

ПасіВалеМ 5-НТР

Баланс спокою та активності!

- Заспокоює¹
- Зберігає активність вдень¹

Має подвійний механізм
зниження рівнів тривожності
та стресу: ^{1,2,3,4,5}

↑ Серотоніну та ↑ ГАМК



Пасифлора
інкарната
300 мг



Меліса
80 мг



Валеріана
120 мг

Mg

100 мг

5-НТР

100 мг

1 таблетка
зранку



1. Інструкція з використання дієтичної добавки ПасіВалеМ 5-НТР 2. Stahl, S.M. Psychosis and schizophrenia. In: Stahl, S.M., Ed., Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications, 3rd Edition, Cambridge University Press, 2008. -1117 p. 3. Effects of Passion Flower Extract, as an Add-On Treatment to Sertraline, on Reaction Time in Patients with Generalized Anxiety Disorder: A Double-Blind Placebo-Controlled Study. Mandana Nojumi. Iran J Psychiatry. 2016. 4. Effect of the fixed combination of valerian, lemon balm, passionflower, and butterbur extracts (Ze 185) on the prescription pattern of benzodiazepines in hospitalized psychiatric patients—A retrospective case-control investigation. Martin E. Keck, Simon Nicolussi. Phytotherapy Research. 2020. 5. Improvement in neurogenesis and memory. Дієтична добавка ПасіВалеМ 5-НТР не може замінити повноцінного і збалансованого раціону харчування, не є лікарським засобом. Перед застосуванням слід проконсультуватися з лікарем. Повна інформація, в тому числі і застереження щодо споживання, міститься в інструкції з використання ПасіВалеМ 5-НТР. Інформація для спеціалістів у сфері охорони здоров'я та фармацевтики. За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва компанії «Асфарма» в Україні: вул. Казимира Малевича, 86-Д, м. Київ, 03038, тел.: (044) 597 14 47, e-mail: uainfo@asfarma.com

Стрес та тривога: від нейрохімії до клініки. Що це дає лікарю-практику?

О.С. Чабан

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Тривогу, яка виникає внаслідок стресу, часто асоціюють з багатоголовим драконом, що день і ніч атакує центри вищої нервової діяльності, викликаючи нервозність, страх, втрату емоційного контролю, а при тривалому впливі стресових факторів призводить до нервового виснаження та розвитку хронічної втоми — «астенічної тривоги». Нападам цього злого монстра в умовах більше року війни за приблизними оцінками піддаються майже 84% українців. За відсутності показань до застосування класичних протитривожних та антидепресивних засобів у комплексному лікуванні таких пацієнтів можна використовувати раціональну комбінацію фітокомпонентів, магнію та попередника синтезу серотоніну — 5-гідрокситриптофану (5-Hydroxytryptophan — 5-НТР).

Так, за даними опитування «Gradus Research» «Соціальні тренди-2023» (вересень 2022 р.), 71% із 2010 респондентів (чоловіки та жінки віком 18–60 років) відчували останнім часом стрес або сильну знервованість. У грудні 2022 р. загальний рівень суб'єктивного стресу зріс до 84% (у жінок — до 87%, у чоловіків — до 80%). Важливою характеристикою тривалого дистресу від війни є одночасне підвищення серед працюючого населення України рівня як тривоги, так і втоми — основних проявів «астенічної тривоги» [1]. Так, у грудні 2022 р. рівень втоми становив **47%** (рис. 1) (серед жінок — 55%, у чоловіків — 39%). Виникає закономірне запитання, **як допомогти знизити рівень стресу та тривоги, покращити стресостійкість у великій кількості працюючого населення?** При цьому безпечно, без надмірної саботації, щоб зберігати працездатність та увагу протягом дня у працюючих жінок та чоловіків, не збільшити, а, навпаки, зменшити відчуття тривожної втоми? Як сприяти тому, щоб стрес та тривожність не зумовлювали розвиток психічних та соматичних захворювань? Відповідні продукти не повинні порушувати денну активність та бути доступними для населення — відпускати без рецепта.

