

DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-6-1000

УДК 616.8-085.2.3



Научный обзор

## РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПИГМЕНТЫ В ПСИХИАТРИИ И НЕВРОЛОГИИ: ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОСТЬ. ЧАСТЬ II. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ПРЕДСТАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

*Р.А. Беккер, Ю.В. Быков*

**Цель исследования.** Продолжить начатый нами в первой части статьи разговор об истории применения некоторых растительных пигментов в лечении ряда психических и неврологических заболеваний, а также в гистологических исследованиях ткани головного мозга (ГМ). Представить читателю данные современных исследований об эффективности некоторых растительных пигментов в терапии различных психических и психосоматических патологий, нейродегенеративных заболеваний (НДЗ). Затем представить читателю описание клинического случая из собственной практики авторов статьи, в котором сочетанное применение низкокалорийной диеты, физических упражнений, метформина, никотината хрома, жирорастворимых термоджеников (кофеина и синефрина) и некоторых растительных пигментов – позволило добиться ремиссии как по линии психического состояния, так и по линии эндокринного и обменного статуса у молодой девушки с ожирением, синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), депрессией, гиперурикемией и начальной стадией уратной формы мочекаменной болезни (МКБ), и обойтись без применения психофармакотерапии (ПФТ).

**Методология проведения работы.** Для целей данной, второй части настоящего обзора, мы отобрали в первую очередь те растительные пигменты, которые широко распространены в самых разных растениях и поэтому не могут быть отнесены к какому-то одному растению (например, каротиноиды ликопин, лютеин и зеаксантин, или антоцианы, присутствующие во многих ягодах и в ярко окрашенных цветках ряда растений, например, гибискуса).

Во вторую очередь – нас интересовали некоторые пигменты из тех красящих растений, которые в ряде традиционных медицинских систем (например,

в традиционной китайской медицине – ТКМ, или в индийской аюрведической медицине, или в традиционной медицине американских индейцев) исторически использовались не только как красители для пряжи и тканей, но и для лечения психических и неврологических заболеваний, но при этом сравнительно мало известны в данном качестве европейским врачам.

Информацию о медицинском применении этих пигментов мы искали с использованием поисковых систем PubMed, Google Scholar, Science Direct, Web of Science. Собранные данные мы обобщили и представили в данной, второй части обзора. Затем мы детально описали клинический случай из собственной практики одного из авторов данной статьи.

**Результаты.** Полученные нами в результате составления настоящего обзора данные, на наш взгляд, свидетельствуют о значительном терапевтическом потенциале для применения некоторых из рассматриваемых в данной части статьи растительных пигментов в психиатрии и неврологии. Доказательная база для применения в психиатрии и неврологии разных растительных пигментов, упоминаемых в данной части статьи – различна по качеству. Для одних растительных пигментов (например, для ликопина из томатов, для лютеина и зеаксантина, для антоцианов из различных ягод или из цветков гибискуса, для ресвератрола из красного вина и тёмных сортов винограда) – имеются положительные данные небольших рандомизированных клинических исследований (РКИ) в сочетании с данными популяционных исследований (например, о корреляции между потреблением томатов, потреблением ликопина и каротиноидов в целом, потреблением ресвератрола и растительных антиоксидантов в целом – и частотой депрессивных и тревожных расстройств).

Для некоторых же других растительных пигментов, исторически применявшихся в некоторых медицинских системах, среди прочего, именно для лечения психических и неврологических расстройств – например, для экстракта марены красильной – нам пока удалось найти только данные экспериментов на животных и на культурах нервных клеток, в сочетании с эмпирическим опытом упомянутых традиционных медицинских систем.

**Область применения результатов.** Полученные нами результаты, на наш взгляд, дают теоретические и практические основания для применения некоторых из рассматриваемых здесь растительных пигментов (например, ликопина, зеаксантина с лютеином, ресвератрола, берберина, лютеолина, генистеина) в комплексном лечении синдрома хронической усталости (СХУ), лёгких форм тревожных и депрессивных расстройств, лёгких когнитивных нарушений (КН), особенно у пациентов, отказывающихся от ПФТ или плохо её переносящих.

**Ключевые слова:** растительные пигменты; антиоксиданты; депрессивные расстройства; тревожные расстройства; деменция; история нейростологии; ликопин; лютеин; зеаксантин; антоцианы; ресвератрол; лютеолин; генистеин; берберин

**Для цитирования:** Беккер Р.А., Быков Ю.В. Растительные пигменты в психиатрии и неврологии: история и современность. Часть II. Обзор литературы и представление клинического случая // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2023. Т. 15, №6. С. 406-433. DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-6-1000

Scientific Review

## PLANT PIGMENTS IN PSYCHIATRY AND NEUROLOGY: HISTORICAL AND MODERN USES. PART II. A LITERATURE REVIEW WITH A CLINICAL CASE PRESENTATION

*R.A. Bekker, Yu.V. Bykov*

**Purpose.** To continue the narrative that we have started in the first part of this article, telling the reader about the history of the use of certain plant pigments in the treatment of several mental and neurological diseases, as well as in histological studies of brain tissue. To present to the reader the modern research data regarding the potential effectiveness and safety of some plant pigments in the treatment of various mental and psychosomatic pathologies, as well as some neurodegenerative diseases. Then, to present the reader a detailed description of a clinical case from the authors' own practice. In the aforementioned case, the combined use of a low-calorie diet, exercise, metformin, chromium picolinate, thermogenic fat burners (caffeine and synephrine) and several different plant pigments and antioxidants – made it possible to achieve remission, both in terms of the mental state and in terms of endocrine and metabolic status in a young woman with obesity, polycystic ovary syndrome, depression, hyperuricemia, and an initial stage of urate-based urolithiasis, without the use of traditional psychopharmacotherapy.

**Methodology.** For the purpose of second part of this review, we have selected primarily those plant pigments that are widely distributed in a variety of plants, and therefore cannot be attributed to any one plant (for example, the carotenoids lycopene, lutein and zeaxanthin, or anthocyanins, which are present in many berries and in the brightly colored flowers of some plants, such as hibiscus).

*Secondly, we were interested in the pigments from dyeing plants that some traditional medical systems (for example, traditional Chinese medicine, or Indian Ayurvedic medicine, or traditional medicine of the American Indians) have historically used and/or still continue using for the treatment of mental and neurological diseases. Many of those plants, for example, madder, are relatively little known as medicinal plants to modern European doctors and patients.*

*We then searched for information about the medical use of such plant pigments with the help of search engines and databases such as PubMed, Google Scholar, Science Direct, Web of Science. Then we have summarized the data we had found and collected, and presented the summarized data in this second part of the review. Then we described in detail a clinical case from our own clinical practice.*

**Results.** *The data we have obtained in the process of compiling this review, in our opinion, indicate a significant therapeutic potential for the use of some plant pigments that we have reviewed there – in the treatment of several mental and neurological disorders. The evidence base for the use of such plant pigments in psychiatry and neurology – varies widely in quality. For some plant pigments (eg. for lycopene from tomatoes, for lutein and zeaxanthin, for anthocyanins from various berries or from hibiscus flowers, for resveratrol from red wine and from dark grape varieties) – there are positive data from small randomized clinical trials, in combination with data from population studies (for example, on the association between the consumption of tomatoes, of lycopene and of carotenoids in general, of resveratrol and of plant antioxidants in general – and the frequency of depressive and anxiety disorders).*

*For some other plant pigments that were historically used and are still used in some traditional medical systems, among other their uses, specifically for the treatment of mental and neurological disorders – for example, madder extract – we so far were able to find only experimental data on animals and on neuronal cell cultures, combined with the empirical experience of such traditional medical systems.*

**Practical implications.** *The results that we have presented in this review, in our opinion, can provide theoretical and practical grounds for the use of some of the plant pigments that we have reviewed there (for example, lycopene, lutein and zeaxanthin, resveratrol, etc.) in the combination treatment of chronic fatigue syndrome, of mild forms of anxiety and depressive disorders, mild cognitive impairment – especially in patients who refuse standard psychopharmacotherapy, or who do not tolerate it well.*

*Some other plant pigments that were historically used in the treatment of mental and neurological disorders in some traditional medical systems (for example,*

*madder extract*) – in our opinion, deserve to be studied in humans in this role, preferably in the format of randomized controlled trials.

