюкокортикоидные гормоны (кортизол у человека), оказывающие повреждающее действие в избыточных количествах. Глюкокортикоидные гормоны прямо или косвенно влияют на большинство метаболических путей в организме. Уже давно доказана важная роль глюкокортикоидов в регуляции обмена углеводов, белков, липидов, водного и электролитного баланса, процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза многих типов клеток, свободнорадикальных реакций, протеолитических процессов.

Помимо гормональных механизмов в реализации действия стрессорных факторов принимает непосредственное участие иммунная система, регулируя гомеостаз организма посредством накопления, связывания и выделения биологически активных веществ.

Стресс затрагивает все уровни жизнедеятельности человека (Волель Б.А. 2017).

Базовыми проявлениями являются эмоциональные симптомы: патологически сниженное настроение, подавленность, апатия, выраженное бессилие, трудности сосредоточения и концентрации внимания, рассеянность, истощенность, беспокойство. Нередко отмечаются астенические признаки с повышенной утомляемостью, ощущением слабости, вялости, часто именуемые общим термином «эмоциональное выгорание».

Среди сопутствующих физикальных симптомов наблюдаются нарушения сна, аппетита, половой функции. При депрессии могут иметь место болевые расстройства, не связанные с конкретной патологией органов и не купирующиеся приемом обезболивающих средств, поскольку обусловлены иными нейропсихическими процессами.

Пребывание в стрессовом состоянии приводит к развитию психоэмоциональных нарушений, таких как тревожные расстройства. Распространенными формами тревожных расстройств являются панические атаки, социофобия, синдром хронической усталости.

Нервно-психическими факторами, острым или хроническим стрессом обусловлены психосоматические расстройства, то есть нарушения функций внутренних органов и систем. Механизм возникновения психосоматических расстройств обусловлен активацией в результате воздействия психоэмоционально стресса нейроэндокринной и вегетативной нервной системы с развитием целого ряда функциональных реакций: повышение артериального давления, учащение сердцебиения, мышечные спазмы, болевые реакции

и др.

Хронический стресс может приводить к развитию функциональных органических неврозов - состояний, когда мишенью психосоматического расстройства становится определенный орган или система внутренних органов. Среди таких состояний наиболее часто встречаются кардиальный невроз, синдром раздраженного кишечника, гипервентиляционный синдром, синдром раздраженного мочевого пузыря, кожный невроз.

Системное воздействие стресса на организм определяет общепризнанный на данный момент факт, что многие соматические заболевания имеют стрессогенную природу: гипертония, инфаркт, инсульт, язва желудка, аллергия, астма, онкологические заболевания. В развитии аутоиммунных заболеваний в 80% случаев стресс становится триггером начала болезни. При этом практическая медицина не диагностирует стресс. Терапии подвергаются симптомы заболевания, но не первоначальная причина.

Таким образом, оценка различных стрессогенных факторов и реакция на них организма индивидуальна, однако любой стресс:

- является эмоциональным, поскольку вызывает соответствующие эмоциональные переживания;
- является физиологическим, т.к. сопровождается различными физиологическими реакциями;
- связан с разными нейрорефлекторными механизмами и различными эндокринными реакциями. Стресс - сложное функциональное состояние организма характеризующееся сдвигами в деятельности нейрофизиологических систем всех уровней.

Несмотря на то, что психоэмоциональные нагрузки способны вызывать широкий спектр последствий, возможно предупреждение или полная редукция неприятных симптомов, благодаря различным методам оптимизации психического состояния и поддержания психологического комфорта длительное время, профилируя развитие многих патологических проявлений и улучшая качество жизни.

Изобретение сфокусировано на анализе эффектов комплекса растительных масел и экстрактов как способа предупреждения, коррекции и устранения эмоциональных стрессов. Использование комплексных фитопрепаратов в настоящее время находит все более широкое распространение в реабилитационной и лечебной практике. Однако данный вид воздействия применяется, как правило, эмпирически и до сих пор не имеет четкого физиологического обоснования.

Среди исследований средств по уходу за зубами и полостью рта на психофизиологическое состояние человека в данной области известно комплексное обследование качества зубной пасты различных производителей на психофизиологическое состояние испытуемых (Алиева Е.Г., Родионова О.М., Глебов В.В. Экспериментальные исследования воздействия средств по уходу за зубами и полостью рта на психофизиологическое состояние человека. Материалы Международного Форума Научного совета Российской Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды, посвященного 85-летию ФГБУ «НИИ ЭЧ и ГОС им. А.Н. Сысина» Минздрава России 15-16 декабря 2016 г.). Целью исследования было изучение влияния зубной пасты INNOVA SENSITIVE (произв. ООО «Органик Фармасьютикалз») на психофизиологическое состояние человека. Выборка исследования составила 30 субъектов, которые были поделены на основную (экспериментальную) - 25 человек и контрольную группу - 5 человек. У субъектов экспериментальной группы дважды снимали психофизиологические показатели: до чистки зубов и после чистки зубов с применением исследуемой зубной пасты. В качестве контроля анализировали

психофизиологические характеристики субъектов, которые чистили зубы чистой зубной щеткой, без зубной пасты. Исследования психоэмоциональной сферы исследуемой выборки группы показали, что применение зубной пасты INNOVA SENSITIVE снижало реактивную и личностную тревожность среди субъектов экспериментальной группы и улучшало в целом комплексную адаптацию учащихся. Психофизиологические исследования показали, что применение зубной пасты INNOVA SENSITIVE значительно снижает реактивную и личностную тревожность, умеренно повышает активность центральной нервной системы и рефлекторно улучшает показатели работы сердечно-сосудистой системы. Авторы пришли к выводу, что зубная паста INNOVA SENSITIVE обладает привлекательными для потребителя запахом и вкусом, что было подтверждено значимостью различий между экспериментальной и контрольной группами. Сравнительный анализ психоэмоциональной сферы исследуемой выборки группы показал, что применение зубной пасты INNOVA SENSITIVE снижало реактивную и личностную тревожность среди субъектов экспериментальной группы. Психофизиологические исследования субъектов экспериментальной группы показали повышение активности центральной нервной системы и улучшение показателей работы сердечно-сосудистой системы по сравнению контрольной группой.

Целью другой научной работы (Коваленко В.С., Михайличенко К.Ю. Оценка воздействия гигиенических средств по уходу за зубами и полостью рта на состояние здоровья учащихся в условиях столичного мегаполиса. Фундаментально-прикладные проблемы безопасности, живучести, надежности, устойчивости и эффективности систем Материалы III международной научно-практической конференции, посвященной 110-летию со дня рождения академика Н.А. Пилюгина. Елец, 03-05 июня 2019 г. С. 163-166) являлось изучение влияния различных средств по уходу за зубами и полостью рта на психофизиологическое состояние человека. В исследовании принимало участие 30 субъектов из которых 9 юношей и 21 девушка. Возраст субъектов: 21 ± 1 год. Субъекты были разделены на основную (экспериментальную) группу, в которую входило 20 человек (4 юноши и 16 девушек) и контрольную, в которую входило 10 человек (5 юношей и 5 девушек). Чтобы оценить видеоэкологическое восприятие оформления, студентам предлагалось выбрать из 5 видов зубных паст, условно обозначенных цифрами 1-5, наиболее привлекательную составляющую, а затем оценить качество оформления упаковки и тюбика. Для органолептического анализа испытуемым предлагалось оценить привлекательность цвета, запаха, вкуса и консистенции исследуемых зубных паст «слепым» методом. Для того чтобы зафиксировать результаты данных исследований: оценка видеоэкологических и органолептических свойств зубных паст, были разработаны отборочный, видеоэкологический и органолептический опросники. Согласно полученным данным, при оценке видеоэкологической привлекательности 83% испытуемых отметили, как понравившееся, оформление тюбика исследуемой зубной пасты (№5). При оценке зубных паст разных производителей 50% испытуемых в «слепом» эксперименте выбрали исследуемую зубную пасту, чей вкус понравился в 47%, а аромат (запах) и цвет - в 53% случаев. После однократной чистки зубов послевкусию положительно оценили 70% испытуемых и 100% считают, что исследуемая зубная паста полностью справляется с задачей очищения. В результате психологических и психофизиологических исследований после семидневного использования исследуемой зубной пасты у субъектов экспериментальной группы отмечалось снижение реактивной и личностной тревожности, отмечено более хорошее настроение и улучшенное самочувствие, а также улучшение общего состояния и значимое положительное повышение эмоционального состояния. Исследование

органолептических свойств исследуемой зубной пасты и ее сравнительный анализ с аналогичными зубными пастами показали, что из предложенных вариантов 50% испытуемых студентов выбрали пасту под №5, как наиболее понравившуюся по показателям: цвет, аромат и вкус. Применение данной пасты привело к снижению реактивной и личностной тревожности, улучшению общего самочувствия и эмоционального состояния у части студентов экспериментальной группы: так отмечено снижение на 1,8-2,1 балла реактивной тревожности и личностной тревожности у 25% испытуемых, у 65% испытуемых отмечено более хорошее настроение, у 35% испытуемых - улучшенное самочувствие. В контрольной группе таких изменений не выявлено. С учетом анализа органолептического, психофизиологического тестирования и электроэнцефалографии, авторами сделано заключение, что в целом, исследуемая зубная паста оказывает положительное влияние на психофункциональное состояние человека, с тенденцией к повышению эмоционального состояния (настроения). Таким образом, использование гигиенических средств по уходу за зубами и полостью рта даже в небольших количествах влияет на общее психофизиологическое состояние человека, гигиеническое состояние зубов, полости рта и психическое здоровье связаны напрямую.

Стоит отметить, что изученные образцы средств для гигиены полости рта обладали приятным ароматом, вкусом и цветом. Органолептические свойства продукта оказывают непосредственное влияние на восприятие продуктов и итоговый конечный балл, однако нельзя корректно интерпретировать влияние ароматизатора на мозговую активность.

Безусловно, органолептические свойства средств гигиены полости рта во многом определяют их привлекательность. В «слепом» эксперименте при оценке различных зубных паст 50% испытуемых выбрали зубную пасту, чей вкус понравился, 47% - аромат. При этом по результатам психологических и психофизиологических исследований после семидневного использования зубной пасты у испытуемых отмечено улучшение настроения, самочувствия, а также значимое положительное влияние на эмоциональное состояние (Михайличенко К.Ю. et al. 2019).

Эффект может быть интерпретирован тем, что при чистке зубов происходит активация мышц ротовой полости, соматосенсорное, тактильное, ольфакторное стимулирование (SAKAI et al. 2012). В ряде работ отмечается, что комплекс данных воздействий при гигиене полости рта улучшает эмоциональное состояние (Sadachi et al. 2010; SAKAI et al. 2012). При этом активность мышц ротовой полости и воздействие на тактильные рецепторы слизистой оболочки могут играть определяющую роль в снижении уровня стресса при чистке зубов.

Тем не менее, в работе Sadachi et al. показано, что при прочих равных условиях вкус/аромат зубной пасты оказывает самостоятельное, аддитивное воздействие на эмоциональное состояние человека (Sadachi et al. 2010). Для оказания позитивного нейрофизиологического эффекта, в частности регуляции микроциркуляторного русла соответствующих зон головного мозга и изменения электрической импульсной активности клеток, необходимо использовать более таргетные компоненты, как растительные экстракты и эфирные масла.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к применению зубной пасты, содержащей, % мас.:

эфирное масло Melissa	0,002-0,004,
эфирное масло валерианы	0,007-0,008,
эфирное масло мяты	0,004-0,006,
эфирное масло аниса	0,005-0,015,

эфирное масло грейпфрута	0,005-0,015,
экстракт листьев нима	0,010-0,020,
экстракт цветков нима	0,030-0,050,
экстракт цветков лотоса	0,0007-0,0017,

5 для снижения реактивной и личностной тревожности и повышения эмоционального фона субъекта.

Настоящее изобретение также относится к применению зубной пасты, содержащей, % мас.:

эфирное масло мяты	0,002-0,004,
эфирное масло валерианы	0,007-0,008,
эфирное масло мяты	0,004-0,006,
эфирное масло аниса	0,005-0,015,
эфирное масло грейпфрута	0,005-0,015,
экстракт нима	0,040-0,070,
экстракт цветков лотоса	0,0007-0,0017,

15 для снижения реактивной и личностной тревожности и повышения эмоционального фона субъекта.

