



Систематический анализ фармакологии экстрактов шафрана в контексте комплексной фармакотерапии депрессии

Громова О.А.^{1,2}, Торшин И.Ю.¹

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва;

²ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иваново

¹Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2;

²Россия, 153012, Иваново, Шереметевский просп., 8

Фармакотерапия депрессии остро нуждается в эффективных и более безопасных лекарственных средствах. Перспективным направлением исследований в данной области является использование фармацевтически стандартизированных экстрактов шафрана, содержащих такие биоактивные вещества, как сафранал, кроцин, биофлавоноиды и их производные. В работе представлены результаты систематического компьютерного анализа 3157 публикаций по фармакологии экстрактов шафрана с акцентом на результаты изучения антидепрессантных свойств экстрактов. В отличие от большинства синтетических антидепрессантов, узко таргетирующих ту или иную систему нейротрансмиссии, молекулярные компоненты экстрактов шафрана оказывают гораздо более сложное модулирующее воздействие на нейротрансмиссию. Кроме того, стандартизированные экстракты шафрана проявляют выраженные антиоксидантные, противовоспалительные (ингибирование NF-κB) и нейротрофические эффекты (прежде всего через повышение уровней нейротрофического фактора мозга – BDNF), что также важно для патогенетической терапии депрессивных состояний. Рандомизированные клинические исследования и их метаанализы показывают, что препараты на основе стандартизированных экстрактов шафрана как в составе комплексной терапии, так и в монотерапии проявляют терапевтические эффекты, сопоставимые с эффектами известных антидепрессантов (имипрамин, флуоксетин и др.). Имеющиеся данные фундаментальных и доказательных исследований позволяют заключить, что экстракты шафрана могут применяться пациентами, принимающими антидепрессанты различных классов, без нежелательных явлений. Более того, применение экстрактов шафрана может повышать безопасность антидепрессантной терапии. Перспективны дальнейшие исследования комбинации стандартизированного по сафраналу экстракта шафрана в сочетании с «психобиотическим» бифидобактериальным штаммом *Bifidobacterium longum* 1714 и с витамином B₆.

Ключевые слова: депрессия; патогенетическая терапия; воспаление; нейротрофические факторы; сафранал.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для цитирования: Громова ОА, Торшин ИЮ. Систематический анализ фармакологии экстрактов шафрана в контексте комплексной фармакотерапии депрессии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2025;17(4):123–133. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-123-133>

Systematic analysis of the pharmacology of saffron extracts in the context of complex pharmacotherapy for depression

Gromova O.A.^{1,2}, Torshin I.Yu.¹

¹Federal Research Center “Computer Science and Control”, Russian Academy of Sciences, Moscow;

²Ivanovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ivanovo

¹44, Vavilova St., Build. 2, Moscow 119333, Russia; ²8, Sheremetyevskiy Prosp., Ivanovo 153012, Russia

Pharmacotherapy for depression is in urgent need of effective and safer drugs. A promising area of research in this field is the use of pharmaceutically standardized saffron extracts containing bioactive substances such as safranal, crocin, bioflavonoids and their derivatives. This paper presents the results of a systematic computer analysis of 3,157 publications on the pharmacology of saffron extracts, with an emphasis on the results of studies of the antidepressant properties of the extracts. Unlike most synthetic antidepressants, which narrowly target a particular neurotransmission system, the molecular components of saffron extracts have a much more complex modulating effect on neurotransmission. In addition, standardised saffron extracts exhibit pronounced antioxidant, anti-inflammatory (NF-κB inhibition) and neurotrophic effects (primarily through increased levels of the brain-derived neurotrophic factor – BDNF), which is also important for the pathogenetic treatment of depressive states. Randomised clinical trials and their meta-analyses show that preparations based on standardised saffron extracts, both as part of complex therapy and as monotherapy, have therapeutic effects comparable to those of known antidepressants (imipramine, fluoxetine, etc.). The available data from fundamental and evidence-based studies suggest that saffron extracts can be used by patients taking various classes of antidepressants without adverse effects. Moreover, the use of saffron extracts may increase the safety of antidepressant therapy. Further research into the combination of saffron extract standardised for safranal with the ‘psychobiotic’ bifidobacterial strain *Bifidobacterium longum* 1714 and vitamin B₆ is promising.

Keywords: depression; pathogenetic therapy; inflammation; neurotrophic factors; safranal.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For citation: Gromova OA, Torshin IYu. Systematic analysis of the pharmacology of saffron extracts in the context of complex pharmacotherapy for depression. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(4):123–133 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-123-133>

Депрессия является одной из распространенных психиатрических проблем, вызванных длительными стрессовыми событиями. Патогенез депрессии основан, в частности, на дефиците серотонина, связанном с формированием депрессивных ощущений. Истощение триптофана играет решающую роль в возникновении депрессивных симптомов. Длительное снижение концентрации 5-НТ приводит к снижению уровня нейротрофического фактора мозга (BDNF), что нарушает нейрогенез.

Подходы к лечению с помощью одобренных для этого фармакотерапевтических средств характеризуются как некоторыми достоинствами (целевое действие определенных нейротрансмиттеров, быстрая реализация симптоматических эффектов препаратов), так и определенными недостатками (многочисленные побочные эффекты, слишком узкий механизм действия, отсутствие нейропротекторных и противовоспалительных свойств). Поэтому возрастает интерес к использованию стандартизированных фитозэкстрактов как к важному направлению в лечении депрессивных состояний [1].

Среди лекарственных растений, проанализированных в клинических исследованиях, посвященных лечению депрессии, особенно интересны шафран (*Crocus L.*), куркума (*Curcuma L.*), гинкго билоба (*Ginkgo L.*), зверобой (*Hypericum L.*), страстоцвет (*Passiflora L.*) [2]. Обзор 292 исследований сравнительной эффективности и безопасности 44 нутрицевтиков при депрессивном расстройстве показал, что эффективность терапии антидепрессантами повышается при адъювантном использовании ряда нутрицевтиков: эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК), докозагексаеновой кислоты (ДГК), S-аденозилметионина (SAM), куркумина, солей цинка, триптофана, экстрактов шафрана и фолатов. Монотерапия только четырьмя видами нутрицевтиков: ЭПК + ДГК, SAM, экстрактами куркумы и шафрана – продемонстрировала эффективность, сопоставимую с эффективностью терапии антидепрессантами или даже превосходящую ее [3].

Одним из перспективных направлений поиска антидепрессивных фитозэкстрактов является изучение молекулярного состава и клинических свойств экстрактов шафрана. Шафран [от персидского слова *zargān* (زَرِجَان) «золотая нить»] – пряность, получаемая из ярких золотистых тычинок цветка *Crocus sativus*. Знаменитый вкус шафрана и йодоформоподобный аромат обусловлены фитохимическими веществами: пикрокроцином, 4-кетозофороном и сафраналом. Зеаксантин, ликопин, различные α - и β -каротины, такие как каротиноидные пигменты кроцетин и кроцин, придают шафрану насыщенный золотисто-желтый оттенок [4]. Шафран выращивается уже более 3500 лет и вошел во многие системы народной медицины [5].

Например, в «Каноне врачебной науки» Авиценны (Ибн Сины) описаны различные способы использования

шафрана, в том числе в качестве антидепрессивного, снотворного, противовоспалительного, гепатопротекторного, бронходилатирующего средства, стимулятора родов, регулятора менструального цикла. Эти эффекты были подтверждены результатами современных фармакологических и клинических исследований [6].