**Keywords:** *plant pigments; antioxidants; depressive disorders; anxiety disorders; dementia; history of neurohistology; lycopene; lutein; zeaxanthin; anthocyanins; resveratrol; luteolin; berberine; genistein*

**For citation.** *Bekker R.A., Bykov Yu. V. Plant Pigments in Psychiatry and Neurology: Historical and Modern Uses. Part II. A Literature Review with a Clinical Case Presentation. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture, 2023, vol. 15, no. 6, pp. 406-433. DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-6-1000*

## **Введение**

В первой части данной статьи мы рассматривали доказательную базу для применения в психиатрии и неврологии некоторых растительных пигментов, которые уже довольно давно и хорошо известны в этом качестве как специалистам превентивной (профилактической) медицины, так и многим психиатрам и неврологам, а также широкой публике – особенно тем её представителям, кто интересуется биохакингом, продлением активной жизни, улучшением когнитивных способностей.

В настоящей, второй части данной статьи мы рассмотрим некоторые другие красящие растения и их пигменты, которые не поместились в первой части из-за ограничений на объём статьи.

В конце данной части статьи мы также представим читателю клинический случай из нашей собственной практики, в котором сочетанное применение низкокалорийной диеты, физических упражнений, метформина, пиколината хрома, термоджеников-жиросжигателей (кофеина и синефрина), омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и некоторых растительных красителей, по совместительству являющихся также и мощными антиоксидантами – позволило достичь клинической ремиссии у молодой девушки с тревожно-депрессивным расстройством (ТДР), синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), ожирением, гиперурикемией и начальной стадией уратной формы мочекаменной болезни (МКБ).

## **Доказательная база по применению некоторых растительных пигментов в психиатрии и неврологии *Лютеин и зеаксантин***

Лютеин и зеаксантин – это жёлто-оранжевые пигменты, которые химически относятся к ксантофиллам (к той разновидности каротиноидов, мо-

лекулы которых, в отличие от молекул «истинных каротинов», содержат не только атомы углерода и водорода, но и атомы кислорода) [24, 45, 46, 60].

На ранних этапах изучения биологической роли каротиноидов было принято считать, что разные каротиноиды выполняют различные фото-защитные роли, в соответствии со своим спектром поглощения видимого света, в основном в растительных и грибных тканях и в микроорганизмах. А в тканях питающихся этими растениями, грибами и/или микроорганизмами животных – вся биологическая роль каротиноидов, якобы, сводится только к тому, чтобы быть всего лишь прекурсорами витамина А (ретинола), или, иначе говоря, провитаминами А [24, 45, 46, 60].

Однако уже достаточно давно было показано, что лютеин и зеаксантин – критически важны (причём важны именно в своей первоначальной каротиноидной форме, а не в форме витамина А, как общего продукта метаболизма многих каротиноидов в организмах человека и животных) для нормального функционирования сетчатки глаза и, в целом, для нормального функционирования органа зрения (то есть также для нормального функционирования его хрусталика и роговицы) [25, 46, 60].

Лютеин и зеаксантин в связи со специальными белками (ксантохромными протеинами, или просто ксантохромами, ксантопротеинами) – в больших количествах содержатся как в нейронах, так и в светочувствительных клетках (палочках и колбочках) сетчатки глаза. Они играют важную роль в защите клеток сетчатки от окислительного и нитрозативного стресса, от свободнорадикального повреждения и от фототоксичности, особенно от фототоксичности наиболее коротковолновой части спектра видимого светового излучения (синего и фиолетового света) и от фототоксичности ультрафиолета [35, 46, 60].

Кроме того, лютеин и зеаксантин, как и другие каротиноиды, являются мощными антиоксидантами и скавенджерами свободных радикалов – причём не только в клетках сетчатки глаза, но и во многих других органах и тканях нашего организма, включая центральную нервную систему (ЦНС) и её главный отдел – головной мозг (ГМ) [25, 46, 60].

Показано, что дефицит в пище лютеина и/или зеаксантина, и/или низкий их уровень в плазме крови – значительно ускоряет прогрессирование таких возрастных заболеваний глаз, как возрастная макулярная дегенерация сетчатки, возрастная катаракта хрусталика, возрастная глаукома, синдром сухого глаза (ксерофтальмия) [25, 46, 60].

Поскольку же сетчатка глаза, как известно, является «выносной частью мозга» – то уже достаточно давно существовали предположения о том,

что лютеин и зеаксантин могут быть критически важны для нормального функционирования не только сетчатки, но и ЦНС, вне зависимости от уровня потребления с пищей остальных каротиноидов [25, 46, 60].

Эти предположения впоследствии подтвердились [25, 46, 60].

### *Ликопин (пси-каротин) из спелых томатов*

Ликопин, или пси-каротин – это тёмно-красный пигмент, который относится к «истинным каротинам» – той разновидности каротиноидов, чьи молекулы химически являются углеводородами, то есть содержат только атомы углерода и атомы водорода, но не содержат атомов кислорода [25].

В химической номенклатуре «истинных каротинов» ликопин, в соответствии с порядком по времени своего открытия и описания, получил номер 23 и обозначение греческой буквой «пси» ( $\psi$ ). Именно это соединение обуславливает ярко-красный цвет прежде всего спелых томатов, а также гуавы, папайи, арбузов, красного перца, красного грейпфрута и красной моркови, клубники [40].

В небольших количествах ликопин содержится также во многих зелёных, жёлтых или оранжевых корнеплодах, фруктах и овощах, в зелени. Но в этих случаях ликопин не является основным, доминирующим пигментом, и поэтому не определяет собой окраску плодов, стеблей или листьев [25].

Поскольку буква «пси» ( $\psi$ ) является не только 23-й буквой греческого алфавита, но также и историческим символом психологии и психиатрии, то уже давно существует шутка, что-де «пси-каротин (ликопин) является самым важным для психического здоровья среди всех каротиноидов». Как мы покажем ниже, эта шутка вовсе не лишена оснований [25].

Ликопин, как и многие другие растительные пигменты, является мощным антиоксидантом и сквенджером свободных радикалов. Среди прочих многообразных фармакологических эффектов ликопина хорошо известно его положительное влияние на функциональное здоровье простаты, на качество и фертильность спермы у мужчин, на торможение прогрессирования возрастной гиперплазии или аденомы простаты, а также на снижение риска развития рака простаты [25].

Это послужило для одной группы авторов основанием для того, чтобы попытаться в рамках двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования (РКИ) – изучить вопрос о том, как влияет приём ликопина бесплодными мужчинами с целью лечения бесплодия – на уровни нередко сопровождающих жизнь с осознанием факта бесплодия коморбидных, психогенно обусловленных, депрессии и тревоги [37].

В вышеупомянутом РКИ приняли участие 44 мужчины с бесплодием на фоне олигозооспермии, и с развившейся на этой почве тревогой и/или депрессией. Все они были рандомизированы к получению либо 25 мг ликопина один раз в сутки, либо плацебо на протяжении 12 недель исследования [37].

Авторам данного РКИ удалось показать, что ликопин гораздо эффективнее, чем плацебо, купировал проявления психогенной тревоги и/или депрессии, которые сопровождала жизнь мужчин с бесплодием. При этом ликопин хорошо переносился и был безопасен у данной когорты пациентов. Частота и тяжесть побочных эффектов (ПЭ) не отличались в группе ликопина и в группе плацебо [37].

Кроме того, в этом РКИ ликопин, как можно было ожидать, исходя из данных более ранних исследований по применению ликопина у мужчин с бесплодием, также способствовал улучшению качества спермы, повышению в ней количества жизнеспособных сперматозоидов [37].

В масштабном популяционном исследовании NHANES III, которое проводилось в период с 1988 по 1994 годы, приняло участие 6680 добровольцев обоего пола в возрасте от 17 до 39 лет включительно. Все они были опрошены на предмет их рациона питания, а также прошли интервью с использованием стандартных структурированных опросников для скрининга психических расстройств, сдали кровь и мочу для оценки их нутритивного статуса [28].

