

**УДК 615.1:582.738**

## **АНТИСТРЕССОРНОЕ И АДАПТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭКСТРАКТА ТРАВЫ *ASTRAGALUS VULPINUS***

*Сергалиева М. У., Цибизова А. А., Баишкина О. А., Самогруева М. А.*

*ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава  
России, Астрахань, Россия  
E-mail: charlina\_astr@mail.ru*

В статье представлены результаты по изучению стресспротективных и адаптогенных свойств экстракта травы Астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus Willd*) в условиях липополисахаридного иммунного стресса. Эксперименты выполнены на белых нелинейных крысах-самцах, которые были разделены на 3 группы: 1-ая – интактный контроль, получавший эквивалентное количество дистиллированной воды; 2-ая – животные с моделью иммунного стресса, сформированного путем однократного введения липополисахарида в дозе 100 мкг/кг; 3-я – особи, получавшие на фоне иммунного стресса внутривенно экстракт *Astragalus vulpinus* в дозе 50 мг/кг в течение двух недель. Выявлено, что экстракт *Astragalus vulpinus* на фоне липополисахаридного иммунного стресса оказывает стресспротективное действие, уменьшая выраженность окислительных процессов, что подтверждается снижением концентрации продуктов перекисидации, а также повышением уровня активности каталазы в ткани печени.

**Ключевые слова:** иммунный стресс, липополисахарид, экстракт Астрагала лисьего, перекисное окисление липидов, каталаза, поведение.

### **ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время одной из актуальных проблем современной медицины является проблема адаптации человека к окружающей среде [1]. Любое стрессовое воздействие оказывает негативное влияние на организм и инициирует возникновение или обострение течения и нейропсихических и соматических заболеваний [2, 3]. Установлено, что стресс сопровождается активацией процессов свободнорадикального окисления, что в еще большей степени усугубляет течение патологических процессов [4–8].

С целью предотвращения развития неблагоприятных последствий требуется применение фармакологических средств, повышающих неспецифическую резистентность организма, так называемых, адаптогенов преимущественно природного происхождения [9–12]. В последние годы особое внимание исследователей привлекают многолетние травянистые растения крупного рода *Astragalus* семейства *Fabaceae*. Присущие им фармакологические свойства, уникальный состав биологически активных веществ различных классов химических соединений, достаточность сырьевой базы аргументируют целесообразность исследования представителей растений рода *Astragalus* и разработки на его основе

новых эффективных лекарственных средств, в том числе и со стресспротекторными и адаптогенными свойствами [13–17].

В связи с этим целью исследования – изучение стресспротективных и адаптогенных свойств экстракта травы Астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus Willd*) в условиях липополисахаридного иммунного стресса.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования выполнены на белых нелинейных крысах-самцах массой 250–260 г. в соответствии с ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными» и требованиями Директивы Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях (2010/63/EU) и одобрены локальным этическим комитетом Астраханского государственного медицинского университета (протокол заключения № 6 от 27 ноября 2018 года).

Подопытные животные были разделены на 3 группы: 1-ая – интактный контроль; 2-ая – животные с моделью иммунного стресса, сформированного путем однократного введения липополисахарида (ЛПС), выделенного из микробных клеток *Salmonella typhi*, в дозе 100 мкг/кг (производитель филиал «Медгамал» ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи», Россия); 3-я – особи, получавшие на фоне ЛПС-индуцированного иммунного стресса внутрижелудочно экстракт Астрагала лисьего (АЛ) по 50 мг/кг/сут в течение двух недель.

После выведения животных из эксперимента определяли наличие стрессорных изменений во внутренних органах: снижение количества эозинофилов, увеличение массы надпочечников, наличие эрозивно-язвенных изменений в слизистой оболочке желудка. С целью изучения антиоксидантных свойств экстракта АЛ спектрофотометрическим методом определяли интенсивность процессов свободнорадикального окисления в ткани печени по показателям: уровень ТБК-реактивных продуктов, скорость спонтанного и индуцированного аскорбатом и ионами железа ПОЛ и уровень активности фермента – каталазы. Поведение лабораторных животных изучали, применяя поведенческий тест «Открытое поле» (ОП).