Следует подчеркнуть, что биоактивные нутрицевтики (например, куркумин, ресвератрол, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, молекулярные компоненты экстрактов шафрана) влияют на патофизиологию депрессивных состояний посредством различных молекулярных механизмов: 1) снижение активации нейровоспаления и окислительного стресса, 2) усиление противовоспалительных и антиоксидантных свойств, 3) снижение продукции моноаминоксидазы-A; 4) повышение уровня нейротрофического фактора мозга (BDNF) и нейрогенеза [7]. При этом воздействие нутрицевтиков на нейротрансмиссию носит достаточно сложный характер, не влияя напрямую на конкретные формы нейротрансмиссии (ГАМКергическая, дофаминергическая и др.).

Современный систематический обзор применения фитотерапии в лечении клинической депрессии, включавший 23 рандомизированных исследования, подтвердил, что экстракты шафрана статистически значительно улучшали результаты комплексной терапии легкой, средней и даже тяжелой формы депрессии, не стимулируя развитие побочных эффектов. В частности, экстракты шафрана могут быть столь же эффективными, как и известные антидепрессанты имипрамин и флуоксетин [8].

При химическом анализе водных и спиртовых экстрактов шафрана выявлено более 150 молекул, основными из которых являются сафранал, кроцин и пикрокроцин [9]. Сафранал – монотерпеновый альдегид, выделенный из шафрана, продукт биотрансформаций каротиноида зеаксантина через пикрокроцин. Сафранал – противосудорожное средство, эффективность которого была продемонстрирована на животных моделях с агонизмом на рецепторах гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [10], – проявляет антиоксидантные [11], противоопухолевые [12], анксиолитические и антидепрессантные [13], противовоспалительные, антиастматические, антигипертензивные, противосудорожные свойства [14].

Целью настоящего исследования является систематизация имеющихся научных данных из публикаций по фармакологии шафрана с акцентом на результаты изучения антидепрессантных свойств. В PubMed зарегистрировано более 3000 публикаций по фармакологии экстрактов шафрана. Эти выборки публикаций представляют собой достаточный массив данных для проведения систематического компьютерного анализа методами топологического анализа данных и комбинаторной теории разрешимости научной школы Ю.И. Журавлёва и К.В. Рудакова.

киназа), нейродегенерации (GO:0042985 Ингибирование биосинтеза белка – предшественника амилоида) и энергетического обмена нейронов (GO:2001273 Импорт глюкозы при стимулировании инсулином; GO:0015937 Биосинтез кофермента А; GO:0052871 Омега-гидроксилаза альфа-токоферола).

Поэтому воздействие экстрактов шафрана может быть полезно не только для регуляции нейропсихологических состояний (общие термины «стресс», «депрессия» и конкретные патологии – F42 Обсессивно-компульсивное расстройство и др.), но и при других патологиях нервной системы, включая *нейродегенеративные* (G10 Болезнь Гентингтона; G12.2 Болезнь двигательного нейрона; G30 Болезнь Альцгеймера; G31.9 Дегенеративная болезнь нервной системы неуточненная; G35 Рассеянный склероз; G71.0 Мышечная дистрофия), патологию глаз (H35.3 макулярная дегенерация; H30.9 Хориоретинальное воспаление неуточненное; H26 Другие катаракты; H40.9 Глаукома неуточненная) и другие патологии (I42 Кардиомиопатия; J96.0 Острая респираторная недостаточность).

Для стандартизированных экстрактов шафрана и его молекулярных компонентов показаны антидепрессантные, нейротрофические, нейропротекторные, ноотропные, противосудорожные, противовоспалительные, антиоксидантные, гепатопротекторные, ренопротекторные, противодиабетические, антибактериальные, антиноцицептивные, противокашлевые, иммуномодулирующие, противоопухолевые, антигипертензивные свойства. Оценка токсичности у животных, охватывающая острую, подострую, субхроническую токсичность и токсичность развития, показала благоприятный профиль безопасности экстрактов шафрана и его компонентов [18].

Кластер 2 «Модуляция обмена нейротрансмиттеров» включает термины, более подробно описывающие воздействие экстрактов шафрана на нейротрансмиссию: *дофаминергическую* (GO:0001588 Рецептор дофамина; GO:0005330 Симпортер дофамина: натрия; GO:0045964 Метаболизм дофамина; GO:0060159 Сигнальный путь рецептора дофамина), *серотонинергическую* (GO:0051610 Обратный захват серотонина), *ГАМКергическую* (GO:0097112 Кластеризация ГАМК-рецепторов; GO:0050811 Связывание рецептора ГАМК; GO:1902710 Рецептор ГАМК), *глицинергическую* (GO:0060012 Синаптическая передача, глицинергическая).

Воздействие на нейротрансмиссию осуществляется также через молекулы – сигналы соответствующих сигнальных путей (GO:0018352 Связывание пиридоксаль-5-фосфата; GO:0052658 Инозитол-1,4,5-трифосфат-5-фосфатаза; GO:0071939 Импорт витамина А). В результате нейротрансмиссионных эффектов экстракты шафрана могут быть полезны при де-

прессии (F33.9 Рекуррентное депрессивное расстройство неуточненное; F53 Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с послеродовым периодом, не классифицированные в других рубриках) и другими заболеваниями (G93.4 Энцефалопатия неуточненная; H44 Болезни глазного яблока; I25 Хроническая ишемическая болезнь сердца и др.).

Внекластерные термины указывают на дополнительные механизмы действия экстрактов шафрана: *нейротрофический* (GO:0016499 Рецептор орексина; GO:0005170 TRK-рецептор нейротрофинов; GO:0021990 Формирование нервной пластинки), *противовоспалительный* (GO:0034130 Сигнальный путь толл-рецептора 1; GO:0042760 Катаболизм омега-3 полиненасыщенных жирных кислот; GO:2001306 Биосинтез липоксина В4), *метаболический* (GO:0000309 НАД-аденилилтрансфераза). Экспертный анализ терминов, представленных на рис. 1, позволил выделить наиболее интересные, на наш взгляд, направления клинических исследований:

- воздействие экстрактов шафрана на процессы нейротрансмиссии;
- нейротрофические и нейропротекторные эффекты;
- противовоспалительные эффекты экстрактов шафрана;
- экспериментальные, клинические, доказательные исследования антидепрессантных эффектов шафрана;
- сочетанное применение экстрактов шафрана и антидепрессантов;
- нутрицевтики – синергисты экстрактов шафрана.

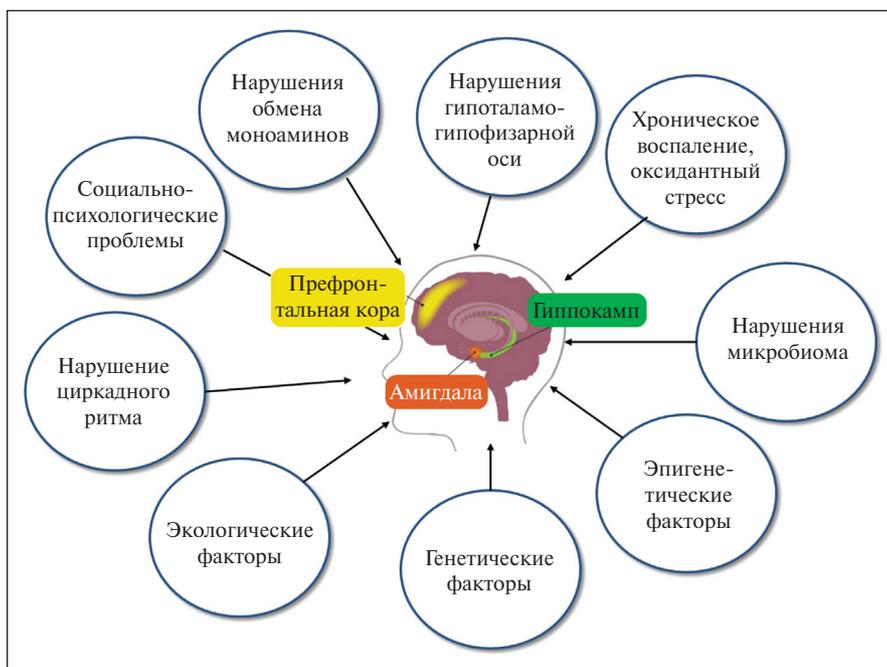


Рис. 2. Основные патофизиологические процессы при депрессии. Структурами мозга, связанными с патогенезом депрессии в наибольшей степени, являются префронтальная кора и лимбическая система (включая гиппокамп и миндалевидное тело). Адаптировано из [19]
Fig. 2. The main pathophysiological processes in depression. The brain structures most closely associated with the pathogenesis of depression are the prefrontal cortex and the limbic system (including the hippocampus and amygdala). Adapted from [19]