В этом исследовании было показано, что пониженное потребление антиоксидантных витаминов (таких, как витамины А, D, С и Е) и каротиноидов (в том числе ликопина) с пищей, а также пониженный уровень антиоксидантных витаминов и каротиноидов (в том числе ликопина) в сыворотке крови или пониженный уровень их метаболитов в моче – тесно коррелируют с повышенным риском развития различных психических расстройств (прежде всего депрессивных и тревожных), а также с повышенным риском попыток самоубийства [28].

В двух последующих систематических обзорах и мета-анализах, опубликованных в 2020 и 2022 годах, и отчасти основанных на материале более свежих опросов NHANES, также было показано, что повышенное потребление каротиноидов (в том числе ликопина) с пищей – существенно снижает риск развития депрессивных и/или тревожных расстройств в общей популяции [18, 58].

Отдельно было показано, что это же утверждение (об отрицательной корреляции уровней ликопина и ряда других каротиноидов в плазме крови



и/или их потребления с пищей – с риском развития депрессивных и/или тревожных расстройств) справедливо и для подгруппы пациентов с кардио-метаболическими заболеваниями, и для подгруппы людей в возрасте 70 лет и старше [29, 36].

Кроме того, было также показано, что как в сером (нейрональном), так и в белом (глиальном) веществе головного мозга (ГМ) пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) или с до-клиническими лёгкими когнитивными нарушениями (КН) – значительно снижено содержание ликопина, ретинола, ксантофиллов (в частности, лютеина и зеаксантина), токоферолов [12].

Имеются данные, что ликопин оказывает про-когнитивное и антидементное действие. Он способствует более длительному сохранению или поддержанию нормального когнитивного функционирования с возрастом. Уровень ликопина в плазме крови и уровень его потребления с пищей отрицательно коррелируют с риском развития БА или возрастных КН (т. е., при более высоком уровне потребления ликопина с пищей или более высоком его уровне в плазме крови – этот риск снижается) [9, 32].

***Антоцианы из различных ягод,  
а также из цветков гибискуса и каркаде***

Антоцианы – это водорастворимые пигменты, в избытке присутствующие во многих ягодах (например, в малине, чернике, бруснике и др.), а также в лепестках цветов многих видов растений (например, в цветках гибискуса и цветках каркаде, из которых делают цветочные чаи) [34, 53].

Несмотря на то, что окрашивание пряжи и тканей антоцианами довольно нестойкое (они склонны выцветать под воздействием солнечного ультрафиолета или после воздействия воды и моющих средств, например, стирки) – они исторически использовались и иногда до сих пор используются для окраски тканей и пряжи [10, 11].

На ранних этапах развития науки о питании было принято считать, что антоцианы – это всего лишь сопутствующие красители, которые придают красивый внешний вид пище, и не более того [33, 39, 51].

Однако позднее было показано, что антоцианы из различных ягод, а также из цветков гибискуса и каркаде – обладают мощными антиоксидантными, анти-свободнорадикальными, противовоспалительными и нейропротективными свойствами, и что они способны улучшать память и когнитивное функционирование, тормозить или предотвращать прогрессирование деменций (например, БА) [33, 39, 51].

Этот эффект антоцианов настолько выражен, что ряд исследователей даже называют антоцианы «пищей для мозга» [20, 33].

Некоторые антоцианы, в частности, мальвидин, дельфинидин, цианидин и его олигомеры – являются мощными активаторами белков-сиртуинов (SIRT1 и/или SIRT6). Благодаря этому они способны тормозить клеточное старение и старение организма в целом, а также облегчать самоуничтожение (апоптоз) чрезмерно постаревших или повреждённых клеток организма [33, 39, 51].

Кроме того, в ряде клинических исследований на людях было показано, что добавки антоцианов (например, экстракта черники или гибискуса) оказывают антидепрессивное и анксиолитическое действие [6].

### ***Ресвератрол из тёмного винограда и красного вина***

Ресвератрол – это природный фитоалексин, производное транс-стильбена (т. е. стильбеноид), полифенол, который содержится в кожуре тёмных сортов винограда и в красном вине [3].

Наряду с антоцианами, также содержащимися в кожуре тёмных сортов винограда и в красном вине, ресвератрол обуславливает тёмный цвет кожуры винограда и красного вина. Он также обладает способностью оставлять стойкую тёмную (тёмно-красную или коричневую) окраску на тканях и текстильных изделиях, которая, в отличие от окраски антоцианами, не выцветает под действием ультрафиолета и с трудом смывается водой и моющими средствами [10, 11].

По этой причине тёмные сорта винограда исторически использовались не только для производства различных сортов красного вина, но и для окраски тканей [10, 11].

Ресвератрол обладает мощными антиоксидантными, анти-свободно-радикальными, противовоспалительными, нейро-, кардио- и ангиопротективными свойствами, снижает уровень глюкозы в крови, повышает чувствительность ЦНС и периферических тканей к инсулину, способствует нормализации липидного профиля крови [3].

Ресвератрол является также мощным активатором одного из подтипов белков-сиртуинов, а именно белка SIRT1. Благодаря этому ресвератрол оказывает мощное сенолитическое действие (способствует апоптотической гибели чрезмерно постаревших клеток), сеностатическое и геропротективное действие (тормозит старение как на уровне отдельных клеток, так и на уровне организма в целом) [3].

В опубликованном в 2022 году систематическом обзоре и мета-анализе РКИ, посвящённом изучению влияния ресвератрола на когнитивное функционирование и на риск развития БА, констатируется, что ресвератрол способен тормозить прогрессирование БА или снижать риск её развития,

улучшать память и когнитивное функционирование у добровольцев (особенно пожилого возраста) [49].

В другом систематическом обзоре и мета-анализе, вышедшем в 2018 году, на выборке суммарно 225 пациентов, было показано, что ресвератрол обладает клинически значимыми антидепрессивным и анксиолитическим эффектами и может быть эффективным средством как монотерапии лёгких и средних депрессий, так и адъювантной (в дополнение к АД) терапии депрессий, проявляющих резистентность к АД [17].

Отметим также, что ресвератрол эффективен в лечении синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) – это важно в контексте обсуждения клинического случая, который мы представим ниже в этой статье [43].

### ***Берберин из ягод барбариса***

Берберин – это ярко-жёлтый алкалоид бензилизохинолинового ряда, содержащийся в ягодах барбариса и в некоторых других растениях [54].

Наряду с антоцианами, также содержащимися в ягодах барбариса, берберин принимает участие в придании им яркой оранжево-красной окраски. В отличие от антоцианов, берберин стойко связывается с тканями и даёт более стойкую к воде и моющим средствам окраску. Он не только не выцветает под воздействием солнечного ультрафиолета, но, напротив, обладает флуоресцентными свойствами (светится в оранжевом диапазоне после облучения ультрафиолетом) [10, 11].

По этой причине ягоды барбариса исторически использовались не только в пищу или как лекарство, но и для окраски пряжи и тканей [10, 11].

Берберин обладает многими ценными терапевтическими свойствами – в частности, желчегонными, гепатопротективными, антиоксидантными, анти-свободнорадикальными, противовоспалительными, нейропротективными, противоопухолевыми. Он способствует снижению уровня глюкозы в крови, нормализации чувствительности ЦНС и периферических тканей к инсулину, улучшению липидного профиля крови [54].

Берберин является активатором одного из подтипов белков-сиртуинов, а именно – белка SIRT1. Благодаря этому берберин оказывает сенолитическое действие (способствует апоптотической гибели чрезмерно постаревших клеток), сеностатическое действие (тормозит клеточное старение) и общее геропротективное действие (замедляет старение организма в целом) [54].

В опубликованном в 2020-м году систематическом обзоре и мета-анализе было показано, что берберин эффективен в предотвращении или снижении риска развития диабетической энцефалопатии и деменции, связанной с СД. Авторы даже выдвинули гипотезу, что, возможно, более низ-

кая частота встречаемости СД и некоторых типов деменций в Японии и вообще в ряде азиатских стран, по сравнению с США и европейскими странами, так же как и более высокая продолжительность жизни в Японии и Корее – может быть как-то связана, среди прочих факторов, также и с популярностью ягод барбариса в качестве приправы в японской, корейской и многих азиатских кухнях [42].

В нескольких других систематических обзорах было показано, что берберин обладает мощными анксиолитическими и антидепрессивными свойствами, и что он может быть эффективен и безопасен как в монотерапии лёгких и средних депрессий, так и в качестве адьюванта (потенцирующего агента) к АД [16, 59].