Эфирное масло мяты может быть выбрано из эфирного масла *Mentha piperita*; и/или эфирное масло валерианы может быть выбрано из эфирного масла *Valeriana officinalis*; и/или эфирное масло мяты может быть выбрано из эфирного масла *Mentha piperita*; и/или эфирное масло аниса может быть выбрано из эфирного масла *Anisi aetheroleum*, и/или *Illicium Verum* или и/или *Pimpinella anisum*; и/или эфирное масло грейпфрута может быть выбрано из эфирного масла *Citrus Paradisi* и/или *Citrus Grandis*; и/или экстракт нима может быть выбран из экстракта *Melia Azadirachta*; и/или экстракт цветков лотоса может быть выбран из экстракта *Nelumbo nucifera*.

Кроме того, эфирное масло мяты может быть выбрано из коммерчески доступного эфирного масла *Melissa Officinalis Oil*, и/или *Melissa Officinalis (Lemon Balm) Leaf Extract*, и/или *Melissa Officinalis Leaf Oil*, и/или *Melissa Officinalis Seed Oil*. Кроме того, эфирное масло валерианы может быть выбрано из коммерчески доступного эфирного масла *Valeriana Officinalis Root Oil*. Кроме того, эфирное масло мяты может быть выбрано из коммерчески доступного эфирного масла *Mentha piperita oil*, и/или *Mentha piperita (Peppermint) Leaf Essential Oil*. Кроме того, эфирное масло аниса может быть выбрано из коммерчески доступного эфирного масла *Illicium verum essential oil*, и/или *Illicium Verum Fruit Oil*, и/или *Illicium Verum Seed Oil*, и/или *Aetheroleum anisi*, и/или *Aetheroleum Anisi Stellati*, и/или *Pimpinella Anisum Seed Oil*, и/или *Pimpinella Anisum Fruit Oil*. Кроме того, эфирное масло грейпфрута может быть выбрано из коммерчески доступного эфирного масла *Citrus Paradisi (Grapefruit) Peel Oil*, и/или *Citrus Paradisi Fruit Extract*, и/или *Citrus Grandis (Grapefruit) Peel Oil*. Кроме того, экстракт нима может быть выбран из коммерчески доступного экстракта *Melia Azadirachta Leaf Extract*, и/или *Melia Azadirachta Flower Extract*, и/или *Melia Azadirachta Seed Extract*. Кроме того, экстракт цветков лотоса может быть выбран из коммерчески доступного экстракта *Nelumbo nucifera (flower) extract*, и/или *Nelumbo nucifera (lotus) extract*, и/или *Nelumbo Nucifera Seed Extract*, и/или *Nelumbo Nucifera Leaf Extract*.

Экстракт нима может представлять собой смесь экстракта листьев нима и экстракта цветков нима. Содержание указанных экстрактов нима может составлять 0,010-0,020% мас. экстракта листьев нима, экстракта цветков нима 0,030-0,050% мас.

Технический результат заключается в предоставлении инновационного состава для ухода за зубами и полостью рта, который может быть использован для снижения реактивной и личностной тревожности и/или повышения эмоционального фона субъекта,

такого как человек.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Изобретение в целом относится к применению зубной пасты, содержащей, % мас.:

5	эфирное масло Melissa	0,002-0,004,
	эфирное масло Valeriana	0,007-0,008,
	эфирное масло Mentha	0,004-0,006,
	эфирное масло Anisi	0,005-0,015,
	эфирное масло Citrus	0,005-0,015,
	экстракт листьев Nymphaea	0,010-0,020,
10	экстракт цветков Nymphaea	0,030-0,050,
	экстракт цветков Nelumbo	0,0007-0,0017,

для снижения реактивной и личностной тревожности и повышения эмоционального фона субъекта.

Изобретение в целом также относится к применению зубной пасты, содержащей, % мас.:

	эфирное масло Melissa	0,002-0,004,
	эфирное масло Valeriana	0,007-0,008,
	эфирное масло Mentha	0,004-0,006,
	эфирное масло Anisi	0,005-0,015,
20	эфирное масло Citrus	0,005-0,015,
	экстракт Nymphaea	0,040-0,070,
	экстракт цветков Nelumbo	0,0007-0,0017,

для снижения реактивной и личностной тревожности и повышения эмоционального фона субъекта.

Экстракт Nymphaea может представлять собой смесь экстракта листьев Nymphaea и экстракта цветков Nymphaea. Содержание указанных экстрактов Nymphaea может составлять 0,010-0,020% мас. экстракта листьев Nymphaea, экстракта цветков Nymphaea 0,030-0,050% мас.

В частных случаях выполнения эфирное масло Melissa может быть выбрано из эфирного масла *Melissa officinalis*; и/или эфирное масло Valeriana может быть выбрано из эфирного масла *Valeriana officinalis*; и/или эфирное масло Mentha может быть выбрано из эфирного масла *Mentha piperita*; и/или эфирное масло Anisi может быть выбрано из эфирного масла *Anisi aetheroleum*, и/или *Illicium Verum* и/или *Pimpinella anisum*; и/или эфирное масло Citrus может быть выбрано из эфирного масла *Citrus Paradisi* и/или *Citrus Grandis*; и/или экстракт Nymphaea может быть выбран из экстракта *Melia Azadirachta*; и/или экстракт цветков Nelumbo может быть выбран из экстракта *Nelumbo nucifera*.

Кроме того, в частных случаях выполнения эфирное масло Melissa может быть выбрано из коммерчески доступного эфирного масла *Melissa Officinalis Oil*, и/или *Melissa Officinalis (Lemon Balm) Leaf Extract*, и/или *Melissa Officinalis Leaf Oil*, и/или *Melissa Officinalis Seed Oil*. Кроме того, эфирное масло Valeriana может быть выбрано из коммерчески доступного эфирного масла *Valeriana Officinalis Root Oil*. Кроме того, эфирное масло Mentha может быть выбрано из коммерчески доступного эфирного масла *Mentha piperita oil*, и/или *Mentha piperita (Peppermint) Leaf Essential Oil*. Кроме того, эфирное масло Anisi может быть выбрано из коммерчески доступного эфирного масла *Illicium verum essential oil*, и/или *Illicium Verum Fruit Oil*, и/или *Illicium Verum Seed Oil*, и/или *Aetheroleum anisi*, и/или *Aetheroleum Anisi Stellati*, и/или *Pimpinella Anisum Seed Oil*, и/или *Pimpinella Anisum Fruit Oil*. Кроме того, эфирное масло Citrus может быть выбрано из коммерчески доступного эфирного масла *Citrus Paradisi (Grapefruit) Peel Oil*, и/или *Citrus Paradisi Fruit Extract*, и/или *Citrus Grandis (Grapefruit) Peel Oil*. Кроме того, экстракт Nymphaea может быть выбран из коммерчески доступного экстракта *Melia Azadirachta Leaf*

Extract, и/или *Melia Azadirachta Flower Extract*, и/или *Melia Azadirachta Seed Extract*. Кроме того, экстракт цветков лотоса может быть выбран из коммерчески доступного экстракта *Nelumbo nucifera (flower) extract*, и/или *Nelumbo nucifera (lotus) extract*, и/или *Nelumbo Nucifera Seed Extract*, и/или *Nelumbo Nucifera Leaf Extract*.

5 В одном воплощении эфирное масло Melissa может представлять собой эфирное масло *Melissa officinalis* и содержаться в составе зубной пасты в количестве 0,002-0,004% мас. по массе зубной пасты, более предпочтительно около 0,003% мас., наиболее предпочтительно 0,003% мас.

10 В одном воплощении эфирное масло Valeriana может представлять собой эфирное масло *Valeriana officinalis* и содержаться в составе зубной пасты в количестве 0,007-0,008% мас. по массе зубной пасты, более предпочтительно около 0,0075% мас., наиболее предпочтительно 0,0075% мас.

15 В одном воплощении эфирное масло мяты может представлять собой эфирное масло *Mentha piperita* и содержаться в составе зубной пасты в количестве 0,004-0,006% мас. по массе зубной пасты, более предпочтительно около 0,005% мас., наиболее предпочтительно 0,005% мас.

20 В одном воплощении эфирное масло Anisi может представлять собой эфирное масло *Anisi aetheroleum* и содержаться в составе зубной пасты в количестве 0,005-0,015 % мас. по массе зубной пасты, более предпочтительно около 0,01% мас., наиболее предпочтительно 0,01% мас.

В одном воплощении эфирное масло Citrus может представлять собой эфирное масло *Citrus paradisi* и содержаться в составе зубной пасты в количестве 0,005-0,015% мас. по массе зубной пасты, более предпочтительно около 0,01% мас., наиболее предпочтительно 0,01% мас.

25 В одном воплощении экстракт листьев Melia может представлять собой экстракт листьев *Melia Azadirachta* и содержаться в составе зубной пасты в количестве 0,010-0,020% мас. по массе зубной пасты, более предпочтительно около 0,015% мас., наиболее предпочтительно 0,015% мас.

30 В одном воплощении экстракт цветков Melia может представлять собой экстракт цветков *Melia Azadirachta* и содержаться в составе зубной пасты в количестве 0,030-0,050% мас. по массе зубной пасты, более предпочтительно около 0,04% мас., наиболее предпочтительно 0,04% мас.

35 В другом воплощении экстракт Melia может представлять собой экстракт *Melia Azadirachta* и содержаться в составе зубной пасты в количестве 0,040-0,070% мас. по массе зубной пасты, более предпочтительно около 0,055% мас., наиболее предпочтительно 0,055% мас.

40 В одном воплощении экстракт цветков Nelumbo может представлять собой экстракт цветков *Nelumbo nucifera* и содержаться в составе зубной пасты в количестве 0,0007-0,0017% мас. по массе зубной пасты, более предпочтительно от около 0,00075% до около 0,0015% мас., более предпочтительно от 0,00075% до 0,0015% мас., наиболее предпочтительно 0,001% мас.

45 В рамках изобретения могут быть также использованы эфирные масла и экстракты, которые могут содержать различный процент ввода активного компонента в зависимости от поставщика и партии. В этой связи независимо от процента содержания активного компонента в сырье такие эфирные масла и экстракты будут обладать как индивидуальной активностью, так и проявлять синергизм.

Специалисту в данной области техники понятно, что технический результат достигается не только при точном значении количественного параметра, но и близи

него в пределах ошибки измерения такого параметра, связанной с различными факторами. В связи с этим в рамках данного изобретения при указании «около» с каким-либо значением параметра подразумевается, что такая ошибка измерения или ошибка толкования учтена с определенной точностью, составляющей $\pm 10\%$ указанного значения количества параметра. Иными словами, если использован термин «около 5», то он должен быть истолкован как ясный и однозначно понимаемый специалистом как на основании уровня техники, так и в рамках данного изобретения, относящийся к определенной численной характеристике, и охватывающий величины, находящиеся в интервале значений « $5 \pm 10\%$ », т.е. речь идет об интервале «от 4,5 до 5,5», включая граничные значения.

Указанные эфирные масла и/или экстракты являются коммерчески доступными и хорошо известными в данной области продуктами.

Указанный субъект может представлять собой человека, которому требуется снижение реактивной и/или личностной тревожности и/или повышение эмоционального фона.

В другом аспекте изобретение относится к зубной пасте, содержащей, композицию, содержащую или состоящую из, % мас. (по массе композиции):

эфирное масло мяты	0,002-0,004,
эфирное масло валерианы	0,007-0,008,
эфирное масло аниса	0,004-0,006,
эфирное масло грейпфрута	0,005-0,015,
эфирное масло лимона	0,005-0,015,
экстракт листьев нима	0,010-0,020,
экстракт цветков нима	0,030-0,050,
экстракт цветков лотоса	0,0007-0,0017.

Такая паста может находить применение не только для ухода за зубами и/или полостью рта, но и быть подходящей для снижения реактивной и личностной тревожности и повышения эмоционального фона субъекта, такого как человек.

В другом аспекте изобретение относится к композиции, содержащей или состоящей из, % мас. (по массе композиции):

эфирное масло мяты	0,002-0,004,
эфирное масло валерианы	0,007-0,008,
эфирное масло аниса	0,004-0,006,
эфирное масло грейпфрута	0,005-0,015,
эфирное масло лимона	0,005-0,015,
экстракт листьев нима	0,010-0,020,
экстракт цветков нима	0,030-0,050,
экстракт цветков лотоса	0,0007-0,0017.

Такая композиция может находить применение для ухода за зубами и/или полостью рта и быть подходящей для снижения реактивной и личностной тревожности и повышения эмоционального фона субъекта, такого как человек.