О воздействии экстрактов шафрана на процессы нейротрансмиссии

Согласно комплексной психо-нейро-иммуно-эндокринологической теории формирования депрессии, это заболевание является результатом действия множественных экзогенных и эндогенных факторов, среди которых уровни нейротрансмиттеров являются только одним из факторов (рис. 2). Например, противовоспалительное действие также важно для антидепрессивной активности упомянутых выше растений в свете гипотезы о том, что иммунологические нарушения ЦНС являются значимым патогенетическим фактором депрессии [19].

Водные и спиртовые экстракты шафрана содержат различные химические соединения (алкалоиды, антоцианы, каротиноиды, флавоноиды, фенолы, сапонины и терпеноиды). Антидепрессивное действие объясняется не только ингибированием обратного захвата моноаминов, антагонизмом рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA), агонистическим действием ГАМК, но и нейропротекторной, противовоспалительной и антиоксидантной активностью (причем через механизмы, в значительной степени независимые от нейротрансмиссии) [20]. Например, антиде-

прессантные свойства производных кроцина связаны с частичным ингибированием моноаминоксидазы типа А и В, обратным захватом моноаминов, антагонизмом к рецепторам NMDA и повышением уровней нейротрофического фактора BDNF [21].

Антидепрессивный эффект стандартизированных экстрактов шафрана является, очевидно, результатом действия этих многочисленных биологически активных соединений. Фармакодинамика экстрактов шафрана включает ингибирование обратного захвата моноаминов и активности моноаминоксидазы, а также комплексное, агонистическое или антагонистическое воздействие на множественные рецепторы центральной нервной системы (ЦНС). Однако, в отличие от синтетических антидепрессантов, важным аспектом реализации антидепрессивного эффекта экстрактов шафрана является противовоспалительное и нейротрофическое действие [21].

Нейротрофические и нейропротекторные эффекты экстрактов шафрана

Благодаря своим антиоксидантным, противовоспалительным, митохондриально-протекторным и антидепрессантным свойствам активные компоненты шафрана (включая сафранал, кроцетин и крокусовый альдегид) могут использоваться при лечении нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз [22]. Бета-амилоид и тау-белок тесно связаны с окислительным стрессом, который стимулирует формирование патологических форм этих белков. Соединения шафрана снижают окислительный стресс, тем самым ингибируя агрегацию бета-амилоида, нарушение фосфорилирования тау-белка и оказывая терапевтический эффект (рис. 3).

Через воздействие на нормализацию обмена тау-белка и бета-амилоида экстракты шафрана могут проявлять ноотропные эффекты, ослабляя хронические когнитивные нарушения, вызванные скополамином (рис. 4). Зарегистрированные ноотропные эффекты сопровождаются снижением накопления абnormallyного бета-амилоида и нейрофибриллярных клубков у крыс [23].

В эксперименте на крысах с моделью большого депрессивного расстройства (БДР) и тревожности показаны антидепрессивные и анксиолитические эффекты комбинации экстрактов шафрана и ромашки. БДР было вторично по отношению к сахарному диабету 2-го типа, вызванному стрептозотоцином. Активность в тестах принудительного плавания, поднятого крестообразного лабиринта

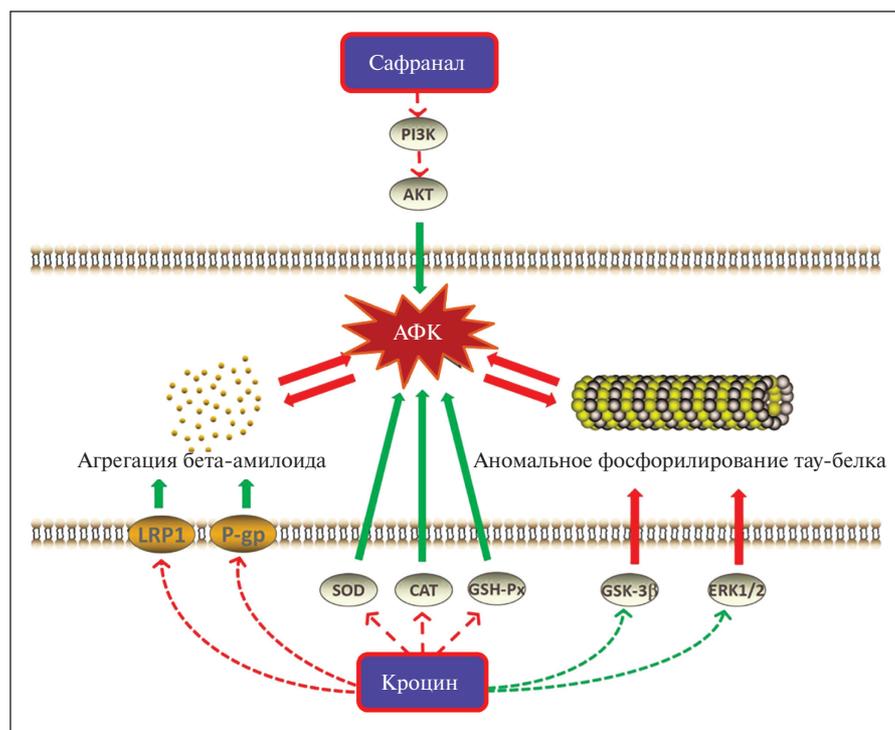


Рис. 3. Потенциальные механизмы антиоксидантного действия экстрактов шафрана при лечении болезни Альцгеймера.

Красные стрелки указывают на повышение, а зеленые – на понижение регуляции указанного пути или фактора. Адаптировано из [22].

PI3K – фосфатидилинозитол 3-киназа; AKT – протеинкиназы B;

LRP1 – рекомбинантный белок 1, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности; P-gp – P-гликопротеин; SOD – супероксиддисмутаза;

CAT – каталаза; GSH-Px – глутатионпероксидаза; GSK3β – гликогенсинтазная киназа 3β; ERK – внеклеточно регулируемая протеинкиназа

Fig. 3. Potential mechanisms of antioxidant action of saffron extracts in the treatment of Alzheimer's disease. Red arrows indicate upregulation, while green arrows indicate downregulation of the specified pathway or factor. Adapted from [22]

коррелировала с биохимическими маркерами (глюкоза, триптофан, С-реактивный белок, концентрации BDNF в крови). Именно в группе, получающей комбинированную терапию, были отмечены наиболее выраженные антидепрессантные эффекты, сопровождающиеся повышением уровней BDNF в результате терапии [24].

Молекулярные компоненты экстрактов шафрана улучшают прохождение сигналов по пути BDNF-TrkB, что связано с нормализацией высвобождения дофамина.