### *Лютеолин из резеды жёлтой*

Лютеолин – это ярко-жёлтый флавоноид (точнее, флавоон), впервые выделенный из цветков растения резеда жёлтая (*Reseda luteola L.*) и названный в её честь [13, 14].

Наряду с антоцианами, лютеолин участвует в придании цветкам резеды их характерной ярко-жёлтой окраски. В отличие от антоцианов, он даёт очень стойкую окраску тканей и пряжи, не выцветающую под воздействием солнечного ультрафиолета и не поддающуюся воздействию воды и моющих средств. По этой причине цветки резеды жёлтой исторически использовались не только как декоративное растение, но и как источник жёлтой краски для пряжи и тканей [10, 11].

Позднее лютеолин был обнаружен, хотя и в меньших, но клинически значимых количествах, в целом ряде других растений, в том числе – в таких широко употребляемых человеком в пищу растениях, как сельдерей, брокколи, артишоки, петрушка, тимьян, розмарин, ромашка, Melissa, мята и др. [13, 14].

Противовоспалительное, антиоксидантное, анти-свободнорадикальное, антидепрессивное, анксиолитическое, прокогнитивное и антидементное действия лютеолина были известны давно, и доказаны как в экспериментах на животных, так и в ряде небольших РКИ на человеке [4, 8].

Подобно рассмотренным нами выше берберину и ресвератролу, лютеолин является активатором одного из подтипов белков-сиртуинов, а именно – белка SIRT6. Благодаря этому лютеолин является сенолитиком (способствует самоуничтожению, апоптотической гибели, постаревших клеток), сеностатиком (тормозит старение клеток) и геропротектором (замедляет старение организма в целом) [13, 14].

Однако особое внимание к лютеолину было привлечено только после начала пандемии COVID-19 в мире. Дело в том, что в ряде исследований

было показано, что лютеолин может быть эффективным и безопасным средством лечения нейropsychиатрических последствий постковидного синдрома (постковидной астении, постковидной депрессии, постковидных тревожных состояний, постковидных КН). Он даже может способствовать более быстрому восстановлению обоняния после перенесённого COVID-19 [48].

### ***Генистеин из дрoка красильного***

Генистеин – это ярко-жёлтый флавоноид (точнее, изофлавоон), впервые выделенный из растения дрoк красильный (*Genista tinctoria L.*), и получивший своё название в его честь [57].

Как легко догадаться из названия, растение дрoк красильный исторически использовалось в первую очередь как источник для получения ярко-жёлтой или оранжевой окраски пряжи и тканей [10, 11].

Позднее генистеин и близкородственное ему соединение – даидзеин – были обнаружены в клинически значимых количествах в люцерне, люпине, в бобах, сое, фасоли (особенно – в тёмных сортах фасоли), в кофе и в некоторых других растениях [57].

Генистеин обладает целым спектром разнообразных, не связанных между собой, биологических активностей. В частности, он является высокопотентным фитоэстрогеном, полным агонистом эстрогенных рецепторов типа ER $\beta$  (EC<sub>50</sub> = 7,62 nM) и парциальным агонистом эстрогенных рецепторов типа ER $\alpha$  (EC<sub>50</sub> = 30 nM), мощным антиоксидантом, анти-свободнорадикальным агентом, стимулятором аутофагии, инсулин-сенситизирующим и гипогликемизирующим агентом (активатором рецепторов PPAR нескольких подтипов, ингибитором всасывания GLUT1 глюкозы в кишечнике), противоопухолевым агентом (ингибитором топоизомеразы II), антагонистом глициновых рецепторов и др. [57].

В контексте данной статьи особенно интересно то, что у генистеина показана прокогнитивная и антидементная активность, способность тормозить или предотвращать прогрессирование различных НДЗ, а также антидепрессивная и анксиолитическая активность – особенно заметно проявляющаяся у женщин в постменопаузе или у пациенток с СПКЯ (что, вероятно, связано с фитоэстрогенными свойствами генистеина) [5, 27, 47].

### ***Разновидности марены (Rubia spp.)***

Марена красильная (*Rubia tinctorum L.*), марена сердцелистная, она же марена индийская (*Rubia cordifolia L.*), марена дикая (*Rubia peregrina L.*) – на протяжении более чем 2000 лет применялись и в ТКМ, и в индийской аюрведической медицине, и в античной (классической) греко-римской, а

затем в византийской и европейской медицине – как в качестве самостоятельного лекарства, так и в качестве одного из компонентов лекарственных смесей. Кроме того, экстракты из растений рода марены (*Rubia spp.*) использовались также в качестве красного красителя для подкрашивания микстур, капсул и облаток различных лекарств [41, 55].

Поскольку растения этого рода вырабатывают красные пигменты, то нет ничего удивительного в том, что многие из показаний к назначению препаратов из марены во всех традиционных медицинских системах (изначально основанных, как мы уже писали выше, во многом на суевериях) – так или иначе были связаны либо с кровью, либо с бледным внешним видом. Экстракты из корней, корневищ и листьев растений этого рода широко рекомендовали при «малокровии», бледности, после значительной кровопотери (например, после ранений, травм или медицинских кровопусканий), при кровавом кашле (например, при «чахотке», то есть туберкулёзе), при кровавой рвоте или кровавой диарее, при аменорее и/или дисменорее у женщин, при появлении крови в моче (что нередко бывает при отхождении почечных камней) и т. д. [41, 55].

Однако ситуации, при которых в различных традиционных медицинских системах рекомендовались препараты из растений рода марены, во все не исчерпываются только ситуациями, так или иначе связанными с кровью или с бледным внешним видом. Экстракты из растений рода марены в традиционной народной медицине рекомендовали и при отёках, и при болях в суставах, при травмах, при спазмах кишечника, при различных воспалительных заболеваниях, аллергиях – и, что особенно интересно для нас в контексте данной статьи, посвящённой применению различных растительных пигментов именно в лечении психических и неврологических заболеваний – также для лечения депрессивных и тревожных расстройств, различных НДЗ, СХУ [41, 55].

Изучение фитохимических данных о составе экстрактов из корней и корневищ растений рода марены (*Rubia spp.*) показало, что в этих растениях на данный момент обнаружено, выделено в чистом виде и охарактеризовано уже более сотни различных биологически активных веществ, в том числе антрахиноны, нафтохиноны, гликозиды, терпеноиды, циклические полипептиды и другие [41, 55].

Спектр обнаруженных фармакологических активностей индивидуальных компонентов экстрактов из растений рода марены очень широк. Зарегистрированы, среди прочего, такие их эффекты, как антиоксидантная, противовоспалительная, иммуномодулирующая, противоопухолевая ак-

тивность, нейропротективная активность, их влияние на свёртывающую и противосвёртывающую системы крови и др. [41, 55].

Для нас в контексте данной статьи особый интерес представляет то, что пурпурин является довольно высокопотентным и селективным ингибитором моноаминоксидазы типа А ( $K_i = 422 \text{ nM}$ ) [26].

В экспериментальной модели хронического стресса и депрессии на крысах было показано, что пурпурин проявляет выраженную антидепрессивную и анксиолитическую активность. Это его действие связано с блокадой разрушения серотонина ферментом МАО-А, улучшением серотонинергической нейротрансмиссии в мозгу, активацией 5-HT<sub>1A</sub> подтипа серотониновых рецепторов и последующим угнетением активности «стрессовой» оси «лимбика – гипоталамус – гипофиз – надпочечники» (ЛГГН), что приводит к снижению уровня стрессовых гормонов – адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортикостерона – в крови крыс [30, 44].

Кроме того, в экспериментах на животных (мышьях и крысах) было также показано, что водно-спиртовой экстракт из корней и корневищ марены дикой (*Rubia peregrina L.*), традиционно считающейся на итальянском острове Сардиния природным афродизиактом – повышает дофаминергическую активность в ЦНС и действительно способствует повышению сексуальной активности животных [22].