В другом аспекте изобретение относится к комбинации, содержащей или состоящей из, % мас. (по массе комбинации):

эфирное масло мяты	0,002-0,004,
эфирное масло валерианы	0,007-0,008,
эфирное масло аниса	0,004-0,006,
эфирное масло грейпфрута	0,005-0,015,
эфирное масло лимона	0,005-0,015,
экстракт листьев нима	0,010-0,020,

экстракт цветков нима	0,030-0,050,
экстракт цветков лотоса	0,0007-0,0017.

Такая комбинация может находить применение для ухода за зубами и/или полостью рта и быть подходящей для снижения реактивной и личностной тревожности и повышения эмоционального фона субъекта, такого как человек.

В другом аспекте изобретение относится к средству для ухода за зубами и/или полостью рта, содержащему, % мас. (по массе средства):

эфирное масло Melissa	0,002-0,004,
эфирное масло валерианы	0,007-0,008,
эфирное масло мяты	0,004-0,006,
эфирное масло аниса	0,005-0,015,
эфирное масло грейпфрута	0,005-0,015,
экстракт листьев нима	0,010-0,020,
экстракт цветков нима	0,030-0,050,
экстракт цветков лотоса	0,0007-0,0017.

Такое средство для ухода за зубами и/или полостью рта и может быть подходящим для снижения реактивной и личностной тревожности и повышения эмоционального фона субъекта, такого как человек.

В другом аспекте изобретение относится к средству для ухода за зубами и/или полостью рта, содержащему композицию, содержащую или состоящую из, % мас. (по массе средства):

эфирное масло Melissa	0,002-0,004,
эфирное масло валерианы	0,007-0,008,
эфирное масло мяты	0,004-0,006,
эфирное масло аниса	0,005-0,015,
эфирное масло грейпфрута	0,005-0,015,
экстракт листьев нима	0,010-0,020,
экстракт цветков нима	0,030-0,050,
экстракт цветков лотоса	0,0007-0,0017.

Указанные композиция, и/или комбинация, и/или средство могут представлять собой зубную пасту или быть введены в состав зубной пасты, применяемой для ухода за зубами и/или полостью рта, таким образом, что зубная паста станет подходящей для снижения реактивной и личностной тревожности и повышения эмоционального фона субъекта, такого как человек, подразумевая, в т.ч. синергетическое воздействие компонентов.

Указанная зубная паста, композиция, комбинация или средство могут содержать дополнительные ингредиенты (приемлемые вспомогательные вещества), традиционно используемые в составах для ухода за зубами и/или полостью рта.

В еще другом аспекте изобретение относится к способу снижения реактивной и личностной тревожности и повышения эмоционального фона субъекта, включающему применение для ухода за зубами и/или полостью рта зубной пасты, композиции, комбинации или средства по изобретению, содержащего, % мас.:

эфирное масло Melissa	0,002-0,004,
эфирное масло валерианы	0,007-0,008,
эфирное масло мяты	0,004-0,006,
эфирное масло аниса	0,005-0,015,
эфирное масло грейпфрута	0,005-0,015,
экстракт листьев нима	0,010-0,020,
экстракт цветков нима	0,030-0,050,

экстракт цветков лотоса

0,0007-0,0017.

В указанном способе зубную пасту, композицию, комбинацию или средство по изобретению для снижения реактивной и личностной тревожности и повышения эмоционального фона субъекта применяют традиционным образом (чистят зубы) ежедневно или через день утром и вечером, или только утром, или только вечером, или в какие-то дни только утром, а в другие дни только вечером, или в любое время суток любое количество раз с перерывами или без.

В другом аспекте изобретение относится к зубной пасте, содержащей, композицию, содержащую или состоящую из, % мас. (по массе композиции):

10	эфирное масло мяты	0,002-0,004,
	эфирное масло валерианы	0,007-0,008,
	эфирное масло аниса	0,004-0,006,
	эфирное масло грейпфрута	0,005-0,015,
15	эфирное масло лаванды	0,005-0,015,
	экстракт нима	0,040-0,070,
	экстракт цветков лотоса	0,0007-0,0017.

Такая паста может находить применение не только для ухода за зубами и/или полостью рта, но и быть подходящей для снижения реактивной и личностной тревожности и повышения эмоционального фона субъекта, такого как человек.

В другом аспекте изобретение относится к композиции, содержащей или состоящей из, % мас. (по массе композиции):

25	эфирное масло мяты	0,002-0,004,
	эфирное масло валерианы	0,007-0,008,
	эфирное масло аниса	0,004-0,006,
	эфирное масло грейпфрута	0,005-0,015,
	эфирное масло лаванды	0,005-0,015,
	экстракт нима	0,040-0,070,
	экстракт цветков лотоса	0,0007-0,0017.

Такая композиция может находить применение для ухода за зубами и/или полостью рта и быть подходящей для снижения реактивной и личностной тревожности и повышения эмоционального фона субъекта, такого как человек.

В другом аспекте изобретение относится к комбинации, содержащей или состоящей из, % мас. (по массе комбинации):

35	эфирное масло мяты	0,002-0,004,
	эфирное масло валерианы	0,007-0,008,
	эфирное масло аниса	0,004-0,006,
	эфирное масло грейпфрута	0,005-0,015,
	эфирное масло лаванды	0,005-0,015,
	экстракт нима	0,040-0,070,
40	экстракт цветков лотоса	0,0007-0,0017.

Такая комбинация может находить применение для ухода за зубами и/или полостью рта и быть подходящей для снижения реактивной и личностной тревожности и повышения эмоционального фона субъекта, такого как человек.

В другом аспекте изобретение относится к средству для ухода за зубами и/или полостью рта, содержащему, % мас. (по массе средства):

	эфирное масло мяты	0,002-0,004,
	эфирное масло валерианы	0,007-0,008,
	эфирное масло аниса	0,004-0,006,

эфирное масло аниса 0,005-0,015,

эфирное масло грейпфрута	0,005-0,015,
экстракт нима	0,040-0,070,
экстракт цветков лотоса	0,0007-0,0017.

5

Такое средство для ухода за зубами и/или полостью рта и может быть подходящим для снижения реактивной и личностной тревожности и повышения эмоционального фона субъекта, такого как человек.

10

В другом аспекте изобретение относится к средству для ухода за зубами и/или полостью рта, содержащему композицию, содержащую или состоящую из, % мас. (по массе средства):

эфирное масло мяты	0,002-0,004,
эфирное масло валерианы	0,007-0,008,
эфирное масло аниса	0,004-0,006,
эфирное масло аниса	0,005-0,015,
эфирное масло грейпфрута	0,005-0,015,
экстракт нима	0,040-0,070,
экстракт цветков лотоса	0,0007-0,0017.

15

Указанные композиция, и/или комбинация, и/или средство могут представлять собой зубную пасту или быть введены в состав зубной пасты, применяемой для ухода за зубами и/или полостью рта, таким образом, что зубная паста станет подходящей для снижения реактивной и личностной тревожности и повышения эмоционального фона субъекта, такого как человек, подразумевая, в т.ч. синергетическое воздействие компонентов.

20

Указанная зубная паста, композиция, комбинация или средство могут содержать дополнительные ингредиенты (приемлемые вспомогательные вещества), традиционно используемые в составах для ухода за зубами и/или полостью рта.

25

В еще другом аспекте изобретение относится к способу снижения реактивной и личностной тревожности и повышения эмоционального фона субъекта, включающему применение для ухода за зубами и/или полостью рта зубной пасты, композиции, комбинации или средства по изобретению, содержащего, % мас.:

30

эфирное масло мяты	0,002-0,004,
эфирное масло валерианы	0,007-0,008,
эфирное масло аниса	0,004-0,006,
эфирное масло аниса	0,005-0,015,
эфирное масло грейпфрута	0,005-0,015,
экстракт нима	0,040-0,070,

35

экстракт цветков лотоса 0,0007-0,0017.

40

Были оценены психофизиологические эффекты компонентов с точки зрения влияния на биоэлектрическую активность головного мозга, а также его микроциркуляторное сосудистое русло.

45

Антистрессовый фитокомплекс эфирных масел и экстрактов. Исследуемая фитокомпозиция базируется на эфирных маслах мяты, валерианы, аниса, грейпфрута, а также экстрактах нима и лотоса, зарекомендовавших себя в качестве биорегуляторов. Выбор данных компонентов обусловлен богатым содержанием в них биологически активных веществ, а также данными об их нейрофизиологической активности. При этом под эфирными маслами мяты, валерианы, аниса, грейпфрута, а также экстрактами нима и лотоса может пониматься сырье, содержащее соответствующие активные компоненты, а также примеси/сопутствующие продукты,

которые могли образоваться в процессе производства целевого сырья.

Состав и общая характеристика нейрофармакологическая активности компонентов фитокомплекса.

Эфирное масло мелиссы. Для препаратов мелиссы лекарственной описан широкий спектр терапевтического действия, обусловленный содержанием различных биологически активных веществ (Šwider et al. 2019).

Установлено, что эфирное масло мелиссы (0.05-0.4% в зависимости от географических и климатических факторов) содержит:

- монотерпеновые альдегиды, главным образом, гераниаль (цитраль a), нераль (цитраль b) и цитронеллаль;
- флавоноиды, включая гликозиды лютеолина, кверцетина, апигенина, кемпферола;
- монотерпеновые гликозиды;
- тритерпены, включая урсоловую и олеановую кислоты (European Scientific Cooperative on Phytotherapy 2013).

Фармакологические эффекты мелиссы на центральную нервную систему определяются ее анксиолитическими и антидепрессантными свойствами. Она способствует снижению уровня тревожности, нормализации сна, предотвращает расстройства желудочно-кишечного тракта психогенного генеза, обладает седативным действием (Šwider et al. 2019).

Эфирное масло валерианы. В состав валерианы входит более 150 биологически активных веществ, которые можно разделить на несколько групп:

- бициклические монотерпены (валепотриаты - вальтрат и дигидровальтрат),
- летучие масла (валеранон, валеренал, валереновая кислота),
- сесквитерпены,
- лигнаны,
- алкалоиды,
- аминокислоты (ГАМК (GABA) - гамма-аминомасляная кислота, тирозин, аргинин, глутамин).

Состав эфирного масла валерианы (0.3-2.1%) может сильно варьировать в зависимости от географического происхождения. Выделяют следующие его компоненты: борнилацетат, миртенил-изовалерианат и -ацетат, камфен, миртенол, борнеол, валерианол, валеранон, α -кессилацетат, β -эвдесмол, валеренал, тамарисцен и пасифигоргианы (Wichtl 2004; Committee on Herbal Medicinal Products 2016).

Препараты валерианы известны своим действием на ЦНС. Они имеют длительную историю медицинского применения для мягкой терапии легких форм неврозов, нарушений сна неорганического происхождения, купирования симптомов стресса.

В исследованиях седативного действия валерианы показано ее положительное влияние на быстроту засыпания и характеристики различных фаз сна (Schulz et al. 1994, 1998).

При изучении эффектов валерианы в стрессовых ситуациях выявлено снижение субъективных и объективных маркеров стресса, сохранение значений артериального давления и частоты сердечных сокращений на исходном уровне без повышения при стрессе (Cropley et al. 2002).

В случаях психологического давления «средней силы» препараты валерианы рассматриваются в качестве альтернативы таким лекарственным средствам, как бензодиазепины, производные барбитуровой кислоты.

Валериана снижает рефлекторную возбудимость в центральных отделах нервной системы, усиливая тормозные процессы в нейронах корковых и подкорковых структур

головного мозга; не вызывает супрессии ЦНС; обладает антиневротическим, противоастеническим и общеукрепляющим эффектами (Рачин С.А. and Рачин А.П. 2016).

5 Эфирное масло мяты. Эфирное масло мяты содержит свыше 26 компонентов, главным образом, оксигенированные монотерпены. Доминирующими соединениями масла являются ментон (13.9-39.7%), ментол (2.6-62.2%), изоментон (7.0-16.5%), пулегон (1.9-13.4%) и изоментил ацетат (1.3-10.2%) (Олейников Д.Н. and Дударева Л.В. 2011; Hsouna et al. 2019; Lizarraga-Valderrama 2020).

10 Фармакологический эффект мяты на ЦНС связан с ее седативным действием. Препараты мяты используют при неврозах, бессоннице и повышенной возбудимости (Супрун Э.В. et al. 2013). Эфирное масло мяты перечной способствует устранению нервного напряжения, оказывает общетонизирующее, антистрессовое, а также антидепрессивное действие.