Статистическую обработку данных осуществляли при помощи программы BIOSTAT 2008 Professional 5.8.4.3., вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m) и представляли в виде  $M \pm m$ . Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений, достоверными считались результаты при  $p < 0,05$ . Связь между различными признаками в исследуемой выборке определялась с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Спирмена (r).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования было выявлено, что ЛПС-индуцированное воздействие сопровождается развитием классических стрессорных изменений внутренних органов, характерных для «триады Селье»: увеличение массы надпочечников на

53 % ( $p < 0,05$ ), степени выраженности эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки желудка на 71 % ( $p < 0,05$ ) и снижение количества эозинофилов на 53 % по сравнению с контрольными крысами ( $p < 0,001$ ) (рис. 1).

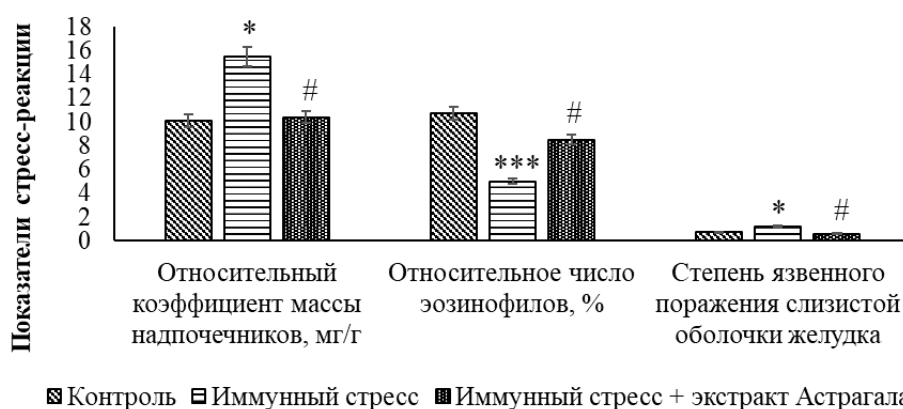


Рис. 1. Влияние экстракта травы Астрагала лисьего на показатели «стрессорной триады» при стресс-индуцированном повреждении.

Примечание: здесь и далее \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – относительно контроля; # –  $p < 0,05$ ; ## –  $p < 0,01$ ; ### –  $p < 0,001$  – относительно стресса.

Курсовое введение экстракта АЛ в условиях иммунного стресса привело к снижению относительного коэффициента массы надпочечников на 33 %, степени эрозивного поражения слизистой желудка на 50 %, а также к повышению уровня эозинофилов в крови на 70 % по отношению к стрессированным животным ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Как следует из данных, приведенных на рисунке 2, на фоне ЛПС-индуцированной патологии у стрессированных животных наблюдалось уменьшение массы селезенки на 31 % по сравнению с группой «контроль» ( $p < 0,05$ ). Введение испытуемого экстракта в условиях иммунного стресса сопровождалось увеличением массы селезенки на 37 % относительно группы «стресс» ( $p < 0,01$ ).

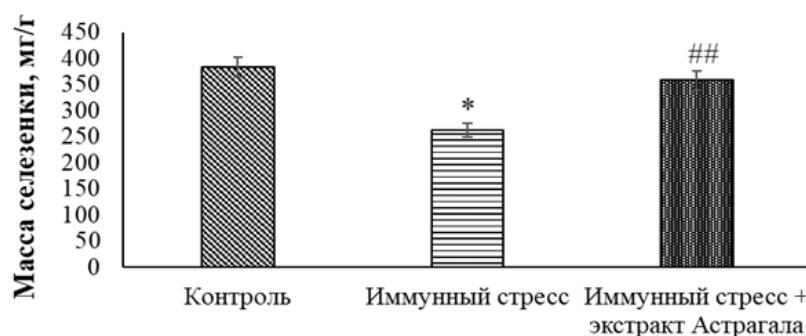


Рис. 2. Влияние экстракта травы Астрагала лисьего на массу селезенки при стресс-индуцированном повреждении.