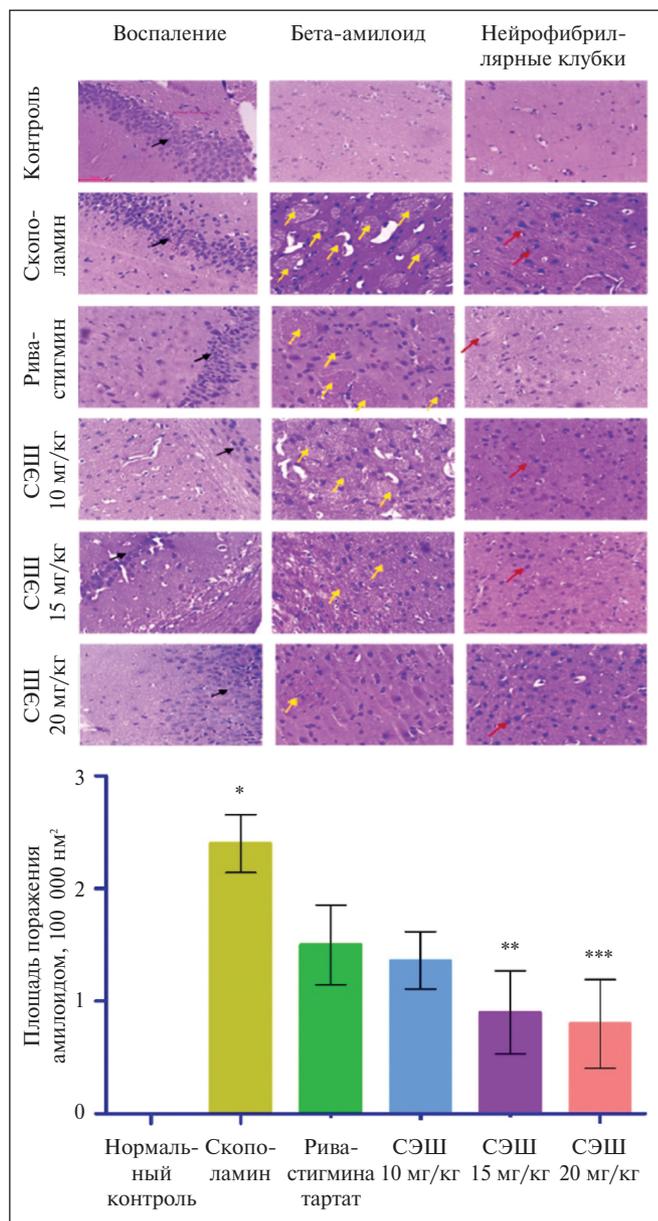


Рис. 4. Ослабляющий эффект стандартизированного экстракта шафрана (СЭШ) на накопление бляшек бета-амилоида, вызванное скополамином, и на формирование нейрофибриллярных клубков. Адаптировано из [23].

* – 0,0001; ** – $p < 0,05$; *** – $p < 0,01$

Fig. 4. The attenuating effect of standardised saffron extract (SSE) on $A\beta$ plaque accumulation induced by scopolamine and on the formation of neurofibrillary tangles. Adapted from [23].

* – 0,0001; ** – $p < 0,05$; *** – $p < 0,01$

Как известно, нарушения дофаминовой нейротрансмиссии связаны с ангедонией, так что экстракты шафрана демонстрируют антидепрессантные эффекты в экспериментальных моделях с поведением, подобным ангедонии у людей, через сигнальный каскад нейротрофического фактора BDNF [25].

Воздействие компонентов экстрактов шафрана на нейротрофический фактор BDNF способствует торможению нейродегенеративных процессов. В эксперименте на модели рассеянного склероза, вызванного купризолом, у самцов мышей C57BL/6 установлен антинейродегенеративный эффект кроцина (100 мг/кг, 3 раза в неделю, 5 нед). Купризон оказывал отрицательное влияние на угол стопы задних конечностей, подвешивание задних и передних конечностей, поверхностное выпрямление, силу хвата и отрицательный геотаксис, в то время как кроцин улучшал эти показатели. Кроцин противодействовал негативному воздействию купризона на рефлекторное двигательное поведение, нормализуя время неподвижности и количество перекрестных движений в тесте «открытое поле» и увеличивая время нахождения на вращающемся стержне. Одновременно кроцин показал антиоксидантные эффекты (снижение продукции малонового диальдегида, повышение активности глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы и общего антиоксидантного статуса крови) [26].

О противовоспалительных эффектах экстрактов шафрана

Активные компоненты шафрана могут ингибировать секрецию провоспалительных факторов и повышать уровень противовоспалительных факторов в сыворотке крови (в основном через путь NF- κ B), что также важно для терапии нейродегенеративной патологии (рис. 5).

Соединения экстрактов шафрана взаимодействуют с сигнальными путями Nrf2 и NF- κ B. Сигнальный путь Nrf2, связанный с ядерным фактором эритроида 2, защищает от окислительного стресса, канцерогенеза и воспаления. Внутриядерный фактор NF- κ B опосредует активацию многих провоспалительных цитокинов [27].

Экспериментальные исследования антидепрессантных эффектов экстрактов шафрана

Метаболомное исследование мышей с моделью депрессии, вызванной хроническим стрессом ограничения, показало, что улучшение поведенческих показателей симптоматики депрессии (количество входов в центральную область, количество фекалий, латентность неподвижности и продолжительность неподвижности, как в тесте подвешивания за хвост и др.) на фоне приема экстракта шафрана сопровождалось согласованными изменениями уровней девяти метаболомных биомаркеров в печени, селезенке и почках. В частности, экстракт шафрана модулировал уровни таких соединений, как диметилглицин, глицерин, аденозин, альфа-глюкоза, бета-глюкоза, уридин, манноза, саркозин и аспарат. Эти биомаркеры участвуют в гликолизе, метаболизме глицина/серина/треонина и в энергетическом обмене, которые важны для поддержания нормального функционирования нейронов [28].

Сигнальный путь PI3K/АКТ участвует в реализации быстрого антидепрессивного эффекта кроцетина (20, 40 и 80 мг/кг внутривенно) у мышей с депрессивно-подобными фенотипами, снижая уровни фосфо-MAPK-1 и толл-рецептора TLR4, повышая экспрессию ERK1/2; белка, связывающего цАМФ (CREB); киназа PI3K и фосфо-РКВ. Антидепрессивное действие сохраняется в течение 2 сут после однократного применения кроцетина [29].

В экспериментах *in vitro* установлена антиоксидантная, антиэластазная, антиколлагеназная, антигиалуронидазная активность сафранала и проведено определение его солнцезащитного фактора (SPF) при фотостарении кожи. Когда УФ-лучи проникают в слои дермы, происходит повышенная выработка эластазы, коллагеназы и гиалуронидазы, что приводит к деградации коллагена, эластина и гиалуроновой кислоты соответственно. Антиоксидантная активность *in vitro* была исследована методом дифенилпикрилгидразила (DPPH), и ее значение IC₅₀ составило 22,7 мкг/мл. Значения IC₅₀ ингибирования фермента сафраналом для антиэластазной активности составили 43,6 мкг/мл, для антигиалуронидазной активности – 70 мкг/мл и для антиколлагеназной активности – 9,4 мкг/мл. Фотозащитная активность сафранала была определена методом поглощения УФ-излучения, а SPF был рассчитан по уравнению Мансура и составил 6,6. Значительная ингибирующая активность сафранала в отношении матриксных металлопротеиназ, ответственных за старение, и более высокий SPF показали, что эта биоорганическая молекула является сильным фотозащитным средством и ценным компонентом для включения в фармакологические и косметические средства, препятствующие старению кожи [30].