Рисунок 1 Емоції, що переважали в настрої українців (грудень 2022 р.) (згідно із результатами опитування «Gradus Research»).

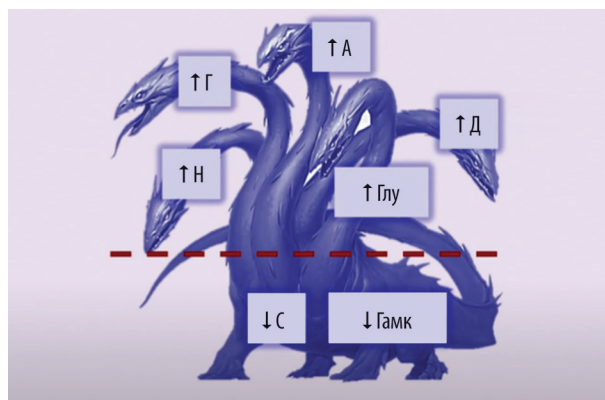


Чому підвищується рівень тривоги? При тривалому стресі порушується баланс гальмування та збудження нервової системи в бік її активації. Знижується активність гальмівної гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) і, що особливо важливо, серотонінергічного впливу [2].

З хронічним стресом та тривогою пов'язують також надмірну активацію дофамінових (Д), гістамінових (Г), ацетилхолінових (А) та глутаматних (Глу) сигнальних систем. До того ж у патофізіології тривожних розладів та депресії задіяна субстанція Р, яка відповідає за больову чутливість [3]. Існують значні реципрокні взаємодії між системами ГАМК, серотоніну, норадреналіну (Н) та інших нейромедіаторів [4, 5].

Образно ситуацію наслідків хронічного стресу описують як «дракона стресу та тривоги, що піднімає свої голови», на фоні пригнічення ГАМК- та серотонінергічної (С) модуляції (рис. 2). Кожна його «голова» — це симптоми тривоги, які виникають при гіперактивації відповідних нейрональних зв'язків.

Рисунок 2 Психофізіологічні механізми формування патологічної тривожності



Мозаїка симптомів тривоги особлива у кожного пацієнта (таблиця). Наприклад, посилення центральної норадренергічної активності пов'язане з непосидючістю, дратівливістю, підвищенням частоти серцевих скорочень та артеріального тиску [6]. Гіперактивація гістамінових шляхів регуляції призводить до розвитку безсоння, частих прокидань серед ночі, нападів гніву, послаблення когнітивних функцій [7]. Підвищена активність дофамінергічної системи викликає збільшення вираженості імпульсивності, схильності до ризикованих дій, конфліктності [8].

Змінена нейротрансмісія серотоніну в багатьох ділянках мозку або нейронних ланцюгах відіграє провідну роль у патофізіології тривожних розладів [9]. Саме тому інгібітори зворот-

Таблиця Ключові нейротрансмітери, їх основна фізіологічна роль та наслідки надмірної патофізіологічної активації при зниженні рівня гальмівного впливу серотонін- та ГАМК-ергічних впливів [1]

| | |
|---|---|
| Адреналін <i>Біжи або бий</i> Виснажливі сплески активності | Норадреналін <i>Уважність, концентрація</i> Неможливість зосередитися, непосидючість |
| Гістамін <i>Спротив чужому</i> Безсоння, гнів, агресивність | Ацетилхолін <i>Пам'ять та пильність</i> Когнітивне перероблення, згадування негативу |
| Дофамін <i>Винагорода</i> Імпульсивність, настороженість, підозрілість | Глутамат <i>Інтелектуальний пошук</i> Збудження, багато тривожних думок |