Ализарин и пурпурин повышают чувствительность периферических тканей и ткани мозга к инсулину, активируют гликолиз и уменьшают глюконеогенез, снижают уровень глюкозы в плазме крови, предотвращают или снижают накопление жира при кормлении экспериментальных животных жирной, высококалорийной пищей, тормозят развитие сахарного диабета (СД) 2-го типа, диабетической энцефалопатии и деменции в этой модели. А это весьма важно в контексте данной статьи, поскольку хорошо известно, что инсулинорезистентность ЦНС играет важную роль в патогенезе и депрессивных расстройств, и БАР, и шизофрении, и многих НДЗ, включая БА и БП [35, 56].

Ещё эффективнее в отношении предотвращения СД 2-го типа, диабетической энцефалопатии и деменции оказался целостный водно-спиртовой экстракт из корней и корневищ марены красильной (*Rubia tinctorum L.*). Вероятно, это потому, что он содержит, помимо антрахиноновых красителей ализарина и пурпурина, также многие другие антиоксиданты, полифенольные соединения и флавоноиды, в частности, нарингенин и кверцетин [15].

В экстрактах корней растений рода марены (*Rubia spp.*) обнаружены также вещества со свойствами блокаторов медленных верапамил-чувстви-

тельных кальциевых каналов (БМКК). Учитывая ту роль, которую играет избыточное накопление внутриклеточного кальция и связанная с этим кальций-опосредованная эксайтотоксичность, а также нарушения в работе верапамил-чувствительных кальциевых каналов (в частности, врождённые мутации в гене *CACNA1*) в этиопатогенезе БАР и различных НДЗ, а также то, что верапамил является известным нейропротектором и нормотимиком (НТ) – можно предположить, что блокада верапамил-чувствительных кальциевых каналов тоже играет важную роль в общем механизме нейропротективного действия экстрактов марены [19].

Кроме того, свойства верапамил-подобного БМКК могут также хорошо объяснять известную спазмолитическую, гипотензивную и кардиодепрессивную (отрицательную хронотропную) активность экстрактов корня марены [19].

Ализарин и пурпурин уменьшают накопление  $\beta$ -амилоида в экспериментальной модели БА у животных, уменьшают вызванную накоплением  $\beta$ -амилоида нейротоксичность и апоптотическую гибель нейронов, тормозят образование тау-фибрилл, нарастание поведенческих нарушений и КН [52].

Пурпурин оказывает мощное антиоксидантное, противовоспалительное и нейропротективное действие в экспериментальной модели ишемического инсульта (модели ишемии-реперфузии) [7, 23].

Показано, что пурпурин угнетает активность NLRP3 инфламмасом, воспалительных и проапоптотических внутриклеточных сигнальных каскадов, таких, как p38 MAPK и Вах, уменьшает выделение воспалительных цитокинов и генерацию свободных радикалов (активных форм кислорода и азота) [7, 23].

За счёт своей нейропротективной, антиоксидантной и противовоспалительной, а также про-дофаминергической активности, водно-спиртовой экстракт марены сердцелистной (*Rubia cordifolia L.*) снижает вероятность развития поздних дискинезий (ПД) в экспериментальной модели на животных [38].

Антиоксидантная, противовоспалительная и нейропротективная активность экстракта марены сердцелистной (*Rubia cordifolia L.*) проявляется также в наличии у него радиозащитных свойств. В экспериментальной модели острой лучевой болезни экстракт из этого растения уменьшает как острое лучевое поражение ЦНС, так и риск развития в дальнейшем поздней лучевой деменции или позднего лучевого некроза головного мозга [50].

Ещё одно соединение, выделенное из корней и корневищ растений рода марены – моллюгин – также проявляет мощные антиоксидантные, противовоспалительные и нейропротективные свойства. Они реализуются, в частности, через активацию фермента гемоксигеназы-1 (НОХ-1) и повы-



шение образования эндогенного оксида углерода (эндогенного угарного газа) – важного газомедиатора [21].

### **Роль растительных пигментов в великих нейрогистологических открытиях последних двух веков**

На ранних этапах развития гистологии учёные ещё не имели доступа к современным синтетическим красителям, таким, как эозин, для одной из самых популярных сегодня гистологических окрасок (комбинации гематоксилина и эозина). Поэтому для окрашивания тканей мозга (как и других тканей организма) – в те времена часто применялись натуральные растительные пигменты [31].

Так, именно с использованием натурального красителя ализарина красного, получаемого из корней марены красильной, и обладающего свойством давать ещё более сильную ярко-красную окраску при связывании с ионами кальция – Алоис Альцгеймер в 1907 году впервые доказал, что амилоидные бляшки и фибриллы в мозгу, наблюдаемые при впервые описанной им болезни (болезни Альцгеймера – БА) – с течением болезни подвергаются кальцификации [31].

Позднее ализарин красный также использовался для доказательства кальцификации базальных ядер при болезни Фара, для доказательства кальцификации шишковидной железы (эпифиза) у некоторой части пациентов с биполярным аффективным расстройством (БАР), для доказательства кальцификации холестериновых бляшек в стенках сосудов при церебральном атеросклерозе, для доказательства наличия патологических отложений кальция в области чёрной субстанции при болезни Паркинсона (БП) [31].

Сами же амилоидные бляшки в мозгу Алоис Альцгеймер окрашивал при помощи куркумина, который обладает свойством интенсивно связываться с амилоидными белками в различных тканях [31].

Ярко-красный высоко липофильный каротиноидный пигмент ликопин, извлечённый из спелых томатов сорта черри, послужил тем красителем, который помог доказать накопление в нейронах липофусцина при болезни Ниманна-Пика [31].

Впервые эта болезнь была описана Альбертом Ниманном в 1914 году, а доказательство того, что при ней происходит накопление в нейронах липофусцина, поступило от Людвиг Пика в начале 1930-х годов [Mescher AL, 2021].

Позднее было показано (и тоже с помощью ликопина), что липофусцин, хотя и в гораздо меньшей степени, чем при болезни Ниманна-Пика,

накапливается в нейронах также при любом оксидативном стрессе, при старении мозга, при нейровоспалении, при различных нейродегенеративных заболеваниях, включая БА и БП [31].

Ярко-красный пигмент пурпурин, также добываемый из марены красильной, становится фиолетовым (пурпурным) при связывании с катионами некоторых двухвалентных переходных металлов, например железа и меди. Это было использовано для доказательства накопления меди в мозгу при болезни Вильсона-Коновалова и для доказательства накопления железа в базальных ядрах мозга при гемохроматозе [31].

### **Представление клинического случая**

*Клинический случай* (публикуется с информированного согласия пациентки). Пациентка М. М., 1999 г. р. (22 года на момент обращения за консультацией к одному из соавторов данной статьи), замужняя, неработающая (домохозяйка). Проживает с семьёй в одной из республик Северного Кавказа, РФ.

С подросткового возраста данная пациентка страдала ожирением и СПКЯ. На момент обращения за первой консультацией масса её тела составляла 84 кг, при росте 155 см. Это даёт нам вычисленный индекс массы тела (ИМТ), равный 35. Менструальный цикл у пациентки был ановуляторным, отличался крайней нерегулярностью. Менструаций могло не быть по несколько месяцев (каждый раз – разное количество месяцев). Затем наступало обильное болезненное кровотечение, после которого снова наблюдался период аменореи различной продолжительности.

До обращения за консультацией к одному из соавторов данной статьи, пациентка неоднократно получала от местного гинеколога-эндокринолога назначения различных комбинированных оральных контрацептивов (КОК), с целью налаживания регулярного менструального цикла. Назначенные КОК она вскоре переставала принимать, так как их длительный приём приводил к ещё большей прибавке массы тела.

Также с подросткового возраста у данной пациентки наблюдалось хроническое лёгкое тревожно-депрессивное состояние. По его поводу пациентка к врачам не обращалась. Лечения по этому поводу, соответственно, не получала.

На фоне некоторых изменений, происходивших в последние годы в общественной жизни России, пациентка стала испытывать всё возрастающую тревогу за мужа. Нарушился сон. По собственным словам пациентки, она «почти перестала спать по ночам», что, конечно, является преувеличе-

нием. Усугубилось депрессивное состояние. Это и послужило причиной для обращения пациентки за консультацией в 2021 году.

На момент обращения за первой консультацией показатель шкалы Бека самооценки депрессии (BDI-II) у пациентки составлял 15 баллов (лёгкая депрессия), показатель шкалы Шихана самооценки тревоги (SAI) – составлял 38 баллов (умеренно выраженная тревожность). Был поставлен диагноз ТДР.