Клинические и доказательные исследования антидепрессантных эффектов шафрана

Ряд клинических исследований показал, что шафран и его активные компоненты обладают антидепрессантными свойствами, аналогичными свойствам современных антидепрессантов, таких как флуоксетин, имипрамин и циталопрам, но с меньшим количеством зарегистрированных побочных эффектов [31].

В рандомизированном исследовании показано, что экстракт шафрана (28 мг/сут, 12 нед) улучшает настроение и самочувствие у взрослых (n=202; 18–70 лет). По сравнению с плацебо шафран был связан с более выраженными улучшениями по Шкале депрессии, тревожности и стресса (Depression Anxiety and Stress Scale-21, DASS-21): -2,92 балла (95% ДИ от -5,13 до -0,71). При этом 72% участников в группе принимавших экстракт шафрана достигли клинически значимых изменений по сравнению с 54% участников в группе плацебо (p=0,01). В подгруппе участников с выраженной инсомнией выявлено значимое снижение оценки нарушений сна (-2,72 балла; 95% ДИ от -4,99 до -0,46). Не было зарегистрировано никаких серьезных побочных реакций, относящихся к приему экстракта шафрана [32].

Рандомизированное клиническое исследование фиточая, приготовленного из экстрактов ромашки (40 мг/сут) и шафрана (2 мг/сут, 1 мес), показало положительный ответ у пациентов с легкой и умеренной депрессией (n=120). Прием чая, содержащего шафран, значительно улучшал показатели пациентов по шкале Опросника здоровья пациента – 9 (Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9) и способствовал повышению содержания нейротрофического фактора BDNF, одновременно снижая уровни С-реактивного белка острой фазы воспаления [1].

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование доказало эффективность экстракта шафрана (14 мг/сут, 8 нед) в качестве дополнения к антидепрессантам для лечения стойких депрессивных симптомов у взрослых (n=139). На основании клинической Шкалы оценки депрессии Монгмери–Асберг (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) симптомы депрессии значительно уменьшились в большей степени у участников, принимавших экстракт шафрана (41%) по сравнению с плацебо (21%; p=0,001). Шафран хорошо переносился пациентами без существенных различий в количестве побочных эффектов с группой плацебо. Ни один участник не вышел из исследования из-за побочных эффектов. Согласно чек-листу побочных эффектов антидепрессантов (ASEC), общие побочные эффекты в группе, принимавшей шафран, со временем уменьшились. Прием экстракта шафрана совместно с фармакотерапией депрессии показал значимо бо-

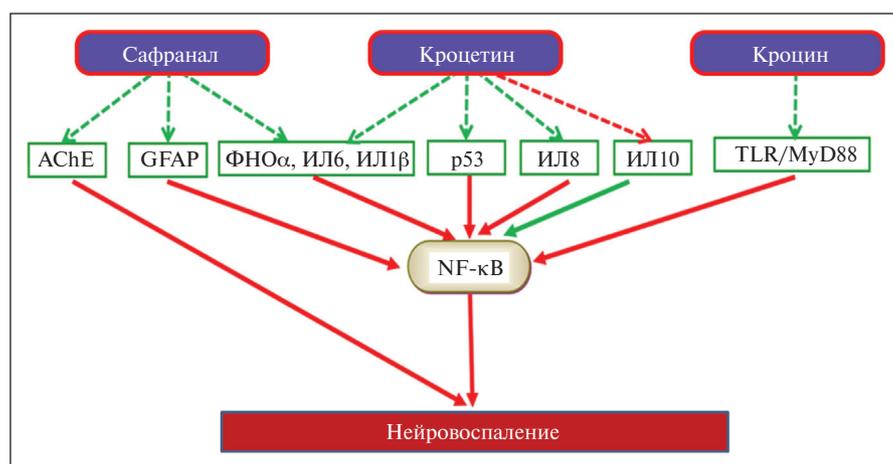


Рис. 5. Потенциальные механизмы действия молекулярных компонентов экстрактов шафрана в лечении нейровоспаления.

Красные стрелки указывают на повышение, зеленые – на понижение указанного пути или фактора. Адаптировано из [27].

AChE – ацетилхолинэстераза; GFAP – глиальный фибриллярный кислый белок; FNOα – фактор некроза опухоли α; TLR4 – толл-подобный рецептор 4; ИЛ – интерлейкин; MyD88 – фактор миелоидной дифференцировки 88

Fig. 5. Potential mechanisms of action of molecular components of saffron extracts in the treatment of neuroinflammation. Red arrows indicate an increase, green arrows indicate a decrease in the specified pathway or factor. Adapted from [27]

лее выраженное снижение побочных эффектов антидепрессантов ($p=0,019$) [33].

Пациенты с БДР, сопровождающимся тревожным дистрессом ($n=66$), были случайным образом распределены для приема экстракта шафрана (30 мг/сут) или циталопрама (40 мг/сут) в течение 6 нед. Шафран и циталопрам показали значительное улучшение в баллах по шкале Гамильтона для депрессии ($p<0,001$ в обеих группах) и шкале Гамильтона для тревожности ($p<0,001$) [34]. В исследуемой выборке пациентов не наблюдалось симптомов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что было подтверждено медицинским осмотром и записью электрокардиограммы в норме. Серьезных нежелательных явлений или летальных исходов не наблюдалось.

Семь метаанализов подтвердили, что экстракты шафрана, используемые в качестве дополнительной (адьювантной) терапии, способствуют облегчению симптомов депрессии (рис. 6). В целом, во всех доказательных исследованиях потребление шафрана привело к значительному снижению показателей по шкале депрессии Гамильтона (-3,87; 95% ДИ от -5,27 до -2,46), без каких-либо нежелательных побочных эффектов дополнения терапии экстрактами шафрана [35].

О сочетанном применении экстрактов шафрана и антидепрессантов

Сравнительная оценка антидепрессивного и анксиолитического действия эсциталопрама (ингибитора обратного захвата серотонина), кроцина и их комбинации у крыс с моделью депрессии показала значимое улучшение результатов тестов «принудительное плавание» и «открытое поле» по сравнению с контролем и с монотерапией [36].

Взаимодействие кроцина (50 мг/кг парентерально) с селективным ингибитором обратного захвата серотонина циталопрамом (30 или 50 мг/кг) на поведение крыс в тестах «открытое поле» (локомоторная активность и тревожно-подобное поведение) и «челночный ящик» (пассивная память избегания) указало на связь с уровнями BDNF и синаптофизина в гиппокампе. Циталопрам нарушал экспрессию BDNF и синаптофизина в гиппокампе, тогда как кроцин восстанавливал экспрессию BDNF и синаптофизина [37].

Метаанализ рандомизированных клинических исследований показал, что добавление шафрана к терапии антидепрессантами может облегчить симптомы депрессии у взрослых с БДР [38].

Нутрицевтики – синергисты экстрактов шафрана

Экстракты шафрана целесообразно сочетать с другими нутрицевтиками, в том числе макро- и микронутриентами. Например, показана эффективность приема экстракта шафрана (12 нед) в сочетании с триптофаном, витамином В₆ для улучшения состояния женщин с легкой и умеренной тревожностью, спровоцированной так называемой «изоляция» во поводу COVID-19 ($n=46$): установлено статистически значимое улучшение по шкале оценки тревожности Гамильтона со снижением на 7,5 единицы по сравнению с исходным уровнем ($p<0,0001$) [39].