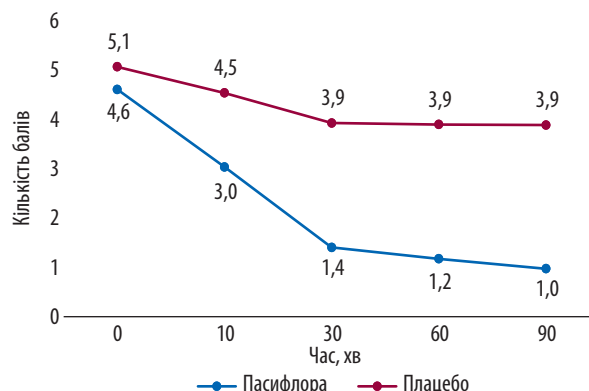
ного нейронального захоплення моноамінів (серотоніну, норадреналіну та дофаміну) є засобами першої лінії в лікуванні депресивних розладів [10]. Вживання попередника синтезу серотоніну і мелатоніну — 5-НТР, також може відігравати певну роль в оптимізації балансу нейротрансмітерів [11].

Дійсно, «голови дракона» можна швидко заспокоїти психолептиками — анкіолітиками або заспокійливими засобами. Переважна дія анкіолітиків бензодіазепінового ряду на рецептори ГАМК типу А, на відміну від В, зумовлює різку та швидку активацію гальмівного впливу. Ці препарати забезпечують швидке настання ефекту, проте пов'язані з надмірною седацією, втомлюваністю, когнітивними порушеннями та психомоторною дискоординацією (труднощі з управлінням механізмами, транспортними засобами, роботою за комп'ютером тощо) [12]. Після відміни бензодіазепінів деякі пацієнти відчувають різноманітні симптоми відміни, включаючи запаморочення, сплутаність свідомості, втрату пам'яті, підвищену тривогу та повторну появу первинних симптомів [13].

До антагоністів рецепторів ГАМК (В) належать активні компоненти лікарської рослини пасифлора (*Passiflora incarnata*) [14]. За результатами подвійного сліпого дослідження, у пацієнтів з генералізованим тривожним розладом екстракт пасифлори (45 капель/добу) не відрізнявся за ефективністю від оксазепаму (30 мг), проте у статистично значущому ступені викликав менше проблем із працездатністю [15]. При вживанні за 90 хв до оперативного втручання екстракт пасифлори (500 мг) знижував передопераційну тривогу, не викликаючи седації та не змінюючи психомоторної функції в подвійному сліпому дослідженні [16] (рис. 3). За результатами іншого подвійного сліпого дослідження, екстракт пасифлори знижував передопераційну тривожність навіть у більшому ступені ($p < 0,001$), ніж оксазепам (10 мг) [17].

Крім того, флавоноїди пасифлори, що є зворотними інгібіторами моноаміноксидази, зменшують розпад серотоніну та підвищують його концентрацію в міжсинаптичних щілинах нейронів [18]. Клінічно це виявляється зниженням тривожності, покращенням сну та ранкового настрою, при втомі — відновленням низького рівня норадреналіну та дофаміну в мезокортикальній корі, що сприяє мотивації до дії, поліпшенню рухової активності, абстрактному мисленню [14]. Також підтверджено сприятливий вплив тривалого вживання

Рисунок 3 Рівні тривожності за числовою рейтинговою шкалою в різні часові інтервали у пацієнтів ($n=60$; вік 25–45 років), що отримали екстракт пасифлори або плацебо в якості премедикації перед операцією грижосечіння [16]



пасифлори на функцію пам'яті [19]. Її екстракт підсилює синтез таких ферментів, як моноамінооксидаза та декарбоксилаза глутамінової кислоти — учасників синтезу ГАМК [20]. Пасифлора демонструє позитивний ефект при епізодах тривоги, неспокою, безсоння та депресивних станах [21]. Її протитривожний ефект порівнянний з таким оксазепаму та мідазоламу, як свідчать результати систематичного огляду, але без надмірної седації [14].