Пациентка и её муж просили «по возможности не назначать психотропных препаратов», так как опасались возможного дополнительного увеличения массы её тела. Об этом частом ПЭ от психофармакотерапии (ПФТ) они были заранее слышаны. В то же время ни пациентка, ни её муж не возражали против соматотропного лечения, а также против «лекарств из натуральных компонентов». Более того, муж пациентки заявил, что, «имея родственников в Европе, может достать любые БАД, в том числе и те, которые сейчас не поставляются в Россию». Так как ТДР у пациентки было сравнительно лёгким, то мы сочли возможным пойти ей и её мужу навстречу в вопросе о попытке купирования ТДР без применения ПФТ.

Поскольку ожирение может привести к многообразным вторичным негативным последствиям для соматического здоровья, то пациентке был предложен детальный план соматического обследования, который она выполнила. В процессе обследования у пациентки в биохимическом анализе крови была выявлена гиперурикемия (380 мкмоль/л). Также при ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек – были найдены 2 мелких (2 мм и 3 мм в диаметре) конкремента в лоханках левой и правой почек соответственно. Был поставлен диагноз начальной стадии уратной формы МКБ.

С целью похудения, нормализации чувствительности тканей к инсулину и лечения депрессии и СПКЯ, пациентке была предписана диета с плавным, постепенным, поэтапным ограничением общего суточного калоража пищи до 1000 ккал/сут, за счёт редукции потребления в первую очередь легкоусвояемых углеводов. С целью снижения гиперурикемии и уменьшения риска прогрессирования МКБ ограничено также потребление продуктов, содержащих большое количество пуринов (печень, почки, мозги и другие субпродукты, кофе). Наложён строгий запрет на любой приём пищи после 18:00. Предписана программа плавного увеличения физических нагрузок.

С теми же целями пациентке были назначены метформин, с плавным доведением дозы до 2000 мг/сут в 2 приёма по 1000 мг после завтрака и ужина, комплексный БАД Fat Metabolizer (100 мг кофеина, 30 мг синэф-

рина, 850 мг омега-3 ПНЖК, 400 мг эпигаллокатехина галлата, 125 мкг пиколината хрома, 6 мг пиперина в одной капсуле) – по 1 капсуле утром и в обед, и комплексный БАД Antioxidant Defense (250 мг ресвератрола, 500 мг экстракта листьев оливы, 500 мг куркумина, 15 мг ликопина, по 20 мг лютеина и зеаксантина в оливковом масле в одной капсуле) – также по 1 капсуле утром и в обед.

С учётом наличия у пациентки мелких уратных конкрементов в почках и гиперурикемии в крови, и известной роли экстракта марены красильной в облегчении отхождения камней, в снижении гиперурикемии и предотвращении повторного камнеобразования, а также в надежде на возможный дополнительный антидепрессивный эффект содержащихся в экстракте марены красильной пигментов ализарина и пурпурина – пациентке также были назначены аптечный экстракт марены красильной по 250 мг утром и вечером, и обильное питьё минеральной воды Donat Mg.

Данная программа привела к быстрому (уже в первые 2 месяца терапии) восстановлению регулярного менструального цикла. В течение первых 8 месяцев терапии пациентка похудела с 84 кг до 60 кг (ИМТ = 25). Нормализовались сон, настроение, общее самочувствие, уровень тревожности.

Пациентке было разрешено попытаться забеременеть. При этом БАД с пиколинатом хрома и аптечный экстракт марены красильной были отменены (возможный мутагенный риск?). Метформин и растительные антиоксиданты – были оставлены вплоть до родов (отменены сразу после родов, из-за опасения возможного их влияния на вкус материнского молока или на уровень гликемии и аппетит у ребёнка). Добавлен поливитаминный комплекс для беременных. Беременность протекала нормально, ребёнок (девочка) родилась на 38-й неделе с весом 3500 г.

На момент написания статьи дочери данной пациентки – 6 месяцев. Ребёнок находится на грудном вскармливании, развивается нормально. Ремиссия как по линии СПКЯ, так и по линии ТДР у пациентки сохраняется.

### **Заключение**

Как видно из приведённых нами данных литературы, целый ряд растительных пигментов, помимо тех, которые уже рассматривались нами в первой части статьи – имеют большой терапевтический потенциал для использования в лечении ряда психических и неврологических заболеваний, таких, как депрессии, тревожные состояния, различные НДЗ.

Это, в том числе, и те растительные пигменты, которые были сравнительно малоизвестны как психиатрам и неврологам, так и специалистам превен-

тивной (профилактической) медицины, но всегда были хорошо известны – в том числе именно в качестве психотропных и нейротропных средств – специалистам, занимающимся изучением ТКМ, или индийской аюрведической медицины, или традиционной медицины индейцев Америки.

Это и те растительные пигменты, которые европейским врачам, как правило, были известны совсем в другом качестве. Например, экстракт марены красильной был известен европейцам прежде всего как средство, облегчающее отхождение почечных камней и предотвращающее повторное камнеобразование, а не как АД, АЛ или нейропротектор. Между тем, ализарин и пурпурин из марены красильной обладают клинически значимой антидепрессивной, анксиолитической и нейропротективной активностью.

Приведённый нами клинический пример иллюстрирует, как с помощью грамотного использования сочетания метформина, пиколината хрома, омега-3 ПНЖК, термоджеников-жиросжигателей (кофеина и синефрина) и ряда растительных пигментов, по совместительству являющихся также и мощными антиоксидантами (куркумина из корня куркумы длинной, ресвератрола из тёмного винограда, эпигаллокатехина галлата из зелёного чая, олеуропеина из листьев оливы, ликопина, лютеина с зеаксантином, экстракта марены красильной, содержащего ализарин и пурпурин), низкокалорийной диеты и физических нагрузок – оказалось возможным добиться ремиссии у пациентки с СПКЯ, ожирением, гиперурикемией, уратной формой мочекаменной болезни и ТДР, вообще не прибегая к назначению ПФГ.

Кроме того, приведённые нами исторические данные также демонстрируют то, какую огромную роль сыграли некоторые растительные пигменты, применявшиеся для окраски гистологических срезов до появления современных синтетических красителей, таких, как эозин – в великих нейрогистологических открытиях прошлого. В частности, они сыграли большую роль в приоткрытии завесы тайны над патогенезом БА или болезни Ниманна-Пика.

Характерно, что, как и в случае с изучением современными методами фармакологических свойств некоторых пряных и ароматических растений (у которых биологически активными компонентами, во многих случаях, оказались те же вещества, которые обуславливают их специфический вкус и аромат) [1, 2] – у многих красящих растений биологически активными компонентами, полезными в том числе для применения в психиатрии и неврологии, оказались именно их специфические пигменты.

В случае с пряными и ароматическими растениями это объясняют, в частности, тем, что наши обоняние и вкус эволюционировали именно для

того, чтобы распознавать полезные и вредные для нас вещества в окружающей нас среде [1, 2]. А в случае с красящими растениями – связью между химическим строением вещества и спектром его поглощения и отражения в видимом нами диапазоне электромагнитного излучения (ЭМИ). Эта связь объясняет, почему столь многие растительные пигменты по совместительству являются также и мощными антиоксидантами и сквенджер-ами свободных радикалов.

Это ещё раз доказывает, что недопустимо априорно игнорировать или отвергать эмпирический опыт традиционной народной медицины, накопленный в течение столетий, даже если изначальные основания для него кажутся нам совершенно ненаучными (как в случае с верой в мистическое или магическое значение определённых цветов, на которой первоначально и основывалось медицинское применение растительных пигментов).

Как мы показали выше, при изучении этого опыта современными методами – может обнаружиться, что у применения тех или иных растений, будь они изначально красящими и/или пряными и ароматическими, в медицине (в том числе – в психиатрии и неврологии), на самом деле, есть другие – и совершенно не мистические, вполне рациональные и научные с современной точки зрения – основания.