ЛПС-иммунный стресс сопровождался инволюцией тимуса в группе стрессированных животных на 31 % относительно контрольных крыс ( $p < 0,05$ ). Применение экстракта АЛ на фоне иммунного стресса привело к увеличению массы тимуса на 38 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями у крыс группы «стресс» (рис. 3).

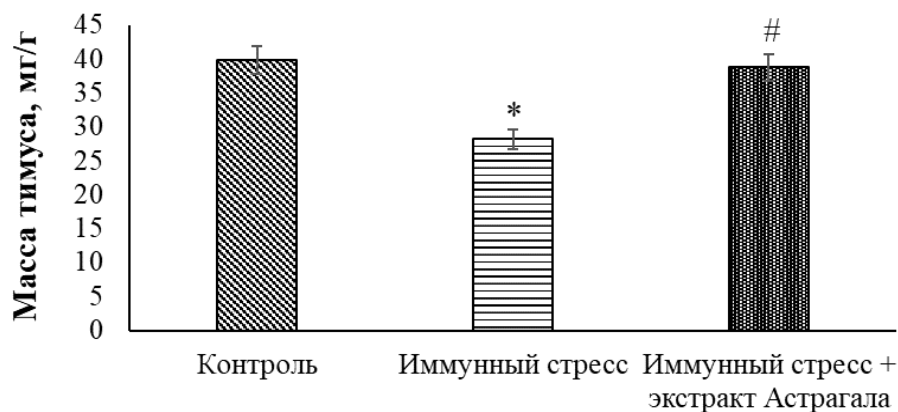


Рис. 3. Влияние экстракта травы Астрагала лисьего на массу тимуса при стресс-индуцированном повреждении

В гомогенате печени крыс, находившихся в условиях ЛПС-иммунного стресса, отмечалось активирование процессов пероксидации, проявляющееся в увеличении исходного уровня ТБК-реактивных продуктов на 48 % ( $p < 0,05$ ), скорости спонтанного ПОЛ на 32 % ( $p < 0,05$ ), аскорбатзависимого ПОЛ на 60 % ( $p < 0,01$ ), а также снижение активности каталазы на 73 % в сравнении с интактной группой животных ( $p < 0,01$ ) (рис. 4). Таким образом, показано, что ЛПС-индуцированный стресс сопровождается активацией процессов свободнорадикального окисления, о чем свидетельствует повышение концентрации биохимических показателей данного процесса и снижение активности каталазы.

В свою очередь, при внутрижелудочном введении экстракта АЛ в условиях ЛПС-индуцированного воздействия в ткани печени отмечалось снижение исходного уровня ТБК-реактивных продуктов на 24 %, скоростей спонтанного ПОЛ на 30 %, аскорбатзависимого ПОЛ на 34 % и активацией уровня фермента – каталазы на 49 % в сравнении с аналогичными показателями в группе «стресс» ( $p < 0,05$ ) (рис. 4). Применение экстракта АЛ способствовало развитию выраженного антиоксидантного эффекта, что выражается в снижении концентрации продуктов ПОЛ в гомогенате печени, а также повышении уровня активности каталазы.

Анализ поведения стрессированных животных в тесте ОП показал развитие у особей тревожно-депрессивных нарушений, проявляющихся снижением горизонтальной и вертикальной двигательной активности в среднем на 50 % ( $p < 0,01$ ) относительно группы «контроль». Кроме того, отмечено статистически значимое снижение исследований «норок» на 35 % и увеличение числа фекальных

болюсов на 40 % ( $p < 0,05$ ), тогда как переходы через центр практически не показали видимых изменений. Количество кратковременных актов груминга у стрессированных животных увеличилось в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ) (табл. 1).



Рис. 4. Влияние экстракта травы Астрагала лисьего на ПОЛ и уровень каталазы в ткани печени белых крыс при стресс-индуцированном повреждении.