Встановлено, що при нетяжких генералізованому тривожному та панічному розладах користь селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) замала та її співвідношення з ризиком може вважатися несприятливим [22]. До того ж протитривожна дія СІЗЗС розвивається повільно та поступово. У деяких випадках на початку лікування СІЗЗС виникає навіть парадоксальне посилення тривоги, особливо в молодому віці [23]. Підвищення рівнів серотоніну в головному мозку може призвести не тільки до розвитку серотонінового синдрому, а й до надмірного гальмування в мезокортикальному шляху головного мозку дофамінових нейронів із подальшим емоційним збідненням, яке виявляється зменшенням вираженості позитивних емоцій, мотивації, абстрактного мислення та послабленням прихильності до близьких людей [24]. Тобто застосовуючи СІЗЗС, слід пам'ятати про комплексну патофізіологію тривожних розладів та небезпеку незбалансованого впливу на шляхи нейромедіації, особливо при тривозі легкої та середньої тяжкості.

5-НТР — попередник серотоніну та мелатоніну, існують дослідження, що підтверджують позитивний вплив вживання 5-НТР для зменшення вираженості симптомів тривоги та депресії [25, 26].

Довголанцюгова нейтральна амінокислота, зокрема, 5-НТР, м'яко відновлює рівень серотоніну, природним шляхом усуває прояви тривоги, сприяє покращенню настрою, підвищує якість сну завдяки перетворенню в шишководний залозі серотоніну в мелатонін [27]. Важливою особливістю застосування 5-НТР є його вплив на підвищення стресостійкості та активності завдяки нормалізації рівнів кортизолу, зокрема при втомі (покращення стресостійкості), сприянню зниженню при підвищеному рівні, що полегшує дію мелатоніну на ініціацію сну. Але найцікавіший ефект 5-НТР полягає у стимуляції нейропластичності, зокрема, утворенні нових серотонінергічних зв'язків між аксонами [28]. Подібні процеси дають можливість

пацієнту перейти від звичок, які сформувалися під час стресу, до нових, які приносять радість спілкування і задоволення, не заціклюватися на стресі, думати про нове та приємне (хобі, появу нових друзів, покращання спілкування з рідними та близькими).

Підвищенню концентрації ГАМК у головному мозку сприяє також екстракт валеріани — «рослинний валіум» (діазепам), завдяки пригніченню валереновою кислотою у його складі, ферменту, який руйнує ГАМК. Виявлено більш вибірковий, ніж у бензодіазепінів ($\alpha+\gamma$), вплив (β_3) екстракту валеріани та валеренової кислоти на ГАМК-рецептори [29]. Завдяки цьому може бути реалізована м'яка седативна та протитривожна дія.

Але екстракт валеріани не лише звільняє ГАМК з-під п'яти «тривожного дракона». Він приборкує також активність його «невгамовних голів». Його активні компоненти мають багатопланову взаємодію зі шляхами обміну таких нейротрансмітерів, як адреналін, норадреналін та дофамін [29–31]. Екстракт валеріани (600 мг/добу) виявився принаймні таким самим ефективним, як оксазепам (10 мг/добу), за результатами 6-тижневого лікування в рандомізованому подвійному сліпому дослідженні за участю 202 осіб у Німеччині [32]. Ефекти валеріани та оксазепаму сприйняті як дуже хороші 83 та 73% пацієнтів, а нетяжкі побічні ефекти відмічали у 28 та 36% учасників зазначених груп відповідно. При короткотривалому вживанні перед ортопедичним втручанням екстракт валеріани також не поступався діазепаму за протитривожною дією [33].