### *Список литературы / References*

1. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Пряные и ароматические растения в психиатрии и неврологии: научный обзор. Часть I // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2018. Т. 10. № 1. С. 90-123. <https://doi.org/10.12731/wsd-2018-1-90-123>
2. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Пряные и ароматические растения в психиатрии и неврологии: научный обзор. Часть II // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2018. Т. 10. № 2. С. 40-73. <https://doi.org/10.12731/wsd-2018-2-40-73>
3. Aggarwal B.W., Shishodia S. Resveratrol in Health and Disease (Oxidative Stress and Disease) // CRC Press. 1st Ed. 2005. 712 p.
4. Ahmed H.M. Ethnomedicinal, Phytochemical and Pharmacological Investigations of *Perilla frutescens* (L.) Britt // Molecules, 2018, vol. 24, no. 1, p. 102. <https://doi.org/10.3390/molecules24010102>
5. Azgomi R.D., Jazani A.M., Karimi A., Pourreza S. Potential roles of genistein in polycystic ovary syndrome: A comprehensive systematic review // Eur J Pharmacol, 2022, vol. 933, p. 175275. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175275>
6. Cásedas G., Les F., López V. Anthocyanins: Plant Pigments, Food Ingredients or Therapeutic Agents for the CNS? A Mini-Review Focused on Clinical Trials

- // *Curr Pharm Des*, 2020, vol. 26, no. 16, pp. 1790-1798. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200127093701>
7. Chen D.B., Gao H.W., Peng C., Pei S.Q., Dai A.R., Yu X.T., Zhou P., Wang Y., Cai B. Quinones as preventive agents in Alzheimer's diseases: focus on NLRP3 inflammasomes // *J Pharm Pharmacol*, 2020, vol. 11, no. 72, pp. 1481-1490. <https://doi.org/10.1111/jphp.13332>
  8. Cordaro M., Cuzzocrea S., Crupi R. An Update of Palmitoylethanolamide and Luteolin Effects in Preclinical and Clinical Studies of Neuroinflammatory Events // *Antioxidants (Basel)*, 2020, vol. 9, no.3, p. 216. <https://doi.org/10.3390/antiox9030216>
  9. Crowe-White K.M., Phillips T.A., Ellis A.C. Lycopene and cognitive function // *J Nutr Sci*, 2019, no. 8, p. e20. <https://doi.org/10.1017/jns.2019.16>
  10. Davey K. Natural Dyeing: Learn How to Create Color and Dye Textiles Naturally // Hardie Grant. 2022. 144 p.
  11. Dean J., Casselman K.D. Wild Color, Revised and Updated Edition: The Complete Guide to Making and Using Natural Dyes // Potter Craft. 2010. 144 p.
  12. Dorey C.K., Gierhart D., Fitch K.A., Crandell I., Craft N.E. Low Xanthophylls, Retinol, Lycopene, and Tocopherols in Grey and White Matter of Brains with Alzheimer's Disease // *J Alzheimers Dis*, 2022, <https://doi.org/10.3233/JAD-220460>
  13. Durazzo A., Lucarini M., Santini A. Nutraceuticals in Human Health // Mdpi AG. 2020. 226 p.
  14. Dwight A.J. Luteolin: Natural Occurrences, Therapeutic Applications and Health Effects (Plant Science Research and Practices) // Nova Science Pub Inc. 2015. 119 p.
  15. Eltamany E.E., Nafie M.S., Khodeer D.M., El-Tanahy A.H., Abdel-Kader M.S., Badr J.M., Abdelhameed R.A. Rubia tinctorum root extracts: chemical profile and management of type II diabetes mellitus // *RSC Adv*, 2020, vol. 41, no. 10, pp. 24159-24168. <https://doi.org/10.1039/d0ra03442h>
  16. Fan J., Zhang K., Jin Y., Li B., Gao S., Zhu J., Cui R. Pharmacological effects of berberine on mood disorders // *J Cell Mol Med*, 2019, vol. 23, no. 1, pp. 21-28. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13930>
  17. Farzaei M.H., Rahimi R., Nikfar S., Abdollahi M. Effect of resveratrol on cognitive and memory performance and mood: A meta-analysis of 225 patients // *Pharmacol Res*, 2018, vol. 128, pp. 338-344. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.08.009>
  18. Ge H., Yang T., Sun J., Zhang D. Associations between dietary carotenoid intakes and the risk of depressive symptoms // *Food Nutr Res*, 2020, no. 64. <https://doi.org/10.29219/fnr.v64.3920>

19. Gilani A.H., Janbaz K.H., Zaman M., Lateef A., Suria A., Ahmed H.R. Possible presence of calcium channel blocker(s) in *Rubia cordifolia*: an indigenous medicinal plant // *J Pak Med Assoc*, 1994, vol. 4, no. 44, pp. 82-85.
20. Henriques J.F., Serra D., Dinis T.C., Almeida L.M. The Anti-Neuroinflammatory Role of Anthocyanins and Their Metabolites for the Prevention and Treatment of Brain Disorders. // *Int J Mol Sci*, 2020, vol. 21, no. 22, p. 8653. <https://doi.org/10.3390/ijms21228653>
21. Jeong G.S., Lee D.S., Kim D.C., Jahng Y., Son J.K., Lee S.H., Kim Y.C. Neuroprotective and anti-inflammatory effects of mollugin via up-regulation of heme oxygenase-1 in mouse hippocampal and microglial cells // *Eur J Pharmacol*. 2011, vol. 3, no. 654, pp. 226-234. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.12.027>
22. Kasture S., Pawar A., Kasture A., Foddis C., Frau M., Maxia A. Effect of ethanolic extract of *Rubia peregrina* L. (Rubiaceae) on monoamine-mediated behaviour. *Nat Prod Res*. 2011, vol. 20, no. 25, pp. 1950-1954. <https://doi.org/10.1080/14786419.2010.515129>
23. Kim W., Kwon H.J., Jung H.Y., Hahn K.R., Yoon Y.S., Hwang I.K., Choi S.Y., Kim D.W. Neuroprotective Effects of Purpurin Against Ischemic Damage via MAPKs, Bax, and Oxidative Stress Cascades in the Gerbil Hippocampus // *Mol Neurobiol*, 2022, vol. 4, no. 59, pp. 2580-2592. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02642-0>
24. Krinsky N.I., Mayne S.T., Sies H. Carotenoids in Health and Disease (Oxidative Stress and Disease) // CRC Press. 1st Ed. 2004. 576 p.
25. Landrum J.T., Nolan J. Carotenoids and Retinal Disease // CRC Press. 1st Ed. 2013. 272 p.
26. Lee H.W., Ryu H.W., Kang M.G., Park D., Oh S.R., Kim H. Selective inhibition of monoamine oxidase A by purpurin, an anthraquinone // *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, vol. 5, no. 27, pp. 1136-1140. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.01.085>
27. Li R., Robinson M., Ding X., Geetha T., Al-Nakkash L., Broderick T.L., Babu J.R. Genistein: A focus on several neurodegenerative diseases // *J Food Biochem*, 2022, vol. 46, no. 7, p. e14155. <https://doi.org/10.1111/jfbc.14155>
28. Li Y., Zhang J. Serum concentrations of antioxidant vitamins and carotenoids are low in individuals with a history of attempted suicide // *Nutr Neurosci*, 2007, vol. 1-2, no. 10, pp. 51-58. <https://doi.org/10.1080/10284150701250747>
29. Liang J., Wang Y., Chen M. The Association between Dietary Carotenoid Intake and Risk of Depression among Patients with Cardiometabolic Disease // *Int Heart J*, 2023, <https://doi.org/10.1536/ihj.22-453>.
30. Ma L., Hu P., Zhang J., Cui W., Zhao X. Purpurin exerted antidepressant-like effects on behavior and stress axis reactivity: evidence of serotonergic engage-