Таблица 1

Влияние экстракта травы Астрагала лисьего на поведение животных в тесте «Открытое поле» при стресс-индуцированном повреждении

Экспериментальные группы	Контроль	Иммунный стресс	Иммунный стресс + экстракт Астрагала
Поведенческие показатели			
Горизонтальная двигательная активность	27,5 ± 3,6	13,5 ± 2,5**	26,6 ± 3,5##
Вертикальная двигательная активность	4,8 ± 0,6	2,3 ± 0,3**	4,1 ± 0,5##
Исследование «норок»	1,7 ± 0,2	1,1 ± 0,2*	4,3 ± 0,7###
Переходы через центр	0,3 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,6 ± 0,2#
Груминг	0,3 ± 0,1	0,8 ± 0,1**	0,5 ± 0,1#
Фекальные болюсы	1,5 ± 0,2	2,1 ± 0,2*	0,3 ± 0,1###

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – относительно контроля; # –  $p < 0,05$ ; ## –  $p < 0,01$ ; ### –  $p < 0,001$  – относительно стресса.

Под влиянием экстракта АЛ у стрессированных животных отмечалось увеличение показателей: горизонтальной на 97 % ( $p < 0,01$ ) и вертикальной двигательной активности – на 80 % ( $p < 0,01$ ). Кроме того, наблюдалось увеличение исследований «норок» как по отношению к стрессированным животным практически в 4 раза ( $p < 0,001$ ) и переходов через центр в 5 раз ( $p < 0,05$ ), а также отмечалось снижение числа актов груминга на 38 % ( $p < 0,05$ ) и уменьшение числа фекальных болюсов по отношению к стрессированным особям в среднем на 80 % ( $p < 0,001$ ) (табл. 1). Оценка активности экстракта АЛ в тесте ОП показала, что данный экстракт обладает выраженными психомодулирующими и адаптогенными свойствами.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что 2-х недельное применение экстракта АЛ в дозе 50 мг/кг/сут на фоне ЛПС-иммунного стресса вызывает стресспротективный эффект, что сопровождается уменьшением выраженности катаболических изменений во внутренних органах белых крыс. Экстракт АЛ обладает выраженным антиоксидантным действием, что подтверждается его ингибирующим воздействием на процессы ПОЛ, активацией системы антиоксидантной защиты организма и согласуется с литературными данными о наличии указанных свойств у других представителей рода *Astragalus* [18]. Можно полагать, что содержащиеся в значительных количествах в траве АЛ флавоноиды и сапонины, обладающие мембраностабилизирующими, антирадикальными и антиокислительными эффектами, вносят основной вклад в реализацию антиоксидантной активности данного растения.

Следует отметить, что растения рода Астрагал обладают ГАМКергической активностью, который, как известно, является главным тормозным медиатором нервной системы. Установлено, что снижение активности каталазы в тканях внутренних органов и головного мозга находится в зависимости от концентрации ГАМК в и ее превращением в ГОМК (гамма-оксимасляная кислота), оказывающей ингибирующее влияние на процессы липопероксидации. Кроме того доказано, что флавоноиды взаимодействуют с ГАМК(A)-рецепторами, определяя тем самым, анксиолитическую активность [19].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, экстракт травы АЛ существенно повышает устойчивость организма к ЛПС-индуцированному иммунному стрессу, что связано, очевидно, с оптимизацией баланса стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем организма, а также ограничением гиперактивации процессов свободнорадикального окисления и повышением мощности эндогенной антиокислительной системы.

### Список литературы

1. Oyola M. G. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity / M. G. Oyola, R. J. Handa // Stress. – 2017. – Vol. 20, No. 5. – P. 476–494. doi: 10.1080/10253890.2017.1369523.