Важливо, що екстракт валеріани та валеренова кислота є частковими агоністами серотонінового рецептора 5-HT_{5a}, що експресується в багатьох ділянках головного мозку, включаючи кілька важливих нейронних компонентів «циркадного годинника», який регулює сон і неспання [34, 35]. Дослідження *in vivo* свідчить про значне підвищення рівня 5-HT та його метаболіту 5-гідроксіндолацтової кислоти (5-HIAA) у всіх проаналізованих ділянках головного мозку під впливом екстракту валеріани [36]. Агоністична дія на рецептор 5-HT_{5a} посилює виділення мелатоніну, забезпечуючи прискорення засинання та збільшення тривалості безперервного сну [37].

Протитривожну дію екстракту валеріани оцінено в подвійному сліпому рандомізованому дослідженні за участю пацієнтів із генералізованим тривожним розладом [38]. Результати подвійного сліпого дослідження свідчать про ефективність екстракту валеріани щодо симптомів тривоги та депресії в менопаузальний період [39]. Валеріана суттєво підвищувала якість сну, зменшувала вираженість симптомів тривоги та депресії у хворих на гемодіаліз за даними подвійного сліпого дослідження [40].

Melica (*Melissa officinalis*), «насолада серця», як її називають, відома своїми протитривожними та спазмолітичними властивостями, знижує деградацію ГАМК [41] та чинить вегетостабілізуючу дію [28]. У 15-денному дослідженні пацієнтів з тривожним розладом легкої та середньої тяжкості 95% (19/20) пацієнтів відповіли на лікування, з них 70% (14/20) досягли повної ремісії тривоги, 85% (17/20) — безсоння та 70% (14/20) — обох порушень [42]. При цьому відмічали зниження емоційної нестабільності, когнітивних порушень, психосоматичних симптомів та проблем з мовленням.

Магній як модератор відповіді на стрес впливає на ряд нейромедіаторних систем. Він пригнічує вивільнення збуджувальних нейротрансмітерів, а також діє як антагоніст рецепторів глутамату, знижує їх надмірну чутливість до збуджувальної дії глутамату. Магній необхідний для синтезу се-

ротоніну, виявляє прямий посилювальний ефект на передачу сигналів серотонінових рецепторів 5-HT_{1A} [43].

Тож що рекомендувати пацієнтам з проявами «астенічної тривоги», для яких важливо бути активними вдень, особливо якщо вони мають коморбідну патологію, зокрема артеріальну гіпертензію, вегетативну дисфункцію?

Проаналізувавши склад, ефективні дозування та якість (наявність сертифікатів якості субстанцій), ми зробили вибір на користь раціональної комбінації у формі дієтичної добавки ПасіВалеМ 5-НТР («Асфарма»), 30 таблеток в упаковці, яка містить стандартизовані та сертифіковані екстракти пасифлори (300 мг), валеріани (120 мг), меліси (80 мг), а також магній (100 мг) та 5-гідрокситриптофан (100 мг). Дуже важливо при виборі раціональної рослинної комбінації звертати увагу не тільки на склад, а ще й на дозування та якість (чи є сертифікати якості субстанцій). ПасіВалеМ 5-НТР відповідає цим вимогам.

Раціональна комбінація фітокомпонентів сприяє балансу спокою та активності. Дія компонентів ПасіВалеМ 5-НТР спрямована на зниження тривожності, збереження активності вдень, нормалізацію активності дофамінових, серотонінових і норадреналінових нейронів, секреції кортизолу і мелатоніну, що має значення при втомі.

ПасіВалеМ 5-НТР краще вживати по 1 таблетці зранку, можливо — двічі на добу протягом декількох тижнів. Дія компонентів ПасіВалеМ 5-НТР починається швидко, через 30 хв, проте для відновлення нейрометаболізму, формування нових міжаксонних зв'язків, повернення до хобі, інтересів, покращання соціального спілкування, для того, щоб вирватися із «вирви виснаження», потрібен час — мінімум 1 міс (30 днів використання по 1 таблетці на добу).