15 В доклиническом исследовании было показано, что введение лабораторным животным извлечения из листьев *M. piperita* в течение 5 недель снижает уровень беспокойства, нивелирует влияние стресса на уровень кортикостерона в плазме и метаболизм серотонина и допамина в мозге (Parveen T. et al. 2012).

20 Эфирное масло аниса. Эфирное масло (*Anisi Aetheroleum*), полученное при паровой дистилляции спелых плодов как *I. verum*, так и *P. anisum* (Council of Europe. European Pharmacopoeia. 4th ed. Strasbourg 2001), содержит трансанетол от 80% до 95% или более (отвечает за его характерный вкус и запах, а также за его лечебные свойства [DerMarderosian АН, Beutler JA. The review of natural products: the most complete source of natural product information. 2nd ed. St Louis: Facts and comparisons 2002; Ooi TL, Ying NC, Kilfi HI, Chako YM. Palm oil-based printing ink. Palm Oil Dev 1994; 15(1): 73-4.), затем идут
25 метиловый эфир хавикола (эстрагол), анизальдегид и цис-анетол [**Hänsel** R, Sticher O, Steinegger E. Pharmakognosie-Phytopharmazie. 6th ed. Berlin: Springer 1999].

30 Экспериментальные подтверждения фармакологических эффектов эфирного масла аниса на ЦНС - антидепрессивных, противотревожных, успокаивающих свойств - появились относительно недавно.

35 В частности, в исследовании 2017 года показана антидепрессивная и противотревожная активность эфирного масла аниса при легких и средних депрессиях у больных с синдромом раздраженного кишечника. Она оказалась статистически достоверно выше плацебо и сопоставима с эффективностью эталонного антидепрессанта эсциталопрама (Mosaffa-Jahromi et al. 2017a, b).

40 В других независимых исследованиях было показано, что порошок аниса эффективнее плацебо и сопоставим с эсциталопрамом по антидепрессивной и противотревожной активности при легких и средних послеродовых депрессиях у женщин, а также при легких и средних депрессиях у больных, страдающих функциональной диспепсией (Ghoshegir et al. 2015).

45 Антидепрессивная и противотревожная активность плодов аниса и его эфирного масла подтверждается также в экспериментах на животных (Gamberini et al. 2015; Shahamat Z. et al. 2016). На экспериментальной модели болезни Альцгеймера было выявлено, что эфирное масло аниса уменьшает проявления депрессии и тревоги у животных, а также улучшает память и способность ориентироваться в пространстве (Aydinetal. 2016).

Эфирное масло грейпфрута. Эфирное масло грейпфрута получают из кожуры плода методом холодного прессования. Основным компонентом масла является лимонен - 86-95%, другие соединения, относящиеся к монотерпеновым и сесквитерпеновым

углеводородам, жирным альдегидам, спиртам и терпеновым сложным эфирам, являются минорными и содержатся в микроколичествах (Gonzalez-Mas et al. 2019; Lizarraga-Valderrama 2020).

В ароматерапии масло грейпфрута рекомендуется как тонизирующее и антидепрессивное средство, однако исследования его нейрофизиологических эффектов практически отсутствуют. Анксиолитический эффект грейпфрута был подтвержден только в работе Hozumi et al., в рамках которой ингаляционное воздействие масла плода приводило к снижению абдоминального дискомфорта у пациентов с высоким уровнем тревожности, которые подвергались процедуре колоноскопии (Hozumi et al. 2017).

Экстракт нима. Ним имеет сложный химический состав, насчитывающий более 135 ингредиентов (Hossain et al. 2011; Alzohairy 2016; Tibebu et al. 2017; Islas et al. 2020). Основными компонентами являются горькие терпены лимонноиды - нимбин, нимбидин, нимбидол, гедунин, керцетин, соланин, мелиантриол, азадирахтин.

В числе других составляющих нима:

- флавоноиды - кемпферол, кверцетин, рутин, мирицетин;
- терпеноиды, изоазадириол, нимбоцинолид, гедунин, маргозинон и нимбонон;
- тетраортритерпеноиды - азадирактол, производные азадирадиола, нимолицинола;
- ряд полисахаридов (Islas et al. 2020).

Экстракт нима находит широкое применение в аюрведической медицине. Тем не менее, доказательства его нейрофизиологической активности ограничены данными доклинических исследований. В многочисленных экспериментах на крысах была показана нейропротективная, анксиолитическая, седативная, антистрессовая активность *A. indica* (Sen et al. 1992; Jaiswal et al. 1994; Yanpallewar et al. 2003, 2005; Maiti et al. 2013; Moneim 2014).

Экстракт лотоса. Согласно данным фитохимического анализа, лотос богат алкалоидами (Mehta et al. 2013; Paudel and Panth 2015; Ye et al. 2018).

В нефенольной фракции экстракта листьев выявлено наличие нуциферина, ромерина, анонаина, пронуциферина, N-норнуциферина (Luo et al. 2005).

Среди других обнаруженных биологически активных веществ:

- бензодиазепиновые алкалоиды коклаурин, норкоклаурин;
- многочисленные флавоноиды - армепавин, N-метилизококлаурин, кверцетин, лейкоантоцианидин, кверцетин-3-O- α -арабинопиранозил- β -галактопиранозид, кверцетин-3-O- β -D-глюкуронид, рутин, катехин, гиперозид, изокверцетин, астрагалин;
- дигидроремерин, дигидронуциферин, дигидроаноанин, N-метилизококлаурин, аноанин, пронуциферин, N-норнуциферин, O-норнуциферин, нуциферин, ремерии, ромерин, армепавин, лиензинин, изолиензинин, неферин, азимилобин, лиринидин (Mehta et al. 2013; Paudel and Panth 2015; Ye et al. 2018).

Различные аспекты воздействия лотоса на ЦНС связывают с активностью алкалоидов, включая алкалоиды апорфин- и бензилизохинолинового ряда (Yan et al. 2015). Для данных соединений показано седативное, антидепрессивное, нейропротективное действие.

Несмотря на то, что лотос традиционно применяется в медицине стран Азии, экспериментальные данные о его нейрофизиологических эффектах ограничены, главным образом, доклиническими исследованиями свойств экстрактов либо выделенных биологически активных веществ, действующих изолированно. Так, показано, что выделенный из лотоса нелумбинин, оказывает антидепрессивное действие на крыс в состоянии хронического умеренного стресса (Kang et al. 2005).

Алкалоид неферин из зародышей лотоса приводит к значительному улучшению

когнитивных процессов у грызунов при нарушениях, вызываемых скополамин-индуцированной амнезией (Jung et al. 2010). Согласно данным, Yang et al., экстракт корневищ лотоса улучшает функции памяти и нейрогенеза в зубчатой извилине (Yang et al. 2008). Sugimoto et al. показали, что антидепрессивные эффекты неферина в экспериментах на мышах аналогичны таковым для типичного антидепрессанта имипрамина (Sugimoto et al. 2010). Также установлено, что успокоительное действие неферина схоже с эффектом диазепама.

В серии других работ на грызунах было установлено, что биологически активные вещества лотоса оказывают выраженное влияние на эмоциональную активность, уровень тревожности, проявляют анксиолитическое, антидепрессивное, усиливающее ориентировочно-исследовательское поведение действие. Эффекты, степень и направленность воздействия зависят от длительности введения, типа экстракта и проявляются дозозависимо (Yan et al. 2015; Ломтева Н.А. 2016; Ye et al. 2018).

Влияние компонентов фитокомплекса на биоэлектрическую активность мозга. Электроэнцефалография (ЭЭГ) выступает эффективным инструментом изучения состояния и деятельности центральной нервной системы (ЦНС). Данный неинвазивный метод чувствителен и позволяет детектировать изменения активности ЦНС, индуцируемые различными биорегуляторами, в частности эфирными маслами и растительными экстрактами (Schulz et al. 1998). Ниже обобщены экспериментальные данные о влиянии компонентов фитокомплекса на биоэлектрическую активность мозга, согласно данным ЭЭГ.

Эфирное масло мелиссы. Применение растительного препарата, содержащего в качестве одного из активных компонентов мелиссу, приводит к изменению структуры спектральной мощности ритмов мозга.

Паттерн биоэлектрической активности регистрировали в точках «интереса»: в отведениях Cz (электроды, расположенные по средней линии), P3 (теменной электрод), T3 и T5 (височные электроды).

В ходе работы увеличивали фиксировали для альфа1-, альфа2- и бета1-ритмов. Причем более выраженный эффект наблюдался после повторного применения препарата.

Альфа-ритм интерпретируется как ритм покоя, релаксации. Однако в диапазоне альфа-ритма выделены функционально различные ритмические компоненты.

Низкочастотный субдиапазон альфа 1 находится в обратной зависимости от уровня внимания. Увеличение его активности, зафиксированное в работе, свидетельствовало о расслабленном психофизиологическом состоянии испытуемых после приема растительного препарата, содержащего мелиссу.

Более высокочастотный субдиапазон альфа2 связан с процессами памяти и семантической обработкой информации. Повышение его частоты под воздействием растительного препарата свидетельствовало об ослаблении данных активностей.

Особенностью бета-ритмов является их чувствительность к ГАМК-агонистам (агонистам рецепторов гамма-аминомасляной кислоты). Мощность бета-активности увеличивается после приема барбитуратов, некоторых небарбитуратных успокоительных средств и легких транквилизаторов. Показано, что повышение бета1-активности коррелирует с анксиолитическими эффектами препаратов. Соответственно, зафиксированный в работе рост активности бета 1-ритма указывал на снижение уровня тревоги и расслабляющее действие препарата, содержащего в качестве одного из активных компонентов мелиссу лекарственную.

При этом анализируемые изменения дельта-ритма, связанного с низким уровнем активации и восстановительными процессами (например, во время сна), не носили

статистически значимого характера относительно группы плацебо-контроля.

Для тета-ритма, появляющегося при изменении состояния человека, в фазе быстрого сна, повышение фиксировали только при регистрации сигнала с закрытыми глазами.

5 Таким образом, согласно результатам исследования, растительный препарат, содержащий в качестве одного из активных компонентов Melissa лекарственную, приводит к время- и дозозависимому изменению спектральной мощности коркового ритма в височной и теменной долях головного мозга, проявлял седативное действие.

10 Исследовалось влияние непосредственно Melissa на биоэлектрическую активность мозга. Активность регистрировали в отведениях Fz-Cz (лобное-центральное по саггитальной линии) и Oz-T6 (затылочное по средней линии - задневисочное).

В качестве референтного препарата использовали diazepam, лекарственное средство группы бензодиазепинов с подтвержденным седативным, снотворным, противотревожным действием.

15 Отмечено, что общий характер изменений биоэлектрической активности мозга, индуцируемых как diazepamом, так и Melissa, имел существенные отличия от плацебо-контроля. Для препарата Melissa по истечении 120 минут после применения у испытуемых наблюдали повышение биоэлектрической активности головного мозга, записанной в покое. В данной временной точке в затылочно-височной области фиксировали максимальное увеличение активности медленных альфа 1-, дельта-, тета- 20 ритмов. В лобно-центральной отведении повышение спектральной мощности регистрировали для тета- и бета-ритмов. По прошествии 180 минут мощность диапазона дельта-альфа, частота данных ритмов возвращались к базовым значениям. В то же время в данной точке активность бета-ритмов в отведении Fz-Cz была ниже базовых значений. Последние изменения сопровождались снижением общей мощности 25 биопотенциалов Fz-Cz, регистрируемых в состоянии покоя.

Для анксиолитика diazepam также фиксировали изменение паттерна биоэлектрической активности. Препарат индуцировал повышение активности бета-ритмов через 120 минут после введения, в то время как для альфа1-, альфа2-, тета-, дельта-ритмов отмечалось снижение.

30 Таким образом, Melissa, аналогично diazepamу, приводила к повышению активности бета-ритмов, однако это изменение было менее выраженным и более кратковременным.

Представленные данные имеют хорошее согласование: как для комбинированного, так и монопрепарата Melissa изменение структуры спектральной мощности ритмов мозга было связано с повышением альфа1-, бета-ритмов.

35 В ходе электрофизиологических исследований также установлено, что мишенью действия соединений эфирного масла Melissa является лимбическая система, которая играет основную роль в формировании эмоций, экранирует большие полушария от весьма сильных раздражителей, идущих из периферии.

40 Выявленные эффекты подтверждают стресслимитирующее, адаптогенное действие Melissa, возможность применения данного биорегулятора для коррекции психоэмоциональных состояний.