2. Smallwood M. J. Oxidative stress in autoimmune rheumatic diseases / M. J. Smallwood, A. Nissim, A. R. Knight [et al.] // *Free Radic Biol Med.* – 2018. – Vol. 125. – P. 3–14. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.086.
3. Yaribeygi H. The impact of stress on body function: A review / H. Yaribeygi, Y. Panahi, H. Sahraei [et al.] // *EXCLI J.* – 2017. – Vol. 16. – P. 1057–1072. doi: 10.17179/excli2017-480.
4. Franco R. Redox biology in neurological function, dysfunction, and aging / R. Franco, M. R. Vargas // *Antioxid Redox Signal.* – 2018. – Vol. 28, No. 18. – P. 1583–1586. doi: 10.1089/ars.2018.7509.
5. Galluzzi L. Linking cellular stress responses to systemic homeostasis / L. Galluzzi, T. Yamazaki, G. Kroemer // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2018. – Vol. 19, No. 11. – P. 731–745. doi: 10.1038/s41580-018-0068-0.
6. Gaschler M. M. Lipid peroxidation in cell death / M. M. Gaschler, B. R. Stockwell // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2017. – Vol. 482, No. 3. – P. 419–425. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086.
7. Ray A. Stress, anxiety, and immunomodulation: a pharmacological analysis / A. Ray, K. Gulati, N. Rai // *Vitam Horm.* – 2017. – Vol. 103. – P. 1–25. doi: 10.1016/bs.vh.2016.09.007.
8. Singh A. Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases / A. Singh, R. Kukreti, L. Saso [et al.] // *Molecules.* – 2019. – Vol. 24, No. 8. – P. 1583. doi: 10.3390/molecules24081583.
9. Kaur P. Immunopotentiating significance of conventionally used plant adaptogens as modulators in biochemical and molecular signalling pathways in cell mediated processes / P. Kaur, Robin, V. O. Makanjuola [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2017. – P. 1815–1829. doi: 10.1016/j.biopha.2017.09.081.
10. Panossian A. Understanding adaptogenic activity: specificity of the pharmacological action of adaptogens and other phytochemicals / A. Panossian // *Ann N Y Acad Sci.* – 2017. – Vol. 1401, No. 1. – P. 49–64. doi: 10.1111/nyas.13399.
11. Panossian A. The role of adaptogens in prophylaxis and treatment of viral respiratory infections / A. Panossian, T. Brendler // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2020. – Vol. 13, No. 9. – P. 236. doi: 10.3390/ph13090236.
12. Ross S. M. Resistance for strength: the role of phytochemistry adaptogens in stress management / S. M. Ross // *Holist Nurs Pract.* – 2020. – Vol. 34, No. 5. – P. 314–317. doi: 10.1097/HNP.0000000000000408.
13. Adesso S. Astragalus membranaceus extract attenuates inflammation and oxidative stress in intestinal epithelial cells via NF- $\kappa$ B activation and Nrf2 response / S. Adesso, R. Russo, A. Quaroni [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2018. – Vol. 19, No. 3. – P. 800. doi: 10.3390/ijms19030800.
14. Hao M. Astragaloside IV protects RGC-5 cells against oxidative stress / M. Hao, Y. Liu, P. Chen [et al.] // *Neural Regen Res.* – 2018. – Vol. 13, No. 6. – P. 1081–1086. doi: 10.4103/1673-5374.233452.
15. Li L. Research review on the pharmacological effects of astragaloside IV / L. Li, X. Hou, R. Xu [et al.] // *Fundam Clin Pharmacol.* – 2017. – Vol. 31, No. 1. – P. 17–36. doi: 10.1111/fcp.12232.
16. Liu H. Effects of total flavonoids of astragalus on arrhythmia, endoplasmic reticulum stress in mice with viral myocarditis / H. Liu, B. Hurile, Y. Xiong [et al.] // *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.* – 2018. – Vol. 34, No. 1. – P. 16–18. doi: 10.12047/j.cjap.5572.2018.005.
17. Yin Y. Combination of Astragalus membranaceus and Angelica sinensis ameliorates vascular endothelial cell dysfunction by inhibiting oxidative stress / Y. Yin, H. Li, Y. Chen [et al.] // *Evid Based Complement Alternat Med.* – 2020. – P. 2020. doi: 10.1155/2020/6031782.
18. Kondeva-Burdina M. In vitro/in vivo antioxidant and hepatoprotective potential of defatted extract and flavonoids isolated from Astragalus spruneri Boiss. (Fabaceae) / M. Kondeva-Burdina, A. Shkondrov, R. Simeonova [et al.] // *Food Chem Toxicol.* – 2018. – Vol. 111. – P. 631–640. doi: 10.1016/j.fct.2017.12.020.
19. Hanrahan J. R. Flavonoid modulation of GABA(A) receptors / J. R. Hanrahan, M. Chebib, G. A. Johnston // *Br. J. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 163. – P. 234–245.