ПасіВалеМ 5-НТР має оптимально підібрану комбінацію компонентів, щоб підтримати вивільнення з «вирви виснаження» [30], адже зменшення вираженості психічних та соматичних симптомів має йти пліч-о-пліч із відновленням інтересу до життя, близьких людей, улюблених справ та хобі (рис. 4).

Рисунок 4 «Вирва виснаження», що полягає у відмові від улюблених справ, посиленні втоми, апатії під впливом тривоги та стресу



Тобто у більшості пацієнтів із нетяжкими тривожними розладами з проявами астенічної тривоги, в тому числі через хронічний стрес із-за війни, порушеннями з боку вегетативної нервової системи можна широко рекомендувати вживати ПасіВалеМ 5-НТР. Дія його компонентів може сприяти зниженню тривожності без втрати активності, покращити сон та створити умови для формування зацікавленості в повсякденному житті, дозволити перейти від звичок, що виникли в період стресу, до нової звички спокою.

Список використаної літератури

- Gradius research company (2022) Опитування українців: особливості ментального здоров'я під час повномасштабної війни. gradius.app/documents/307/Gradius_Research_Mental_Health_Report_full_version.pdf.
- Natarajan R., Northrop N.A., Yamamoto B.K. (2015) Protracted effects of chronic stress on serotonin-dependent thermoregulation. *Stress*, 18(6): 668–76.
- Rosenkranz M.A. (2007) Substance P at the nexus of mind and body in chronic inflammation and affective disorders. *Psychological Bulletin*, 133(6): 1007–1037.
- Di Giovanni G., Chagraoui A., Puginier E. et al. (2019) Reciprocal interaction between monoaminergic systems and the pedunculopontine nucleus: Implication in the mechanism of L-DOPA. *Neurobiol. Dis.*, Aug; 128: 9–18.
- Blier P., Briley M. (2011) The noradrenergic symptom cluster: clinical expression and neuropharmacology. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 7(Suppl. 1): 15–20.
- Prokopová I. (2010) Noradrenalin a chování [Noradrenaline and behavior]. *Cesk. Fysiol.*, 59(2): 51–8.
- Qian H., Shu C., Xiao L. et al. (2022) Histamine and histamine receptors: Roles in major depressive disorder. *Front Psychiatry*. Sep 23; 13: 825591.
- Zarrindast M.R., Khakpai F. (2015) The Modulatory Role of Dopamine in Anxiety-like Behavior. *Arch. Iran Med. Sep*; 18(9): 591–603.
- Boshuisen M.L., Ter Horst G.J., Paans A.M. et al. (2002) rCBF differences between panic disorder patients and control subjects during anticipatory anxiety and rest. *Biol. Psychiatry*, 52: 126–135.
- Bandelow B., Allgulander C., Baldwin D.S. et al. (2023) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders — Version 3. Part I: Anxiety disorders. *World J. Biol. Psychiatry*, 24(2): 79–117.
- Shaw K., Turner J., Del Mar C. (2002) Tryptophan and 5-hydroxytryptophan for depression. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1: CD003198.
- Gomez A.F., Barthel A.L., Hofmann S.G. (2018) Comparing the efficacy of benzodiazepines and serotonergic anti-depressants for adults with generalized anxiety disorder: a meta-analytic review. *Expert Opin. Pharmacother.* Jun; 19(8): 883–894.
- Cloos J.M., Ferreira V. (2009) Current use of benzodiazepines in anxiety disorders. *Curr. Opin. Psychiatry*, 22(1): 90–95.
- Janda K., Wojtkowska K., Jakubczyk K. et al. (2020) *Passiflora incarnata* in Neuropsychiatric Disorders-A Systematic Review. *Nutrients*, 12(12): 3894.