Нацеливание на микробиом кишечника как эффективная терапевтическая стратегия при психологических расстройствах показало многообещающие результаты. Доклинические и клинические исследования продемонстрировали существование оси «мозг – кишечник – микробиом», в которой бактериальные сигналы могут модулировать аффективное поведение, мозговую активность и центральные профили экспрессии генов.

В клинических исследованиях также были продемонстрированы взаимосвязи между состоянием микробиома желудочно-кишечного тракта и формированием нервно-психических расстройств. Например, представлены результаты сравнительного анализа профилей показателей микробиома пациентов 36 ± 12 лет с психическими и поведенческими расстройствами ($n=30$) и здоровых добровольцев ($n=10$). Профили показателей, характеризующие состояние микробиома, измерялись на основании анализа крови методом масс-хроматоспектрометрии. Были найдены многочисленные значимые различия в паттернах микробиома между пациентами и контролем. На основании установленных различий предложены и верифицированы две балльные шкалы, которые можно рассматривать как своего рода индексы «психопатогенности микробиома». Данные шкалы позволяют не только отличать пациентов от лиц контрольной группы, но и ранжировать обследуемых по степени «психопатогенности» профиля микробиома [40].

Изменение состава микробиоты и восстановление стабильного микробиома с использованием специальных бактерий-пробиотиков («психобиотиков»), включая бифидобактерии, показали многообещающие результаты в доклинических и клинических исследованиях [41].

В частности, показано, что бифидобактерии, включая штамм *Bifidobacterium longum* 1714, смягчают последствия острого стресса у людей [42]. *Bifidobacterium longum* 1714 улучшает качество сна по Питтсбургскому индексу качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI),

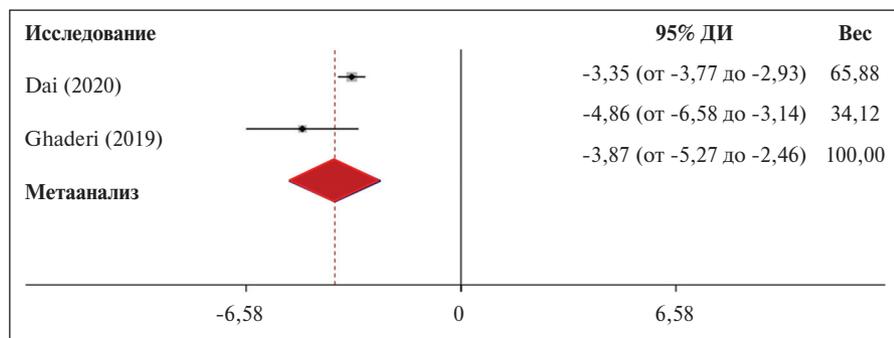


Рис. 6. «Зонтичный» метаанализ результатов метаанализов эффектов добавления стандартизированного экстракта шафрана к фармакотерапии депрессии; оценки по шкале депрессии Бека (BDI). Адаптировано из [35]

Fig. 6. “Umbrella” meta-analysis of meta-analyses of the effects of adding standardised saffron extract to pharmacotherapy for depression; assessments using the Beck’s Depression Inventory (BDI). Adapted from [35]

улучшает социальное функционирование и повышает энергию/жизненную силу в соответствии с предыдущей работой, в которой была показана модулированная напряжением нейронная активность, коррелирующая с повышенной жизненной силой и снижением умственной усталости [43].

Пиридоксин (витамин В₆) демонстрирует различные механизмы антистрессового и антидепрессивного действия [44]. Показано влияние пиридоксина на антидепрессивное действие имипрамина у мышей. Было проведено два эксперимента: в первом изучался острый эффект пиридоксина на продолжительность неподвижности, а во втором – субхронические эффекты пиридоксина отдельно и в сочетании с имипрамином. Субхроническое введение показало, что пиридоксин (250 мг/кг) сокращает время неподвижности (замирания). Имипрамин в дозе 10 мг/кг значительно сокращает время неподвижности. Таким образом, пиридоксин сам по себе может оказывать антидепрессивное действие, а в сочетании с имипрамином не изменяет действие последнего [45].

Пиридоксин играет важную роль в серотониновом метаболизме, увеличивая выработку 5-гидрокситриптофана (5-НТР). Пиридоксин, независимо от уровня серотонина, увеличивает выработку 5-НТР в мозге крыс. Уровни TBARS и 5-НТР значительно повысились ($p < 0,05$) во всех группах, получавших витамин В₆, а уровень 5-НТР частично повысился ($p < 0,05$) только в группах В₆ по сравнению с контролем [46]. Антидепрессивное действие пиридоксина у мышей происходит через сигнальный путь NO–sGC–cGMP. Лечение пиридоксином (50 мг/кг внутривнутрибрюшинно) повышало уровень серотонина [47].

Заключение

Экстракты шафрана используются многие тысячи лет в различных системах народной медицины. За последние 50 лет выполнены многочисленные исследования фармакологии экстрактов шафрана и их молекулярных компонентов (сафранала, кроцина, кроцетина и др.). В настоящей работе представлены результаты систематизации данных 3157 научных публикаций по фармакологии шафрана, проведенной методами топологического анализа данных и комбинаторной теории разрешимости научной школы Ю.И. Журавлёва и К.В. Рудакова. В результате проведения кластеризации были выделены два кластера («сгущений») наиболее информативных биомедицинских терминов, описывающих фармакологию экстрактов шафрана с точки зрения нейротрофических свойств и нейродегенеративной патологии и в терминах модуляции обмена нейротрансмиттеров. Экспертный анализ наиболее информативных терминов указал на направления и результаты исследований экстрактов шафрана, важных для реализации антидепрессивного действия (воздействие на нейротрансмиссию, нейротрофические, нейропротекторные, противовоспалительные эффекты, сочетанное применение экстрактов шафрана и антидепрессантов, сочетанное применение с другими нутрицевтиками). Антидепрессивное действие экстрактов шафрана объясняется не только ингибированием обратного захвата моноаминов, но и антагонизмом глутаматных NMDA-рецепторов, агонистическим действием на ГАМК-рецепторы, нейропротекторной, противовоспалительной и антиоксидантной активностью через механизмы, в значительной степени независимые от нейротрансмиссии. Экспериментальные и клинические доказательства исследования антидепрессантных эффектов шафрана показали, что препараты на основе стандартизированных экстрактов шафрана как в составе комплексной терапии, так и в монотерапии проявляют терапевтические эффекты, сопоставимые с эффектами известных антидепрессантов (имипрамин, флуоксетин и др.). Из полученных данных очевидна безопасность совместного применения экстракта шафрана и антидепрессантов. Перспективны дальнейшие исследования комбинации стандартизированного по сафраналу экстракта шафрана в сочетании с «психобиотическим» *Bifidobacterium longum* 1714 и с витамином В₆ (пиридоксин), дефицит которого отрицательно сказывается на серотонинергической нейротрансмиссии и способствует усугублению депрессивных состояний. Такая комбинация экстракта шафрана и витамина В₆ может быть применена у пациентов, принимающих антидепрессанты различных классов, без нежелательных явлений (рис. 7).