**ANTISTRESS AND ADAPTOGENIC EFFECT EXTRACT OF THE HERB  
*ASTRAGALUS VULPINUS***

*Sergalievа M. U., Tsibizova A. A., Bashkina O. A., Samotrueva M. A.*

*Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation  
E-mail: charlina\_astr@mail.ru*

Currently, one of the urgent problems of modern medicine is the problem of human adaptation to the environment. Any stressful effect has a negative effect on the body and initiates the occurrence or exacerbation of the course of neuropsychic and somatic diseases. It has been established that stress is accompanied by activation of free radical oxidation processes, which further aggravates the course of pathological processes. In order to prevent the development of adverse consequences, the use of pharmacological agents that increase the nonspecific resistance of the body, the so-called adaptogens, mainly of natural origin, is required.

In recent years, special attention of researchers has been attracted by perennial herbaceous plants of the large genus *Astragalus* of the *Fabaceae* family. The pharmacological properties inherent in them, the unique composition of biologically active substances of various classes of chemical compounds, the sufficiency of the raw material base justify the expediency of studying representatives of plants of the genus *Astragalus* and developing new effective medicines based on it, including those with stress-protective and adaptogenic properties.

In this regard, the aim of the study is to study the stress-protective and adaptogenic properties of the extract of the herb *Astragalus vulpinus* under conditions of lipopolysaccharide immune stress.

The studies were performed on white non-linear male rats weighing 250–260 g, which were divided into 3 groups: 1st – intact control; 2nd – animals with a model of immune stress formed by a single injection of lipopolysaccharide isolated from microbial cells of *Salmonella typhi*, at a dose of 100 mcg/kg; 3rd – individuals who received intragastric extract of *Astragalus vulpinus* 50 mg/kg/day for two weeks against the background of lipopolysaccharide-induced immune stress. After the animals were removed from the experiment, the presence of stress changes in the internal organs was determined: a decrease in the number of eosinophils, an increase in the mass of the adrenal glands, the presence of erosive and ulcerative changes in the gastric mucosa.

In order to study the antioxidant properties of *Astragalus vulpinus* extract, the intensity of free radical oxidation processes in liver tissue was determined by spectrophotometric method according to the following indicators: the level of TBK-reactive products, the rate of spontaneous and ascorbate- and iron-ion-induced lipid peroxidation and the activity level of the enzyme catalase. The behavior of laboratory animals was studied using the behavioral test «Open Field».

The results of the conducted studies indicate that the 2-week use of *Astragalus vulpinus* extract at a dose of 50 mg/kg/day against the background of immune stress causes a stress-protective effect, which is accompanied by a decrease in the severity of catabolic changes in the internal organs of white rats. *Astragalus vulpinus* extract has a



pronounced antioxidant effect, which is confirmed by its inhibitory effect on the processes of lipid peroxidation, activation of the antioxidant defense system of the body and is consistent with the literature data on the presence of these properties in other representatives of the genus *Astragalus*. It can be assumed that flavonoids and saponins contained in significant amounts in the herb *Astragalus vulpinus*, which have membrane-stabilizing, anti-radical and antioxidant effects, make a major contribution to the realization of the antioxidant activity of this plant.

It should be noted that plants of the genus *Astragalus* have GABAergic activity, which is known to be the main inhibitory mediator of the nervous system. It was found that the decrease in catalase activity in the tissues of internal organs and the brain depends on the concentration of GABA and its conversion into gamma-hydroxybutyric acid, which has an inhibitory effect on the processes of lipoperoxidation. In addition, it has been proven that flavonoids interact with GABA(A)-receptors, thereby determining the anxiolytic activity.

Thus, the extract of the herb *Astragalus vulpinus* significantly increases the body's resistance to lipopolysaccharide-induced immune stress, which is obviously associated with optimizing the balance of stress-implementing and stress-limiting systems of the body, as well as limiting the hyperactivation of free radical oxidation processes and increasing the power of the endogenous antioxidant system.