Эфирное масло валерианы. Изучение эффектов валерианы на биоэлектрическую активность мозга проводилось. Седативное действие растения оценивали в сравнении с анксиолитическим препаратом diazepamом.

45 Для валерианы фиксировали увеличение абсолютной спектральной мощности тета-ритма через 120 минут после применения в отведениях Fz-Cz и Oz-T6. В меньшей степени повышение активности отмечалось для дельта- и альфа1- ритмов. Мощность бета-ритмов снижалась.

Во временной точке 180 минут после введения, а также 40 минут после приема кофеина (кофеин принимался испытуемыми между анализируемыми точками 120 и 180 минут для изучения компенсаторного действия препарата) для валерианы наблюдалось снижение абсолютной мощности тета-ритма в обоих отведениях, а также дополнительное

5 снижение активности бета-ритма.

Эффекты валерианы имели воспроизводимый характер: аналогичный паттерн изменений биоэлектрической активности мозга был зафиксирован в повторной серии опытов. Отмечено, что профили ЭЭГ-изменений, индуцируемых приемом валерианы и плацебо, были во многом схожи: в обеих группах наблюдалось повышение дельта-,

10 тета-, альфа1-ритмов по истечении 120 минут после применения, снижение бета-ритма в точке 180 минут. В то же время характерной особенностью воздействия диазепама было повышение активности бета-ритма.

Авторами отмечается, что на основании принципиально разного паттерна ЭЭГ-можно дифференцировать индуцируемые валерианой и диазепамом ЦНС-изменения,

15 однако некорректно делать вывод о степени проявлений седативных/анксиолитических эффектов. Так, при оценке тревожного напряжения по визуальной аналоговой шкале (VAS) седативный эффект валерианы был сопоставим с диазепамом, аналогичного действия для плацебо не отмечалось.

При начальных проявлениях церебрального атеросклероза применение валерианы

20 приводит к позитивным изменениям в эмоционально-мнестической сфере -повышению концентрации внимания, уменьшению тревожности, сопровождающееся с гармонизацией структуры биоэлектрической активности головного мозга. В ходе ЭЭГ под действием валерианы регистрировали повышение частоты и мощности альфа-ритма в центральной, затылочной областях правого полушария и в левом полушарии в лобной, височной,

25 затылочной областях. В диапазоне тета-ритма наблюдали снижение мощности в лобной и височной области двух полушарий.

Валериана не только влияет на спектральную мощность ритмов, но также воздействует на функциональные связи коры головного мозга, что опосредовано ее

30 анксиолитическими эффектами. Работа проводилась на 64 добровольцах в состоянии психологического стресса. Изменения биоэлектрической активности мозга, индуцируемые 4-недельным приемом валерианы, регистрировали ЭЭГ.

Концепция исследования базировалась на следующих положениях:

- ЭЭГ-ритмы определяют сетевую нейрональную активность,

35 - многократная регистрация ЭЭГ в состоянии покоя в течение периода наблюдения позволяет зафиксировать изменения психологического статуса,

- когерентный анализ характеристик ЭЭГ определяет динамическую интеграцию и функциональные взаимосвязи в головном мозге, является чувствительным способом

оценки психологического состояния;

40 - информативным является изучение когерентности альфа- и тета-ритмов, поскольку их активность связана соответственно со снижением уровня тревожности и эмоциональным возбуждением.

В работе было показано, что 4-недельный прием препарата валерианы существенно улучшает психологическое состояние добровольцев аналогично плацебо. При отсутствии

45 существенных отличий между группами по психиатрическим оценочным шкалам, что могло быть связано с низкой тестируемой дозой, валериана вызывала достоверные нейрофизиологические изменения в сравнении с контролем: повышение когерентности в альфа- и снижение в тета-диапазоне.

Повышение когерентности в альфа-диапазоне в фронтальных областях, индуцируемое

валерианой, коррелирует с ее анксиолитическими эффектами. Фронтальная ЭЭГ-когерентность имеют обратную корреляцию с когнитивной и соматической тревогой.

Полагают, что альфа-колебательная активность приводит к снижению психоэмоционального напряжения и расслаблению. Чем выше когерентность альфа-ритмов, тем более выраженной является синхронизация и тем более согласованной является активность между различными корковыми областями головного мозга.

Выводы согласуются с ранее полученными результатами, указывающими, что повышение фронтальной когерентности положительно связано с нейрофизиологической интеграцией, когнитивными процессами и процессами обработки информации. В то же время ослабление когерентности фиксируется при депрессии, процессах старения.

Обратный эффект валерианы был выявлен для тета-диапазона. При этом снижение когерентности тета-ритма было наиболее значимо в медиальных отделах лобных долей. Известно, что источником фронтальных тета-ритмов является передняя поясная извилина, участвующая в когнитивных процессах, регулировании эмоционального состояния беспокойства, релаксации.

Исходя из ранее представленных данных, повышение активности тета-ритма является индикатором состояния депрессии, посттравматического стресса. Повышение когерентности тета-ритма обусловлено концентрацией внимания на негативных мыслях либо эмоциях.

Резюмируя, индуцируемое валерианой повышение когерентности альфа-ритмов способствует улучшению функциональных связей коры головного мозга, снижению тревожности, коррекции психоэмоционального дисбаланса. Снижение когерентности тета-ритма под действием валерианы является еще одним аспектом ее нейрофизиологической активности, связанным с регулированием обработки эмоциональной информации.

Эфирное масло мяты. Согласно данным электроэнцефалографических исследований, эфирное масло мяты повышает активность альфа-ритма в задних отделах головного мозга, способствуя снижению субъективного ощущения беспокойства у здоровых добровольцев. Для эфирного масла мяты было выявлено достоверное снижение тета-ритма, наиболее значимое в центральных областях.

Установлено влияние ингаляционного воздействия мяты на снижение магнитуды бета-ритма. Вдыхание масла мяты индуцирует межполушарную асимметрию спектральной мощности тета-ритмов, с более выраженным сдвигом коркового ритма в правом полушарии мозга. Изменения паттерна ЭЭГ затрагивали в большей степени лобно-височно-теменную область. Известно, что височная и лобная области связаны с процессами обоняния. Таким образом, регистрируемые ЭЭГ изменения в данных областях были связаны с обработкой обонятельными структурами поступивших ольфакторных стимулов, в частности аромата летучих соединений эфирных масел.

Асимметрия была выявлена также для альфа-ритма с его доминированием в левом полушарии. Асимметрию спектральной мощности альфа-ритма объясняли восприятием добровольцами запаха мяты как приятного, что приводило к активации левого полушария мозга.

Эфирное масло аниса. Релевантные экспериментальные данные о влиянии эфирного масла аниса на биоэлектрическую активность мозга человека ограничены.

Употребление неразведенного масла аниса 12-летними подростками, согласно данным компьютерной томографии и ЭЭГ, не вызывало каких-либо изменений/отклонений.

Исследованы одорант-зависимые изменения ЭЭГ, индуцируемые рядом эфирных масел, включая масло аниса. В работе фиксировали уменьшение мощности колебаний

тета-диапазона ЭЭГ (тета2), что может служить индикатором снижения эмоционального тонуса, некоторым ослаблением концентрации внимания, успокоением.

В то же время отмечено возрастание спектральной мощности тета1-диапазона во фронтальных зонах, что сопровождалось повышением уровня пространственной синхронизации в этих же областях. Учитывая тот факт, что передние области коры считаются существенной частью структурного субстрата механизмов селективного внимания и памяти, предположительно, возрастание доли колебаний тета1-диапазона в суммарной ЭЭГ было вызвано активацией указанных механизмов.

Действие анализируемых ольфакторных раздражителей приводило к уменьшению мощности альфа1- и альфа2-субдиапазонов ЭЭГ во всех отведениях. Подобная альфа-десинхронизация, по-видимому, является выражением неспецифической активации неокортекса, связанной с сенсорной стимуляцией. Некоторые авторы связывают уменьшение мощности низкочастотного альфа-ритма с активацией механизмов внимания.

В то же время динамика мощности высокочастотной составляющей альфа-ритма оказалась обратной. Модуляция альфа3-диапазона оказалась более сходной с таковой бета-ритма ЭЭГ, чем остальных поддиапазонов альфа-ритма. Считается, что усиление высокочастотных колебаний в составе ЭЭГ связано с активацией когнитивных механизмов.

Правая затылочная область занимала второе место по интенсивности прироста когерентности после левой теменной области. Участие затылочных областей в обработке обонятельной информации было показано и в томографических исследованиях. Полагают, что это может являться отражением формирования мысленных зрительных образов, связанных с действием одорантов.

В работе было также выявлено увеличение уровня пространственной синхронизации колебаний высокочастотной области ЭЭГ во многих парах отведений с участием всех исследуемых областей неокортекса.

Таким образом, при восприятии ольфакторных раздражителей, включая эфирное масло аниса, для низкочастотных компонентов ЭЭГ (6-10 Гц) наблюдалось снижение спектральной плотности, что свидетельствовало о реакции неспецифической ЭЭГ-активации, обусловленной сенсорной стимуляцией.

Увеличение спектральной мощности наблюдалось для относительно высокочастотных составляющих ЭЭГ (11-25 Гц), наиболее выраженное в затылочных областях неокортекса. Выявленное увеличение когерентности колебаний ЭЭГ было наиболее интенсивным в бета2-диапазоне (20-25 Гц). Изменения были максимальными в левой височно-теменной области, что расценивается как свидетельство особой роли этих участков коры в процессах взаимодействия неокортикального представительства обонятельного анализатора с соответствующими структурами других анализаторных систем.

Эфирное масло грейпфрута. Исследовалось влияние масла грейпфрута на биоэлектрическую активность мозга в стрессовых условиях. Было показано, что ароматерапия с использованием грейпфрутового масла приводит к достоверному повышению активности альфа- (8-10 Hz) и тета-ритмов в затылочной области. Грейпфрут способствует стабилизации корковой активности, проявления деактивации которой наблюдаются в состоянии стресса.

Установлено, что запах грейпфрута индуцирует рост бета-активности в лобной области левого полушария, что сопровождается также повышением оксигенации данной зоны и активации микроциркуляторного русла. Вывод об активирующем влиянии

грейпфрута на головной мозг подтверждался повышением эффективности решения задач испытуемыми - снижением количества ошибочных ответов, повышением внимания.

5 Экстракт нима. Клинических исследований влияния экстракта нима на биоэлектрическую активность мозга не проводилось. Известно описание случаев характерных ЭЭГ-изменений при энцефалопатии, вызванной экстрактом нима. Эффект зафиксирован только для детей при пероральном употреблении.

10 Влияние на электроэнцефалографические показатели изучено для кверцетина и рутина, одних из наиболее важных активных соединений экстракта *A. indica*. Для кверцетина в клинических исследованиях показана способность улучшать показатели биоэлектрической активности мозга в альфа-, тета-, дельта-диапазонах.

15 В исследовании антидепрессивных свойств рутина и кверцетина на крысах было установлено, что оба флавоноида имеют сходный паттерн ЭЭГ-изменений: дозозависимо снижают частоту альфа2-, бета1-ритмов во всех областях мозга. Индуцируемые флавоноидами изменения биоэлектрической активности мозга были сходны с таковыми для известного антидепрессанта моклобемида.

Экстракт лотоса. Согласно литературным данным, запах лотоса, оцениваемый испытуемыми как приятный, способен повышать активность гамма-, бета-, альфа-ритмов головного мозга при регистрации сигнала с открытыми глазами.

20 Для тета-, бета- и гамма-ритмов рост активности фиксировался в центральной, теменной, затылочной областях.

Показана фронтальная асимметрия спектральной мощности, связанная с эмоциональным восприятием. Активация левой фронтальной области была опосредована генерацией положительных эмоций. Индивидуальное восприятие стимула может приводить к значительному варьированию паттерна ЭЭГ.

25 На основании недавних доклинических ЭЭГ-исследований экстракта лотоса подтверждено его седативное действие: испытуемый препарат приводил к увеличению продолжительности сна и повышению его качества на различных моделях у крыс.

30 Резюмируя, для всех компонентов фитоконцентрации/их выделенных ингредиентов имеются экспериментальные доказательства о влиянии на биоэлектрическую активность мозга, в частности на спектральную мощность в различных зонах, когерентность колебаний. При этом, согласно совокупным результатам клинических и доклинических исследований, каждый биорегулятор имеет характерный паттерн ЭЭГ-изменений, а, в совокупности, позволяет достичь заявляемого эффекта.