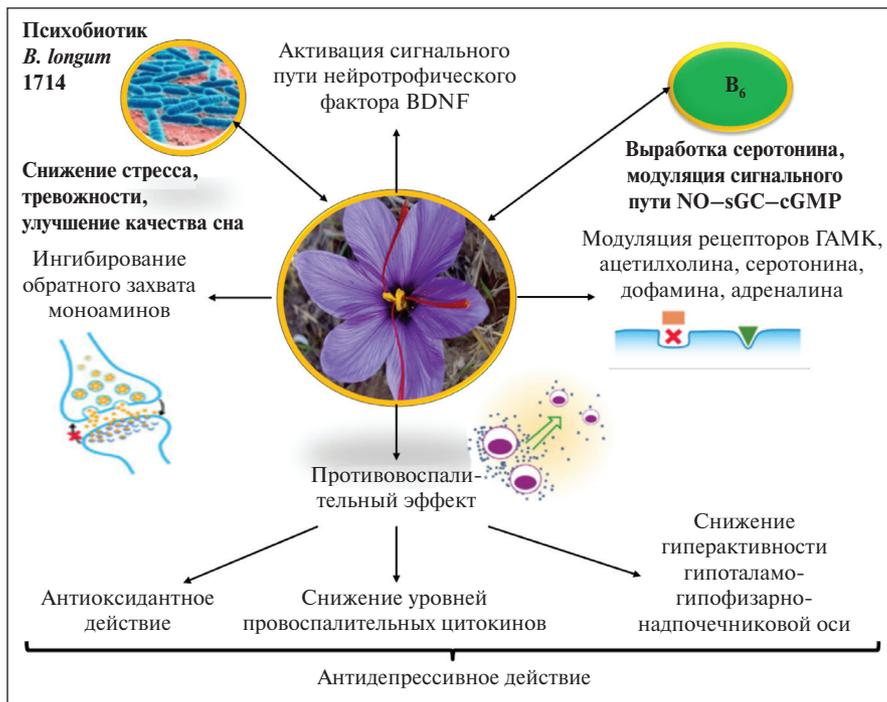


Рис. 7. Молекулярные механизмы действия экстрактов шафрана и синергистов с антидепрессивной активностью
Fig. 7. Molecular mechanisms of action of saffron extracts and synergists with antidepressant activity.

1. Ahmad S, Azhar A, Tikmani P, et al. A randomized clinical trial to test efficacy of chamomile and saffron for neuroprotective and anti-inflammatory responses in depressive patients. *Heliyon*. 2022 Sep 30;8(10):e10774. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e10774
2. Nurzynska-Wierdak R. Plants with Potential Importance in Supporting the Treatment of Depression: Current Trends, and Research. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024 Nov 6;17(11):1489. doi: 10.3390/ph17111489
3. Cheng YC, Huang WL, Chen WY, et al. Comparative efficacy and tolerability of nutraceuticals for depressive disorder: A systematic review and network meta-analysis. *Psychol Med*. 2025 May 2;55:e134. doi: 10.1017/S0033291725000996
4. Yan JH, Tang KW, Zhong M, Deng NH. Determination of chemical components of volatile oil from *Cuminum cyminum* L. by gas chromatography-mass spectrometry. *Se Pu*. 2002 Nov;20(6):569-72.
5. Negbi M. Saffron: *Crocus sativus* L. CRC Press; 1999. ISBN 978-90-5702-394-1
6. Hosseinzadeh H, Nassiri-Asl M. Avicenna's (Ibn Sina) the Canon of Medicine and saffron (*Crocus sativus*): a review. *Phytother Res*. 2013 Apr;27(4):475-83. doi: 10.1002/ptr.4784
7. Shen CL, Hassan T, Presto P, et al. Novel Insights into Dietary Bioactive Compounds and Major Depressive Disorders: Evidence from Animal Studies and Future Perspectives. *J Nutr*. 2025 Apr 22;S0022-3166(25)00190-7. doi: 10.1016/j.tjnut.2025.04.006
8. Fazilat S, Tahmasbi F, Mirzaei MR, et al. A systematic review on the use of phytotherapy in managing clinical depression. *Bioimpacts*. 2024 Aug 11;15:30532. doi: 10.34172/bi.30532
9. Siddiqui MJ, Saleh MSM, Basharuddin SNBB, et al. Saffron (*Crocus sativus* L.): As an Antidepressant. *J Pharm Bioallied Sci*. 2018 Oct-Dec;10(4):173-80. doi: 10.4103/JPBS.JPBS_83_18
10. Hosseinzadeh H, Talebzadeh F. Anticonvulsant evaluation of safranal and crocin from *Crocus sativus* in mice. *Fitoterapia*. 2005 Dec;76(7-8):722-4. doi: 10.1016/j.fitote.2005.07.008
11. Hosseinzadeh H, Sadeghnia HR. Safranal, a constituent of *Crocus sativus* (saffron), attenuated cerebral ischemia induced oxidative damage in rat hippocampus. *J Pharm Pharm Sci*. 2005 Aug 22;8(3):394-9.
12. Escribano J, Alonso GL, Coca-Prados M, Fernandez JA. Crocin, safranal and picrocrocin from saffron (*Crocus sativus* L.) inhibit the growth of human cancer cells *in vitro*. *Cancer Lett*. 1996 Feb 27;100(1-2):23-30. doi: 10.1016/0304-3835(95)04067-6
13. Akhondzadeh S, Fallah-Pour H, Afkham K, et al. Comparison of *Crocus sativus* L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a pilot double-blind randomized trial [ISRCTN45683816]. *BMC Complement Altern Med*. 2004 Sep 2;4:12. doi: 10.1186/1472-6882-4-12
14. Nanda S, Madan K. The role of Safranal and saffron stigma extracts in oxidative stress, diseases and photoaging: A systematic review. *Heliyon*. 2021 Feb 10;7(2):e06117. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06117
15. Torshin IY. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognit Image Anal*. 2010;20:386-95. doi: 10.1134/S1054661810030156
16. Громова ОА, Торшин ИЮ, Кобалава ЖД и др. Дефицит магния и гиперкоагуляционные состояния: метрический анализ данных выборки пациентов 18–50 лет лечебно-профилактических учреждений России. *Кардиология*. 2018;58(4):22-35. doi: 10.18087/cardio.2018.4.1010 [Gromova OA, Torshin IYu, Kobalava ZhD, et al. Deficit of Magnesium and States of Hypercoagulation: Intellectual Analysis of Data Obtained From a Sample of Patients Aged 18-50 years From Medical and Preventive Facilities in Russia. *Kardiologiya*. 2018;58(4):22-35. doi: 10.18087/cardio.2018.4.1010 (In Russ.)].
17. Торшин ИЮ, Громова ОА, Стаховская ЛВ и др. Анализ 19,9 млн публикаций базы данных PubMed/MEDLINE методами искусственного интеллекта: подходы к обобщению накопленных данных и феномен "fake news". *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(2):146-63. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.021 [Torshin IYu, Gromova OA, Stakhovskaya LV, et al. Analysis of 19.9 million publications from the PubMed/MEDLINE database using artificial intelligence methods: approaches to the generalizations of accumulated data and the phenomenon of "fake news". *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(2):146-63. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.021 (In Russ.)].
18. Sen D, Rathee S, Pandey V, Jain SK. Exploring Saffron's Therapeutic Potential: Insights on Phytochemistry, Bioactivity, and Clinical Implications. *Curr Pharm Des*. 2024 Oct 16. doi: 10.2174/0113816128337941240928181943
19. Dobrek L, Glowacka K. Depression and Its Phytopharmaco-therapy – A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 1;24(5):4772. doi: 10.3390/ijms24054772
20. Matraszek-Gawron R, Chwil M, Terlecki K, Skoczylas MM. Current Knowledge of the Antidepressant Activity of Chemical Compounds from *Crocus sativus* L. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 Dec 30;16(1):58. doi: 10.3390/ph16010058
21. Siddiqui SA, Ali Redha A, Snoeck ER, et al. Anti-Depressant Properties of Crocin Molecules in Saffron. *Molecules*. 2022 Mar 23;27(7):2076. doi: 10.3390/molecules27072076
22. Yang W, Qiu X, Wu Q, et al. Active constituents of saffron (*Crocus sativus* L.) and their prospects in treating neurodegenerative diseases (Review). *Exp Ther Med*. 2023 Apr 3;25(5):235. doi: 10.3892/etm.2023.11934
23. Patel KS, Dharamsi A, Priya M, et al. Saffron (*Crocus sativus* L.) extract attenuates chronic scopolamine-induced cognitive impairment, amyloid beta, and neurofibrillary tangles accumulation in rats. *J Ethnopharmacol*. 2024 May 23;326:117898. doi: 10.1016/j.jep.2024.117898
24. Amin F, Ahmad S, Wasim M, et al. Antidepressive and anxiolytic effects of a combination of Saffron and Chamomile in rats and their relationship with serotonin using methods. *J Tradit Chin Med*. 2025 Feb;45(1):49-56. doi: 10.19852/j.cnki.jtcm.2025.01.005
25. Corridori E, Salviati S, Demontis MG, et al. Therapeutic Potential of Saffron Extract in Mild Depression: A Study of Its Role on Anhedonia in Rats and Humans. *Phytother Res*. 2025 Mar;39(3):1277-91. doi: 10.1002/ptr.8424
26. Tashakori A, Hassanpour S, Vazir B. Protective effect of crocin on cuprizone-induced model of multiple sclerosis in mice. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2023 Aug;396(8):1713-25. doi: 10.1007/s00210-023-02424-6
27. Ghasemzadeh Rahbardar M, Hosseinzadeh H. A review of how the saffron (*Crocus sativus*) petal and its main constituents interact with the Nrf2 and NF- κ B signaling pathways. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2023 Sep;396(9):1879-909. doi: 10.1007/s00210-023-02487-5
28. Zhou Y, Chen Z, Su F, et al. NMR-based metabolomics approach to study the effect and related molecular mechanisms of Saffron essential oil against depression. *J Pharm Biomed Anal*. 2024 Sep 1;247:116244. doi: 10.1016/j.jpba.2024.116244
29. Lin S, Chen Z, Wu Z, et al. Involvement of PI3K/AKT Pathway in the Rapid Antidepressant Effects of Crocetin in Mice with Depression-Like Phenotypes. *Neurochem Res*. 2024 Feb;49(2):477-91. doi: 10.1007/s11064-023-04051-2
30. Madan K, Nanda S. In-vitro evaluation of antioxidant, anti-elastase, anti-collagenase, anti-hyaluronidase activities of safranal and determination of its sun protection factor in skin photoaging. *Bioorg Chem*. 2018 Apr;77:159-67. doi: 10.1016/j.bioorg.2017.12.030
31. Shafiee M, Arekhi S, Omranzadeh A, Sahebkar A. Saffron in the treatment of depression, anxiety and other mental disorders: Current evidence and potential mechanisms of action. *J Affect Disord*. 2018 Feb;227:330-7. doi: 10.1016/j.jad.2017.11.020