**Keywords:** immune stress, lipopolysaccharide, extract *Astragalus vulpinus*, lipid peroxidation, catalase, behaviour.

#### References

1. Oyola M. G., Handa R. J. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress*, **20(5)**, 476 (2017). doi: 10.1080/10253890.2017.1369523.
2. Smallwood M. J., Nissim A., Knight A. R. [et al.] Oxidative stress in autoimmune rheumatic diseases. *Free Radic Biol Med*, **125**, 3, (2018). doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.086.
3. Yaribeygi H., Panahi Y., Sahraei H. [et al.] The impact of stress on body function: A review. *EXCLI J*, **16**, 1057, (2017). doi: 10.17179/excli2017-480.
4. Franco R., Vargas M. R. Redox biology in neurological function, dysfunction, and aging. *Antioxid Redox Signal*, **28(18)**, 1583, (2018). doi: 10.1089/ars.2018.7509.
5. Galluzzi L., Yamazaki T., Kroemer G. Linking cellular stress responses to systemic homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, **19(11)**, 731, (2018). doi: 10.1038/s41580-018-0068-0.
6. Gaschler M. M., Stockwell B. R. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem Biophys Res Commun*, **482(3)**, 419 (2017). doi: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086.
7. Ray A., Gulati K., Rai N. Stress, anxiety, and immunomodulation: a pharmacological analysis. *Vitam Horm*, **103**, 1, (2017). doi: 10.1016/bs.vh.2016.09.007.
8. Singh A., Kukreti R., Saso L. [et al.], Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases. *Molecules*, **24(8)**, 1583, (2019). doi: 10.3390/molecules24081583.
9. Kaur P., Robin, Makanjuola V. O. [et al.], Immunopotentiating significance of conventionally used plant adaptogens as modulators in biochemical and molecular signalling pathways in cell mediated processes. *Biomed Pharmacother*, 1815, (2017). doi: 10.1016/j.biopha.2017.09.081.
10. Panossian A. Understanding adaptogenic activity: specificity of the pharmacological action of adaptogens and other phytochemicals. *Ann N Y Acad Sci*, **1401(1)**, 49, (2017). doi: 10.1111/nyas.13399.
11. Panossian A., Brendler T. The role of adaptogens in prophylaxis and treatment of viral respiratory infections. *Pharmaceuticals (Basel)*, **13(9)**, 236, (2020). doi: 10.3390/ph13090236.

12. Ross S. M. Resistance for strength: the role of phytochemistry adaptogens in stress management. *Holist Nurs Pract*, **34(5)**, 314, (2020). doi: 10.1097/HNP.0000000000000408.
13. Adesso S., Russo R., Quaroni A. [et al.], Astragalus membranaceus extract attenuates inflammation and oxidative stress in intestinal epithelial cells via NF- $\kappa$ B activation and Nrf2 response. *Int J Mol Sci*, **19(3)**, 800, (2018). doi: 10.3390/ijms19030800.
14. Hao M., Liu Y., Chen P. [et al.], Astragaloside IV protects RGC-5 cells against oxidative stress. *Neural Regen Res*, **13(6)**, 1081, (2018). doi: 10.4103/1673-5374.233452.
15. Li L., Hou X., Xu R. [et al.], Research review on the pharmacological effects of astragaloside IV. *Fundam Clin Pharmacol*, **31(1)**, 17, (2017). doi: 10.1111/fcp.12232.
16. Liu H., Hurile B., Xiong Y. [et al.], Effects of total flavonoids of astragalus on arrhythmia, endoplasmic reticulum stress in mice with viral myocarditis. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*, **34(1)**, 16, (2018). doi: 10.12047/j.cjap.5572.2018.005.
17. Yin Y., Li H., Chen Y. [et al.], Combination of Astragalus membranaceus and Angelica sinensis ameliorates vascular endothelial cell dysfunction by inhibiting oxidative stress. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, (2020). doi: 10.1155/2020/6031782.
18. Kondeva-Burdina M., Shkondrov A., Simeonova R. [et al.], In vitro/in vivo antioxidant and hepatoprotective potential of defatted extract and flavonoids isolated from Astragalus spruneri Boiss. (Fabaceae). *Food Chem Toxicol*, **111**, 631, (2018). doi: 10.1016/j.fct.2017.12.020.
19. Hanrahan J. R., Chebib M., Johnston G. A. Flavonoid modulation of GABA(A) receptors. *Br. J. Pharmacol*, **163**, 234, (2011).