35 Молекулярные основы нейрофизиологических эффектов фитоконцентрации. Влияние на церебральную гемодинамику. ЭЭГ - удобный метод контроля функционального состояния головного мозга. Тем не менее, отмечается, что при анализе данных ЭЭГ-исследования большинство значимых феноменов могут иметь асинхронный, случайный и псевдохаотический вариант представленности в записи. Интерпретация ЭЭГ может быть осложнена внутри-, межиндивидуальными вариациями, артефактными воздействиями.

45 Принимая во внимание данный факт, а также то, что изменения электрической активности мозга, вызванные биорегуляторами, опосредованы биохимическими процессами, в качестве доказательной базы для подтверждения нейрофизиологической активности компонентов фитоконцентрации ниже приводятся данные о молекулярных основах их воздействия.

Эфирное масло мелиссы. Сложный биохимический механизм воздействия мелиссы на ЦНС связывают с рядом процессов:

- угнетением ацетилхолинэстеразы в ЦНС и повышением содержания ацетилхолина;

- снижением активности никотиновых и мускариновых рецепторов в коре больших полушарий головного мозга;
- взаимодействием с ГАМК-рецепторами.

5 Так, в доклинических исследованиях было показано, что Melissa, воздействуя на серотонинергические системы мозга животных и повышая содержание серотонина в ЦНС, сравнима по эффекту с эталонным антидепрессантом флуоксетином.

Дополнительно в экстракте обнаружены компоненты Melissa, блокирующие ГАМК-трансаминазу и повышающие содержание ГАМК в ЦНС.

10 Аффинность к ГАМК-рецепторам была показана для эфирного масла Melissa *in vitro*. Согласно данным электрофизиологических исследований, взаимодействие Melissa с ГАМК-рецепторами приводит к снижению нейрональной активности, анксиолитическому эффекту.

15 Эфирное масло Valeriana. Механизм действия Valeriana, как и бензодиазепинов, класса психоактивных веществ, известных снотворным, седативным, анксиолитическим эффектами, связан с воздействием на ГАМК-ергическую систему. При этом бензодиазепины связываются с γ -субъединицей рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМКА-рецепторов), а Valeriana - с β -субъединицей, приводя, таким образом, к усилению транспорта ионов хлора, гиперполяризации и торможению зон. Выступая аллостерическим модулятором ГАМК-рецепторов, Valeriana оказывает

20 анксиолитический эффект.

Седативное действие Valeriana связывают также с подавлением ее компонентами фермент-индуцированного распада ГАМК. Было показано, что гидроксипинорезинол, входящий в состав препаратов Valeriana, способен связываться с бензодиазепиновыми рецепторами.

25 Имеются данные, что при потенцировании ГАМК-ергической системы индуцируется синхронизация корковых биопотенциалов мозга с его таламическими структурами, наблюдается оптимизация таламокортикальных взаимодействий. Эти процессы сопровождаются повышением когерентности фронтальных альфа-колебаний.

30 Таким образом, совокупные результаты подтверждают выявленный нейрофизиологический эффект Valeriana - повышение когерентности альфа-ритмов головного мозга - на биохимическом уровне.

Другой базовый механизм действия Valeriana основан на серотонинергической активности. Валериановая кислота, препараты Valeriana выступают частичными агонистами серотониновых 5-HT_{5A}-рецепторов, что оказывает эффект на циркадные

35 ритмы и уровень тревоги.

Эфирное масло мяты. Была предпринята попытка установить биохимические аспекты ее фармакологических эффектов на ЦНС была предпринята. В серии *in vitro* и *in vivo* экспериментов было установлено, что влияние эфирного масла мяты опосредовано:

- воздействием на холинергические системы: мята является ингибитором
- 40 ацетилхолинэстеразы. Ингибирование распада ацетилхолина в головном мозге приводит к повышению уровня медиатора и улучшению мнестических процессов, когнитивных функций, что используется для лечения как альцгеймеровской деменции, так и сосудистых когнитивных нарушений;- способностью взаимодействовать с ГАМК/никотиновыми рецепторами.

45 Воздействие мяты на ГАМК-ергическую систему подтверждается ранее полученными данными для *Mentha piperita*, а также других представителей рода *Mentha*. Способность связываться с никотиновыми рецепторами ранее не исследовалась для препаратов мяты, однако, подобная активность была выявлена для ментола, одного из основных

компонентов эфирного масла мяты.

В исследовании на здоровых добровольцах в рамках работы было установлено, что однократный прием масла мяты приводит к стимулированию когнитивных процессов: повышает эффективность решения сложных задач и умственную работоспособность, снижает уровень умственного утомления

Исходя из того, что мята выступает модулятором ГАМК-рецепторов, для нее можно было бы предположить анксиолитический эффект, а также потенциальное снижение когнитивных функций. Однако, в сравнении, к примеру, с валерианой, для мяты показан принципиально иной характер действия на организм.

Полагают, что выявленное в работе успешное решение сложных задач, требующее высокой концентрации внимания, связано с холинергической апрегуляцией. По мнению авторов, одним из вероятных объяснений, может являться синергетическое воздействие компонентов масла мяты. При этом ментол, регулируя активность никотиновых рецепторов, играет не определяющую роль, а дополняет действие других терпенов.

Таким образом, достигается определенный баланс между даун-регуляцией никотиновых рецепторов, опосредованной ментолом, и ингибированием ацетилхолинэстеразы другими компонентами масла. Повышение уровня ацетилхолина в результате приводит к улучшению когнитивных функций.

Исходя из данных доклинических исследований, в которых было показано, что 5-недельное введение лабораторным животным *M. pringata* нивелирует влияние стресса на уровень кортикостерона в плазме, метаболизм серотонина и допамина в мозге, предполагают, что антистрессовый эффект препаратов мяты опосредован влиянием ее компонентов на уровень серотонина и допамина в мозге.

Эфирное масло аниса. Нейропротективные свойства масла аниса были установлены в исследованиях на крысах. Полагают, что биохимические основы его нейропротекции при окислительном стрессе опосредованы модулированием активности глутаматных NMDA рецепторов, синаптической пластичности гиппокампа.

В доклинических исследованиях показано, что масло аниса может активировать GABA_A рецепторы. Так, в опытах на мышах установлено, что воздействие аниса на опиодные рецепторы опосредовано активацией GABA_A рецепторов. Для масла аниса было выявлено повышение активности Na⁺/K⁺ АТФазы. При этом известно, что натрий-калиевый насос играет важную роль в регулировании возбудимости нейронов. Были подтверждены для основного компонента эфирного масла аниса - анетола. Отмечается также, что анетол является субстратом для синтеза пентобарбитала, используемого в медицине в качестве снотворного, противосудорожного средства, а также амфетамина. Одним из эффектов пентобарбитала является снижение уровня церебрального метаболизма.

В экспериментах на мышах было показано, что транс-анетол проявляет выраженную антидепрессантную активность, сравнимую с эффектом эталонного антидепрессанта флуоксетина. На биохимическом уровне анетол приводил к снижению уровня кортикостерона у животных в состоянии стресса, ингибировал моноаминоксидазу-А (МАО-А) мозга, проявлял выраженную антиоксидантную активность.

Известно, что ингибиторы МАО, блокируя разрушение моноаминов моноаминоксидазой, повышают содержание одного или нескольких медиаторных моноаминов (норэпинефрина, серотонина, дофамина и др.) в синаптической щели и усиливают моноаминергическую (опосредуемую моноаминами) передачу нервных импульсов. По этой причине в медицинских целях данные вещества используются в качестве антидепрессантов. Ингибирование МАО обеспечивает защиту от

окислительного стресса.

Наряду с дисфункцией моноаминовых нейромедиаторных систем мощным биологическим коррелятом депрессии является гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН-оси).

5 У грызунов гиперактивация ГГН-оси приводит к повышению уровня кортикостерона. Применение антидепрессантов снижает гиперактивацию ГГН-оси, как следствие, уровень кортикостерона. Согласно экспериментальным данным, для анетола снижение уровня кортикостерона наблюдалось только для животных в состоянии стресса в условиях гиперактивации ГГН-оси. Для мышей, не подвергавшихся стрессу значимого влияния анетола на уровень кортикостерона обнаружено не было.

10 Помимо антидепрессантного действия для анетола установлена антиноцицептивная активность. Считается, что болеутоляющий эффект антидепрессантов возникает вследствие торможения обратного захвата моноаминов в ЦНС.

15 Таким образом, эфирное масло аниса и его основной компонент - анетол - характеризуются нейропротективной и антидепрессантной активностью, реализуемой через систему биохимических механизмов.

Эфирное масло грейпфрута. Молекулярные механизмы воздействия эфирного масла грейпфрута на головной мозг не установлены. Тем не менее, для основного компонента масла - лимонена, для которого выявлены анксиолитические, антиноцицептивные свойства, показан регулирующий эффект на уровень допамина, ГАМК, активирующее действие на GABA В-рецепторы.

20 Совокупные экспериментальные данные свидетельствуют о воздействии лимонена на ГАМК-ергическую, серотонинергическую системы мозга, дофаминергическую нейрональную активность. Для флавоноида грейпфрута нарингина в доклинических исследованиях показана нейропротективная, антиоксидантная активность.

25 Психостимулирующие, тонизирующие, энергизирующие свойства выявлены для эфедриноподобного алкалоида синефрина и близкого к нему по строению и действию неосинефрина. Эти два соединения в высоком содержании обнаруживаются в грейпфруте. Они, подобно эфедрину, ингибируют обратный захват катехоламинов, слабо угнетают активность моноаминоксидазы типов А и В, а также оказывают прямое стимулирующее действие на альфа- и бета-адренорецепторы.

30 Экстракт нима. Механизмы нейрофизиологической активности препаратов нима связывают в его высокой антиокислительной активностью, воздействием на холинергические системы - *A. indica* является ингибитором ацетилхолинэстеразы. Анксиолитическое действие нима объясняется влиянием на обмен серотонина.

35 На модели *Danio rerio* было показано, что экстракт нима снижает уровень беспокойства хронического и острого характера, проявляет анксиолитическое и седативное действие посредством высокой антиоксидантной активности, воздействием как на серотонинергическую - рецепторы 5-HT₁/5-HT₂C, 5-HT₃, так и на ГАМК-ергическую системы.

40 Для флавоноидов экстракта нима - рутина и кверцетина - выявлено ингибирование моноаминоксидазы.

45 Экстракт лотоса. Несмотря на ограниченность клинических данных, подтверждающих нейрофизиологические эффекты экстракта лотоса, молекулярные основы нейровоздействия его компонентов к настоящему времени описаны во многих работах.

Согласно обобщенным результатам, психотропные эффекты лотоса являются комплексными и реализуются через ГАМК-ергические, дофаминергические и серотонинергические нейротрансмиттерные системы. Так, центральные эффекты

алкалоида лотоса - неферина - связаны с серотонинергической системой. Неферин влияет на обмен серотонина, серотониновую трансмиссию в мозге за счет повышения плотности 5-НТ1А рецепторов, проявляя таким образом антидепрессивные свойства. Для компонентов лотоса показана активации циклического аденозинмонофосфата в гиппокампе и префронтальной коре.

На различных модельных системах (*Drosophila melanogaster*, крысы) выявлено, что экстракт лотоса воздействует на ГАМК-ергическую систему. При этом сами экстракты лотоса характеризуются высоким содержанием L-триптофана и тормозного нейромедиатора ГАМК.

Установлено, что экстракт лотоса способен обеспечивать одновременно апрегуляцию ГАМК- и серотониновых рецепторов. Суммарная фракция алкалоидов лотоса оказывает анксиолитический эффект, значительно повышая концентрации серотонина и допамина, таким образом, воздействуя на ГАМК- и допаминергическую системы.

Резюмируя, экстракт лотоса характеризуется множественными мишенями нейровоздействия, модулирует ГАМК-ергические, допаминергические, и серотонинергические нейротрансмиттерные системы.

С нейрофизиологическими процессами непосредственно связана церебральная гемодинамика. Чувствительность мозгового кровообращения к изменениям нейротрансмиттерных систем была подтверждена. Было показано, что вещества с известным воздействием на ГАМК-ергические, допаминергические и серотонинергические нейротрансмиттерные системы оказывают достоверный эффект на мозговое кровообращение. Интенсивность изменений коррелирует со степенью аффинности вещества к соответствующей рецепторной системе.

Положительные изменения зафиксированы для антагонистов серотонина, для агонистов характер взаимосвязи с изменениями мозгового кровообращения имел более сложный характер.