32. Lopresti AL, Smith SJ, Marx W, et al. An examination into the effects of a saffron extract (Affron) on mood and general wellbeing in adults experiencing low mood: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Nutr*. 2025 May 23;S0022-3166(25)00306-2. doi: 10.1016/j.tjnut.2025.05.024
33. Lopresti AL, Smith SJ, Hood SD, Drummond PD. Efficacy of a standardised saffron extract (Affron®) as an add-on to antidepressant medication for the treatment of persistent depressive symptoms in adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacol*. 2019 Nov;33(11):1415-27. doi: 10.1177/0269881119867703
34. Ghajar A, Neishabouri SM, Velayati N, et al. Crocus sativus L. versus Citalopram in the Treatment of Major Depressive Disorder with Anxious Distress: A Double-Blind, Controlled Clinical Trial. *Pharmacopsychiatry*. 2017 Jul;50(4):152-60. doi: 10.1055/s-0042-116159
35. Musazadeh V, Zarezadeh M, Faghfour AH, et al. Saffron, as an adjunct therapy, contributes to relieve depression symptoms: An umbrella meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2022 Jan;175:105963. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105963
36. Joodaki M, Radahmadi M, Alaei H. Comparative Evaluation of Antidepressant and Anxiolytic Effects of Escitalopram, Crocin, and their Combination in Rats. *Adv Biomed Res*. 2024 Oct 28;13:99. doi: 10.4103/abr.259_23
37. Nasser S, Hajrasouliha S, Vaseghi S, Ghorbani Yekta B. Interaction effect of crocin and citalopram on memory and locomotor activity in rats: an insight into BDNF and synaptophysin levels in the hippocampus. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2024 Sep;397(9):6879-88. doi: 10.1007/s00210-024-03069-9
38. Hausenblas HA, Saha D, Dubyak PJ, Anton SD. Saffron (Crocus sativus L.) and major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Integr Med*. 2013 Nov;11(6):377-83. doi: 10.3736/jintegrmed2013056
39. Pages-Garcia C, De Almagro MC, Ruiz-Moreno J, De Castellar R. Effectiveness of a Saffron and Withania Supplement on Mood in Women With Mild-to-Moderate Anxiety During the COVID-19 Lockdown. *Depress Anxiety*. 2024 Nov 11;2024:3661412. doi: 10.1155/2024/3661412
40. Торшин ИЮ, Громова ОА, Ванчакова НП, Семёнов ВА. Сравнительный анализ показателей микробиома пациентов с психическими расстройствами и здоровых добровольцев. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;204(8):92-105. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-92-105 [Torshin IYu, Gromova OA, Vanchakova NP, Semyonov VA. Comparative analysis of microbiome indicators in patients with mental disorders and in healthy volunteers. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;204(8):92-105 (In Russ.)].
41. Jacobs JP, Mayer EA. Psychobiotics: Shaping the Mind With Gut Bacteria. *Am J Gastroenterol*. 2019 Jul;114(7):1034-5. doi: 10.14309/ajg.0000000000000281
42. Moloney GM, Long-Smith CM, Murphy A, et al. Improvements in sleep indices during exam stress due to consumption of a Bifidobacterium longum. *Brain Behav Immun Health*. 2020 Nov 13;10:100174. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100174
43. Patterson E, Tan HTT, Groeger D, et al. Bifidobacterium longum 714 improves sleep quality and aspects of well-being in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Sci Rep*. 2024 Feb 14;14(1):3725. doi: 10.1038/s41598-024-53810-w
44. Торшин ИЮ, Громова ОА, Гусев ЕИ. Механизмы антистрессового и антидепрессивного действия магния и пиридоксина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;109(11):107-11. [Torshin IYu, Gromova OA, Gusev EI. Mechanisms of antistress and antidepressive effects of magnesium and pyridoxine. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2009;109(11):107-11 (In Russ.)].
45. Amara RO, Aburawi SM. Pyridoxine effect on the antidepressant action of imipramine in albino mice. *Saudi Med J*. 2008 Nov;29(11):1554-7.
46. Calderon-Guzman D, Hernandez-Islas JL, Espitia-Vazquez I, et al. Pyridoxine, regardless of serotonin levels, increases production of 5-hydroxytryptophan in rat brain. *Arch Med Res*. 2004 Jul-Aug;35(4):271-4. doi: 10.1016/j.arcmed.2004.03.003
47. Maratha S, Sharma V, Walia V. Possible involvement of NO-sGC-cGMP signaling in the antidepressant like effect of pyridoxine in mice. *Metab Brain Dis*. 2022 Jan;37(1):173-83. doi: 10.1007/s11011-021-00858-6

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

21.04.2025 / 17.07.2025 / 18.07.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Биокодекс». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by Biocodex. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

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