- ment // *Psychopharmacology* (Berl), 2020, vol. 3, no. 237, pp. 887-899. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05422-w>
31. Mescher A.L. *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas* // McGraw Hill Medical. 17th Ed. 2021. 576 p.
  32. Min J., Min K. Serum lycopene, lutein and zeaxanthin, and the risk of Alzheimer's disease mortality in older adults // *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2014, vol. 37, no. 3-4, pp. 246-256. <https://doi.org/10.1159/000356486>
  33. Mosconi L. *Brain Food: The Surprising Science of Eating for Cognitive Power* // Avery. 2019. 368 p.
  34. Motohashi N. *Anthocyanins: Structure, Biosynthesis and Health Benefits* // Nova Science Pub Inc. 2014. 323 p.
  35. Nam W., Nam S.H., Kim S.P., Levin C., Friedman M. Anti-adipogenic and anti-obesity activities of purpurin in 3T3-L1 preadipocyte cells and in mice fed a high-fat diet // *BMC Complement Altern Med*, 2019, vol. 1, no. 19, p. 364. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2756-5>
  36. Niu K., Guo H., Kakizaki M., Cui Y., Ohmori-Matsuda K., Guan L., Hozawa A., Kuriyama S., Tsuboya T., Ohru T., Furukawa K., Arai H., Tsuji I., Nagatomi R. A tomato-rich diet is related to depressive symptoms among an elderly population aged 70 years and over: a population-based, cross-sectional analysis // *J Affect Disord*, 2013, vol. 144, no. 1-2, pp. 165-170. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.04.040>
  37. Nouri M., Nasr-Esfahani M.H., Tarrahi M.J., Amani R. The Effect of Lycopene Supplementation on Mood Status and Quality of Life in Infertile Men: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial // *Int J Fertil Steril*, 2020, vol. 1, no. 14, pp. 17-22. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2020.5888>
  38. Patil R.A., Kasture S.B. Protective effect of *Rubia cordifolia* on reserpine-induced orofacial dyskinesia // *Nat Prod Res*. 2012, vol. 22, no. 26, pp. 2159-2161. <https://doi.org/10.1080/14786419.2011.635341>
  39. Perez-Castineira J. *Chemistry and Biochemistry of Food* (De Gruyter Textbook) // De Gruyter. 2020. 546 p.
  40. Preedy V.R., Watson R.R. *Lycopene: Nutritional, Medicinal and Therapeutic Properties* // CRC Press. 1st Ed. 2009. 472 p.
  41. Shan M., Yu S., Yan H., Chen P., Zhang L., Ding A. A Review of the Botany, Phytochemistry, Pharmacology and Toxicology of *Rubiae Radix et Rhizoma* // *Molecules*, 2016, vol. 12, no. 21, p. 1747. <https://doi.org/10.3390/molecules21121747>
  42. Shinjo N., Parkinson J., Bell J., Katsuno T., Bligh A. Berberine for prevention of dementia associated with diabetes and its comorbidities: A systematic review

- // J Integr Med, 2020, vol. 18, no. 2, pp. 125-151. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2020.01.004>
43. Shojaei-Zarghani S., Rafraf M. Resveratrol and Markers of Polycystic Ovary Syndrome: a Systematic Review of Animal and Clinical Studies // *Reprod Sci*, 2022, vol. 29, no. 9, pp. 2477-2487. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00653-9>
  44. Singh J., Hussain Y., Luqman S., Meena A. Purpurin: A natural anthraquinone with multifaceted pharmacological activities // *Phytother Res*, 2020. <https://doi.org/10.1002/ptr.6965>
  45. Sommerburg O., Siems W., Kraemer K. Carotenoids and Vitamin A in Translational Medicine (Oxidative Stress and Disease) // CRC Press. 1st Ed. 2016. 436 p.
  46. Tanumihardjo S.A. Carotenoids and Human Health (Nutrition and Health) // *Humana*. 2012. 354 p.
  47. Thangavel P., Puga-Olguin A., Rodríguez-Landa J.F., Zepeda R.C. Genistein as Potential Therapeutic Candidate for Menopausal Symptoms and Other Related Diseases // *Molecules*, 2019, vol. 24, no. 21, p. 3892. <https://doi.org/10.3390/molecules24213892>
  48. Theoharides T.C., Cholevas C., Polyzoidis K., Politis A. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue // *Biofactors*, 2021, vol. 47, no. 2, pp. 232-241. <https://doi.org/10.1002/biof.1726>
  49. Tosatti J.G., Fontes A.S., Caramelli P., Gomes K.B. Effects of Resveratrol Supplementation on the Cognitive Function of Patients with Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials // *Drugs Aging*, 2022, vol. 39, no. 4, pp. 285-295. <https://doi.org/10.1007/s40266-022-00923-4>
  50. Tripathi Y.B., Singh A.V. Role of *Rubia cordifolia* Linn. in radiation protection // *Indian J Exp Biol*, 2007, vol. 7, no. 45, pp. 620-625.
  51. Vaclavik V.A., Christian E.W., Campbell T. Essentials of Food Science (Food Science Text Series) // Springer. 2020. 503 p.
  52. Viswanathan G.K., Shwartz D., Losev Y., Arad E., Shemesh C., Pichinuk E., Engel H., Raveh A., Jelinek R., Cooper I., Gosselet F., Gazit E., Segal D. Purpurin modulates Tau-derived VQIVYK fibrillization and ameliorates Alzheimer's disease-like symptoms in animal model // *Cell Mol Life Sci*, 2020, vol. 14, no. 77, pp. 2795-2813. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03312-0>
  53. Wallace T.C., Giusti M.M. Anthocyanins in Health and Disease (Oxidative Stress and Disease) // CRC Press. 1st Ed. 2017. 376 p.

54. Watt D. All you need to know about berberine: Everything You Need to Know About Berberine And Its Uses, Side Effects, Interactions and Warnings // Amazon Publishing Services. 2020. 47 p.
55. Wen M., Chen Q., Chen W., Yang J., Zhou X., Zhang C., Wu A., Lai J., Chen J., Mei Q., Yang S., Lan C., Wu J., Huang F., Wang L. A comprehensive review of *Rubia cordifolia* L.: Traditional uses, phytochemistry, pharmacological activities, and clinical applications // *Front Pharmacol.* 2022, no. 13, p. 965390. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.965390>
56. Xu L., Xing M., Xu X., Saadelddeen F.S., Liu Z., Wei J., Kang W. Alizarin increase glucose uptake through PI3K/Akt signaling and improve alloxan-induced diabetic mice. *Future Med Chem.* 2019, vol. 5, no. 11, pp. 395-406. <https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0515>
57. Yamaguchi M. Genistein and Daidzein: Food Sources, Biological Activity and Health Benefits (Nutrition and Diet Research Progress) // Nova Science Pub Inc. 2015. 182 p.
58. Yu Q., Xue F., Li Z., Li X., Ai L., Jin M., Xie M., Yu Y. Dietary Intake of Carotenoids and Risk of Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Antioxidants (Basel)*, 2022, vol. 11, no. 11, p. 2205. <https://doi.org/10.3390/antiox11112205>
59. Zhu W.Q., Wu H.Y., Sun Z.H., Guo Y., Tong-Tong T.T., Li B.J., Li X., Cui R.J. Current Evidence and Future Directions of Berberine Intervention in Depression // *Front Pharmacol*, 2022, vol. 13, p. 824420. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.824420>
60. Zia-Ul-Haq M., Dewanjee S., Riaz M. Carotenoids: Structure and Function in the Human Body // Springer. 1st Ed. 2021. 875 p.

#### ДАнные ОБ АВТОРАХ

**Беккер Роман Александрович**, независимый исследователь в области психофармакологии  
ул. Бен-Гурион, 26/7, г. Азур, 5801726, Израиль  
[romanbekker2022@gmail.com](mailto:romanbekker2022@gmail.com)

**Быков Юрий Витальевич**, врач анестезиолог-реаниматолог, врач психиатр-нарколог, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, педиатрический факультет ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России»  
ул. Мира, 310, г. Ставрополь, 355017, Российская Федерация  
[yubykov@gmail.com](mailto:yubykov@gmail.com)

---

---

### DATA ABOUT THE AUTHORS

**Roman A. Bekker**, independent researcher in the field of psychopharmacology  
*26/7, Ben-Gurion Str., Azur, 5801726, Israel*  
*romanbekker2022@gmail.com*  
*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0773-3405>*

**Yuriy V. Bykov**, Anesthesiologist, Psychiatrist, Addiction Medicine Specialist,  
Candidate of Medical Sciences, Teaching Assistant at the Department  
of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Care, Department  
of Pediatrics  
*Stavropol State Medical University*  
*310, Mira Str., Stavropol, 355017, Russian Federation*  
*yubykov@gmail.com*  
*ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>*

Поступила 29.04.2023

После рецензирования 10.05.2023

Принята 20.05.2023

Received 29.04.2023

Revised 10.05.2023

Accepted 20.05.2023