Агонисты и антагонисты дофамина улучшали кровоснабжение полосатого тела. Установлено также, что в регуляции тонуса мозговых сосудов важная роль принадлежит ГАМК-ергическим процессам. Обнаружена высокая чувствительность сосудов мозга к ГАМК и наличие в них одноименных рецепторов.

Участие ГАМК-ергической системы в регуляции мозгового кровообращения опосредовано как прямым воздействием на ГАМК-рецепторы сосудистой стенки, так и за счет центральных механизмов, связанных с антиадренергическими влияниями.

Таким образом, компоненты исследуемого фитокомплекса, для каждого из которых установлено воздействие на нейротрансмиттерные системы, являются потенциальными модуляторами церебральной гемодинамики.

Воздействие на церебральное кровообращение может обеспечиваться также путем аутогенной, метаболической регуляции.

Так, полагают, что вазоактивное действие валерианы в значительной степени обусловлено эндотелиальным механизмом. Коррекция нарушений мозгового кровотока под действием валерианы была показана в исследованиях на пациентах при начальных проявлениях церебрального атеросклероза. В рамках работы фиксировали увеличение линейной систолической скорости кровотока и снижение периферического сопротивления в сосудах каротидного и вертебробазиллярного бассейнов.

С улучшением церебральной гемодинамики, благодаря содержащимся в грейпфруте *Citrus paradisi* флавоноидам, опосредовано повышение когнитивной функции и памяти у мышей, получавших грейпфрутовый сок.

Повышение линейной скорости кровотока в каротидном и вертебробазиллярном

бассейнах выявлено для кверцетина, компонента экстрактов нима и лотоса, а также масла мелиссы.

Таким образом, комбинация эфирных масел мелиссы, валерианы, мяты, аниса, грейпфрута, экстракта нима и лотоса, согласно обобщенным данным, воздействует как на биоэлектрическую активность мозга, так и на церебральное кровообращение.

Механизм действия изучаемого фитокомплекса, содержащего, в отличие от синтетических агентов, большое количество биологически активных компонентов, характеризуется как поливалентный, в некоторых случаях - как потенцирующий.

Поскольку исследование сфокусировано на предупреждении, коррекции и устранении стрессов, изучаемая композиция позволяет прогнозировать воздействие на весь симптомокомплекс психовегетативных нарушений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Включенные в настоящее описание примеры не являются ограничивающими заявленное изобретение и приведены лишь с целью иллюстрации и подтверждения достижения ожидаемых технических результатов. Эти примеры являются одними из многих экспериментальных данных, полученных авторами изобретения, которые подтверждают эффективность средств, находящихся в пределах объема изобретения.

Было проведено исследование с целью установить влияние средства по уходу за полостью рта, содержащего комбинацию эфирных масел мелиссы, валерианы, мяты, аниса, грейпфрута, экстракта нима и лотоса на психофизиологическое состояние человека. Методы проведения исследования: анализ видеоэкологических и органолептических характеристик зубной пасты, психологическое и психофизиологическое тестирование с применением Устройства психофизиологического тестирования УПФТ-1/30 «Психофизиолог», электроэнцефалография с применением электронцефалографа-регистратора «Энцефалан-ЭЭГР-19/26». Основной гипотезой являлась следующая: «Регулярное применение зубной пасты, содержащей комбинацию эфирных масел мелиссы, валерианы, мяты, аниса, грейпфрута, экстракта нима и лотоса, может улучшать психофизиологические характеристики испытуемых».

Исследование проведено на базе лабораторий экологической медицины и экологической психологии кафедры судебной экологии с курсом экологии человека экологического факультета РУДН в период сентябрь-ноябрь 2018 г. В исследовании участвовали 30 человек, разделенных на основную (10 человек) и экспериментальную (20 человек) группы. На полной выборке (n=30) был проведен слепой эксперимент по выбору наиболее привлекательного дизайна упаковки и тюбика из 5 предложенных паст и оценки этого дизайна. Затем было проведено органолептическое тестирование цвета, запаха, вкуса и консистенции зубной пасты, содержащей комбинацию эфирных масел мелиссы, валерианы, мяты, аниса, грейпфрута, экстракта нима и лотоса. Для фиксации результатов были разработаны 3 оригинальных опросника.

Согласно результатам органолептического тестирования зубная паста с указанной комбинацией значительно отличалась от остальных 4 продуктов по количеству положительных оценок цвета, аромата, консистенции, вкуса и других характеристик. 50% испытуемых выбрали данную пасту как предпочтительную. Также большинством испытуемых были даны положительные оценки параметров зубной пасты при оценке непосредственно до и после однократной чистки зубов.

Психологическое и психофизиологическое тестирование было проведено с применением следующих тестов: «САН» - оперативная оценка самочувствия, активности и настроения; «АСС» - анкета самооценки состояния; «ШТС» - оценка уровня реактивной и личностной тревожности по шкале реактивной и личностной тревожности

Спилбергера-Ханина.

Для тестирования испытуемые были разделены на экспериментальную и контрольную группы. В экспериментальной группе трижды снимали показатели по шкалам САН, АСС и ШТС: до чистки зубов, после однократной чистки и после недельного
5 ежедневного использования (утром и вечером). В качестве контроля анализировали аналогичные показатели испытуемых, чистивших зубы чистой зубной щеткой, без применения пасты.

Результаты.

В целом в контрольной группе не было выявлено изменений психологических и
10 психофизиологических показателей после чистки зубов. В экспериментальной группе после 7-дневного применения исследуемой зубной пасты отмечалось снижение реактивной и личностной тревожности до низкого и оптимального уровней у 27% участников. Ухудшения состояния не выявлено ни у одного участника.

Было проведено психофизиологическое исследование методом энцефалографии до
15 и после применения зубной пасты, содержащей комбинацию эфирных масел Melissa, Valeriana, Mentha, Anisum, Citrus aurantium, экстракта Nymphaea и Lotus.

Анализ кривых электроэнцефалограмм позволяет выявить определенные ритмы. В зависимости от области отведения и функционального состояния человека можно наблюдать преобладание тех или иных ритмов. Так, например, в состоянии полного
20 покоя в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, а внешние раздражения, фиксирование внимания приводят в большинстве случаев к ослаблению альфа-ритма. Отчетливые изменения в ЭЭГ вызывают различные внешние раздражители. Можно наблюдать также связь изменений биоэлектрической активности головного мозга с психическими процессами (вниманием, привыканием, различными эмоциями, умственной работой)

25 Результаты.

У испытуемых экспериментальной группы (n=20) дважды проводили регистрацию ЭЭГ: до чистки и после 7 дней чистки зубов с применением исследуемой пасты. В качестве контроля анализировали показатели ЭЭГ у испытуемых до и после чистки
30 чистой зубной щеткой, без зубной пасты. Положительным эмоциям соответствуют следующие изменения: снижение альфа-ритма (положительное расслабленное состояние), повышение бета-ритма (состояние бодрости и активности), снижение тета-ритма у мужчин и повышение у женщин, в сочетании с улучшением бета-ритма говорит о значимом положительном повышении эмоционального состояния. Значимым и достоверным положительным изменением эмоционального фона считалось
35 симметричное (слева и справа) улучшение показателей 2-х и более ритмов в любом сочетании или улучшение показателей несимметричное 3-х и более ритмов.

В контрольной группе значимое повышение эмоционального фона наблюдалось у
40 20% испытуемых (n=2). В экспериментальной группе улучшение эмоционального состояния после 7-дневной чистки зубов исследуемой пастой зарегистрировано у 70% испытуемых (n=14), из них у 11 человек (55%) отмечено значимое положительное повышение эмоционального состояния.

По результатам анализа органолептического, психофизиологического тестирования и исследования ЭЭГ можно сказать, что в целом зубная паста, содержащая комбинацию по изобретению, оказывает положительное влияние на психофункциональное состояние
45 испытуемых с тенденцией к повышению эмоционального состояния (настроения). Комбинация эфирных масел Melissa, Valeriana, Mentha, Anisum, Citrus aurantium, экстракта Nymphaea и Lotus влияет на психофизиологическое состояние человека, в частности биоэлектрическую активность мозга, когерентность зон и церебральную гемодинамику,

позволяя снижать реактивную и личностную тревожность и повышать эмоциональный фон. Дополнительно композиция имеет благоприятный органолептический профиль - аромат и вкус, повышая желание использовать продукт с данной композицией.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 5 Alzohairy MA (2016) Therapeutics role of *azadirachta indica* (Neem) and their active constituents in diseases prevention and treatment. Evidence-based Complement. Altern. Med. 2016
- Ashoor A, Nordman JC, Veltri D, et al (2013) Menthol Binding and Inhibition of $\alpha 7$ -Nicotinic Acetylcholine Receptors. PLoS One 8: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067674>
- 10 Aydin E, Hritcu L, Dogan G, et al (2016) The Effects of Inhaled *Pimpinella peregrina* Essential Oil on Scopolamine-Induced Memory Impairment, Anxiety, and Depression in Laboratory Rats. Mol Neurobiol 53: <https://doi.org/10.1007/s12035-016-9693-9>
- Committee on Herbal Medicinal Products (2016) Assessment report on *Valeriana officinalis* L., radix and *Valeriana officinalis* L., aetheroleum. [Online] 44
- 15 Cropley M, Cave Z, Ellis J, Middleton RW (2002) Effect of kava and valerian on human physiological and psychological responses to mental stress assessed under laboratory conditions. Phyther Res 16: <https://doi.org/10.1002/ptr.1002>
- European Scientific Cooperative on Phytotherapy (2013) *Melissae folium*
- Fink G (2016) Stress: Concepts, definition and history. In: The Curated Reference Collection
- 20 in Neuroscience and Biobehavioral Psychology
- Gallup (2019) The World's Most Stressed Countries
- Gamberini MT, Rodrigues DS, Rodrigues D, Pontes VB (2015) Effects of the aqueous extract of *Pimpinella anisum* L. seeds on exploratory activity and emotional behavior in rats using the open field and elevated plus maze tests. J Ethnopharmacol 168: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.03.053>
- 25 Ghoshegir SA, Mazaheri M, Ghannadi A, et al (2015) *Pimpinella anisum* in the treatment of functional dyspepsia: A double-blind, randomized clinical trial. J Res Med Sci 20:
- González-Mas MC, Rambla JL, López-Gresa MP, et al (2019) Volatile compounds**
- 30 in citrus essential oils: A comprehensive review. Front. Plant Sci. 10
- Hossain MA, Shah MD, Sakari M (2011) Gas chromatography-mass spectrometry analysis of various organic extracts of *Merremia borneensis* from Sabah. Asian Pac J Trop Med 4: 637-641
- Hozumi H, Hasegawa S, Tsunenari T, et al (2017) Aromatherapies using *Osmanthus fragrans* oil and grapefruit oil are effective complementary treatments for anxious patients undergoing colonoscopy: A randomized controlled study. Complement Ther Med 34: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2017.08.012>
- 35 Hsouna A Ben, Touj N, Hammami I, et al (2019) Chemical composition and in vivo efficacy of the essential oil of *mentha piperita* L. In the suppression of crown gall disease on tomato plants. J Oleo Sci 68: <https://doi.org/10.5650/jos.ess18261>
- Imperatori C, Farina B, Quintiliani MI, et al (2014) Aberrant EEG functional connectivity and EEG power spectra in resting state post-traumatic stress disorder: A sLORETA study. Biol Psychol 102: <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.07.011>
- Islas JF, Acosta E, G-Buentello Z, et al (2020) An overview of Neem (*Azadirachta indica*) and its potential impact on health. J. Funct. Foods 74
- Jaiswal AK, Bhattacharya SK, Acharya SB (1994) Anxiolytic activity of *Azadirachta indica*
- 45 leaf extract in rats. Indian J Exp Biol 32:
- Kang M, Pyun K-H, Jang C-G, et al (2005) *Nelumbinis Semen* reverses a decrease in hippocampal 5-HT release induced by chronic mild stress in rats. J Pharm Pharmacol 57: <https://doi.org/10.1211 /0022357056055>

Korriem KMM (2015) Approach to pharmacological and clinical applications of Anisi aetheroleum. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 5

Krbot **Skorić** M, Adamec I, **Jerbić** AB, et al (2015) Electroencephalographic Response to Different Odors in Healthy Individuals: A Promising Tool for Objective Assessment of Olfactory Disorders. *Clin EEG Neurosci* 46: <https://doi.org/10.1177/1550059414545649>

LeDoux J (2003) The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cell. Mol. Neurobiol.* 23

Lizarraga-Valderrama LR (2020) Effects of essential oils on central nervous system: Focus on mental health. *Phyther. Res.*

Luo X, Chen B, Liu J, Yao S (2005) Simultaneous analysis of N-nornuciferine, O-nornuciferine, nuciferine, and roemerine in leaves of *Nelumbo nucifera* Gaertn by high-performance liquid chromatography-photodiode array detection-electrospray mass spectrometry. *Anal Chim Acta* 538: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2005.01.066>

Maiti R, Kumar S, Acharya S, Raghavendra M (2013) Role of aqueous extract of *Azadirachta indica* leaves in an experimental model of Alzheimer's disease in rats. *Int J Appl Basic Med Res* 3: <https://doi.org/10.4103/2229-516x.112239>

Mehta NR, Patel EP, Patani P V., Shah B (2013) *Nelumbo Nucifera* (Lotus): A Review on Ethanobotany, Phytochemistry and Pharmacology. *Indian J Pharm Biol Res* 1: <https://doi.org/10.30750/ijpbr.1.4.26>

Moneim AAE (2014) *Azadirachta indica* attenuates cisplatin-induced neurotoxicity in rats. *Indian J Pharmacol* 46: <https://doi.org/10.4103/0253-7613.132182>

Mosaffa-Jahromi M, Tamaddon A-M, Afsharypuor S, et al (2017a) Effectiveness of Anise Oil for Treatment of Mild to Moderate Depression in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *J Evid Based Complementary Altern Med* 22: <https://doi.org/10.1177/2156587216628374>

Mosaffa-Jahromi M, Tamaddon AM, Afsharypuor S, et al (2017b) Effectiveness of Anise Oil for Treatment of Mild to Moderate Depression in Patients With Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Active and Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Evidence-Based Complement Altern Med* 22: <https://doi.org/10.1177/2156587216628374>

Newbegin C (2015) The stress epidemic. *InnovAiT Educ Inspir Gen Pract* 8: <https://doi.org/10.1177/1755738014558467>

Orav A, Raal A, Arak E (2008) Essential oil composition of *Pimpinella anisum* L. fruits from various European countries. *Nat Prod Res* 22: <https://doi.org/10.1080/14786410701424667>

Orhan I, Sener B, Kartal M, Kan Y (2008) Activity of Essential Oils and Individual Components against Acetyl- and Butyrylcholinesterase. *Zeitschrift fur Naturforsch - Sect C J Biosci* 63: <https://doi.org/10.1515/znc-2008-7-813>

Paudel KR, Panth N (2015) Phytochemical profile and biological activity of *Nelumbo nucifera*. *Evidence-based Complement. Altern. Med.* 2015

Salari N, Hosseinian-Far A, Jalali R, et al (2020) Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Global. Health*

Schulz H, Jobert M, **Hübner** WD (1998) The quantitative EEG as a screening instrument to identify sedative effects of single doses of plant extracts in comparison with diazepam. *Phytomedicine* 5: [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(98\)80041-X](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(98)80041-X)

Schulz H, Stolz C, Muller J (1994) The effect of valerian extract on sleep polygraphy in poor sleepers: A pilot study. *Pharmacopsychiatry* 27: <https://doi.org/10.1055/s-2007-1014295>

Sen P, Mediratta PK, Ray A (1992) Effects of *Azadirachta indica* A Juss on some biochemical, immunological and visceral parameters in normal and stressed rats. *Indian J Exp Biol* 30:

Shahamat Z., Abbasi-Maleki S., Motamed S. M (2016) Evaluation of antidepressant-like effects of aqueous and ethanolic extracts of *Pimpinella anisum* fruit in mice. *Avicenna J Phytomedicine*

6: 322-undefined

Sun W, Shahrajabian MH, Cheng Q (2019) Anise (*Pimpinella anisum* L.), a dominant spice and traditional medicinal herb for both food and medicinal purposes. *Cogent Biol* 5: <https://doi.org/10.1080/23312025.2019.1673688>

5 Świder K, Startek K, Wijaya CH (2019) The therapeutic properties of Lemon balm (*Melissa officinalis* L.): Reviewing novel findings and medical indications. *J Appl Bot Food Qual* 92: <https://doi.org/10.5073/JABFQ.2019.092.044>

Tibebu, Haile, Kebede (2017) Review on Medicinal Value and other Application of Neem Tree: Senior Seminar on Animal Health. *ARC J Immunol Vaccines* 2: 16-24

10 Wichtl M (2004) Valerian. The most widely used plant sedative. *Schweizerische Zeitschrift fur GanzheitsMedizin* 16

William A. Mitchell (2003) *Plant Medicine in Practice: Using the Teachings of John Bastyr*

Yan MZ, Chang Q, Zhong Y, et al (2015) Lotus Leaf Alkaloid Extract Displays Sedative-Hypnotic and Anxiolytic Effects through GABAA Receptor. *J Agric Food Chem* 63: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b04141>

15 Yang WM, Shim KJ, Choi MJ, et al (2008) Novel effects of *Nelumbo nucifera* rhizome extract on memory and neurogenesis in the dentate gyrus of the rat hippocampus. *Neurosci Lett* 443: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.07.020>

20 Yanpallewar S, Rai S, Kumar M, et al (2005) Neuroprotective effect of *Azadirachta indica* on cerebral post-ischemic reperfusion and hypoperfusion in rats. *Life Sci* 76: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.06.029>

Yanpallewar SU, Sen S, Tapas S, et al (2003) Effect of *Azadirachta indica* on paracetamol-induced hepatic damage in albino rats. *Phytomedicine* 10: <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00230>

25 Ye LH, He XX, You C, et al (2018) Pharmacokinetics of nuciferine and N-nornuciferine, two major alkaloids from *Nelumbo nucifera* leaves, in rat plasma and the brain. *Front Pharmacol* 9: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00902>

Апчел В.Я. (2012) Исторические аспекты изучения проблемы стресса. *Вестник Российской военно-медицинской академии* 40: 255-260

30 Волель Б.А. (2017) Психоэмоциональные нарушения современного человека

Ломтева Н.А. (2016) Физиологические эффекты биологически активных веществ лотоса орехоносного на функциональные системы организма

35 Олейников Д.Н., Дударева Л.В. (2011) Химический состав и антирадикальная активность эфирного масла российских образцов *Mentha piperita* L. *Химия растительного сырья* 4: 109-114

Рачин С.А., Рачин А.П. (2016) Валериана, мелисса и мята в терапии тревожных расстройств и нарушений сна: обзор клинических исследований. *Лечащий врач*

Соломахо Э.П., Климачева Е.В. (2003) Стресс и стрессоустойчивое поведение. *For Bull* 4: 172-175

40 Супрун Э.В., Пиминов А.Ф., Снегирев Ф.Г. (2013) Фитотерапия стресса и его последствий.

(57) Формула изобретения

1. Применение зубной пасты, содержащей, мас. %:

45

эфирное масло мелиссы	0,002-0,004
эфирное масло валерианы	0,007-0,008
эфирное масло мяты	0,004-0,006
эфирное масло аниса	0,005-0,015

эфирное масло грейпфрута	0,005-0,015
экстракт листьев нима	0,010-0,020
экстракт цветков нима	0,030-0,050
экстракт цветков лотоса	0,0007-0,0017,

5 для снижения реактивной и личностной тревожности и повышения эмоционального фона субъекта.

2. Применение по п. 1, где

эфирное масло Melissa officinalis; и/или
 эфирное масло Valeriana officinalis; и/или
 10 эфирное масло Mentha piperita; и/или
 эфирное масло Anisi aetheroleum, и/или Illicium
 Verum, и/или Pimpinella anisum; и/или

эфирное масло Citrus Paradisi и/или Citrus
 Grandis; и/или

15 экстракт Melia Azadirachta; и/или
 экстракт Nelumbo nucifera.

3. Применение по п. 1, где

эфирное масло Melissa
 20 Officinalis Oil, и/или Melissa Officinalis (Lemon Balm) Leaf Extract, и/или Melissa Officinalis
 Leaf Oil, и/или Melissa Officinalis Seed Oil; и/или

эфирное масло Valeriana Officinalis Root Oil; и/или

эфирное масло Mentha
 piperita oil, и/или Mentha piperita (Peppermint) Leaf Essential Oil; и/или

25 эфирное масло Illicium
 verum essential oil, и/или Illicium Verum Fruit Oil, и/или Illicium Verum Seed Oil, и/или
 Aetheroleum anisi, и/или Aetheroleum Anisi Stellati, и/или Pimpinella Anisum Seed Oil, и/или
 Pimpinella Anisum Fruit Oil; и/или

эфирное масло Citrus Paradisi (Grapefruit) Peel Oil, и/или Citrus Paradisi Fruit Extract, и/или Citrus Grandis
 30 (Grapefruit) Peel Oil; и/или

экстракт Melia Azadirachta Leaf
 Extract, и/или Melia Azadirachta Flower Extract, и/или Melia Azadirachta Seed Extract; и/или

35 экстракт Nelumbo
 nucifera (flower) extract, и/или Nelumbo nucifera (lotus) extract, и/или Nelumbo Nucifera Seed
 Extract, и/или Nelumbo Nucifera Leaf Extract.

4. Применение зубной пасты, содержащей, мас. %:

эфирное масло Melissa	0,002-0,004
эфирное масло Valeriana	0,007-0,008
40 эфирное масло Mentha	0,004-0,006
эфирное масло Anisi	0,005-0,015
эфирное масло грейпфрута	0,005-0,015
экстракт нима	0,040-0,070
экстракт цветков лотоса	0,0007-0,0017,

45 для снижения реактивной и личностной тревожности и повышения эмоционального фона субъекта.

5. Применение по п. 4, где

эфирное масло Melissa officinalis; и/или
 эфирное масло Valeriana officinalis; и/или

эфирное масло мяты выбрано из эфирного масла *Mentha piperita*; и/или
эфирное масло аниса выбрано из эфирного масла *Anisi aetheroleum*, и/или *Illicium*
Verum или и/или *Pimpinella anisum*; и/или

эфирное масло грейпфрута выбрано из эфирного масла *Citrus Paradisi* и/или *Citrus*
5 *Grandis*; и/или

экстракт нима выбран из экстракта *Melia Azadirachta*; и/или

экстракт цветков лотоса выбран из экстракта *Nelumbo nucifera*.

6. Применение по п. 4, где

эфирное масло Melissa выбрано из коммерчески доступного эфирного масла *Melissa*
10 *Officinalis Oil*, и/или *Melissa Officinalis (Lemon Balm) Leaf Extract*, и/или *Melissa Officinalis*
Leaf Oil, и/или *Melissa Officinalis Seed Oil*; и/или

эфирное масло валерианы выбрано из коммерчески доступного эфирного масла
Valeriana Officinalis Root Oil; и/или

эфирное масло мяты выбрано из коммерчески доступного эфирного масла *Mentha*
15 *piperita oil*, и/или *Mentha piperita (Peppermint) Leaf Essential Oil*; и/или

эфирное масло аниса выбрано из коммерчески доступного эфирного масла *Illicium*
verum essential oil, и/или *Illicium Verum Fruit Oil*, и/или *Illicium Verum Seed Oil*, и/или
Aetheroleum anisi, и/или *Aetheroleum Anisi Stellati*, и/или *Pimpinella Anisum Seed Oil*, и/или
Pimpinella Anisum Fruit Oil; и/или

эфирное масло грейпфрута выбрано из коммерчески доступного эфирного масла
20 *Citrus Paradisi (Grapefruit) Peel Oil*, и/или *Citrus Paradisi Fruit Extract*, и/или *Citrus Grandis*
(Grapefruit) Peel Oil; и/или

экстракт нима выбран из коммерчески доступного экстракта *Melia Azadirachta Leaf*
Extract, и/или *Melia Azadirachta Flower Extract*, и/или *Melia Azadirachta Seed Extract*; и/или

экстракт цветков лотоса выбран из коммерчески доступного экстракта *Nelumbo*
25 *nucifera (flower) extract*, и/или *Nelumbo nucifera (lotus) extract*, и/или *Nelumbo Nucifera Seed*
Extract, и/или *Nelumbo Nucifera Leaf Extract*.

7. Применение по п. 4, где экстракт нима представляет собой смесь экстракта листьев
нима и экстракта цветков нима.

30 8. Применение по п. 7, где содержание указанных экстрактов нима составляет, мас. %:

экстракт листьев нима	0,010-0,020
экстракт цветков нима	0,030-0,050

35

40

45