- Akhondzadeh S., Naghavi H.R., Vazirian M. et al. (2001) Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J. Clin. Pharm. Ther.*, Oct; 26(5): 363–7.
- Movafegh A., Alizadeh R., Hajimohamadi F. et al. (2008) Preoperative oral *Passiflora incarnata* reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Anesth. Analg.* Jun; 106(6): 1728–32.
- Azimaraghi O., Yousefshahi F., Khatavi F. et al. (2017) Both Oral *Passiflora incarnata* and Oxazepam Can Reduce Pre-Operative Anxiety in Ambulatory Surgery Patients: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, 10: 331–334.
- Gad R., Eman S., Ebaid H. et al. (2022) Mitigating effects of *Passiflora incarnata* on oxidative stress and neuroinflammation in case of pilocarpine-Induced status epilepticus model. *Journal of King Saud University — Science*, 34: 101886.
- Kim G.-H., Lim K., Yang H.S. et al. (2019) Improvement in neurogenesis and memory function by administration of *Passiflora incarnata* L. extract applied to sleep disorder in rodent models. *J. Chem. Neuroanat.*, 98: 27–40.
- Toda K., Hito S., Takeda S. et al. (2017) Passionflower Extract Induces High-amplitude Rhythms without Phase Shifts in the Expression of Several Circadian Clock Genes in Vitro and in Vivo. *Int. J. Biomed. Sci.*, 13(2): 84–92.
- Kim M., Lim H.-S., Lee H.-H., Kim T.-H. (2017) Role Identification of *Passiflora incarnata* Linnaeus: A Mini Review. *J. Menopausal. Med.*, 23: 156–159.
- de Vries Y.A., Roest A.M., Burgerhof J.G.M. et al. (2018) Initial severity and antidepressant efficacy for anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, and post-traumatic stress disorder: An individual patient data meta-analysis. *Depress Anxiety*. Jun; 35(6): 515–522.
- Turcotte-Cardin V., Vahid-Ansari F., Luckhart C. et al. (2019) Loss of Adult 5-HT1A Autoreceptors Results in a Paradoxical Anxiogenic Response to Antidepressant Treatment. *J. Neurosci.*, 39(8): 1334–1346.
- Barnhart W.J., Makela E.H., Latocha M.J. (2004) SSRI-induced apathy syndrome: a clinical review. *J. Psychiatr. Pract.*, 10(3): 196–199.
- Birdsall T.C. (1998) 5-Hydroxytryptophan: a clinically-effective serotonin precursor. *Altern. Med. Rev.* Aug; 3(4): 271–80.
- Lindseth G., Helland B., Caspers J. (2015) The effects of dietary tryptophan on affective disorders. *Arch. Psychiatr. Nurs.* Apr; 29(2): 102–7. doi: 10.1016/j.apnu.2014.11.008. Epub 2014 Dec 9.
- Maffei M.E. (2020) 5-Hydroxytryptophan (5-HTP): Natural Occurrence, Analysis, Biosynthesis, Biotechnology, Physiology and Toxicology. *Int. J. Mol. Sci.* Dec 26; 22(1): 181. doi: 10.3390/ijms22010181.
- Pratelli M., Migliarini S., Pelosi B. et al. (2017) Perturbation of Serotonin Homeostasis during Adulthood Affects Serotonergic Neuronal Circuitry. *neuro. 4. ENEURO*. 0376-16.2017.
- Felgentreff F., Becker A., Meier B. et al. (2012) Valerian extract characterized by high valerenic acid and low acetoxy valerenic acid contents demonstrates anxiolytic activity. *Phytomedicine*, 19(13): 1216–1222.
- Waggas A.M. (2007) Daily Dose effect of Valerian root extract on some Neurotransmitter contents in different Brain areas of male Albino Rats. *Saudi J. Biol. Sci.*, 14(1): 163–176.
- Jung H.Y., Yoo D.Y., Nam S.M. et al. (2015) Valerenic Acid Protects Against Physical and Psychological Stress by Reducing the Turnover of Serotonin and Norepinephrine in Mouse Hippocampus-Amygdala Region. *J. Med. Food*, 18(12): 1333–1339.
- Ziegler G., Ploch M., Miettinen-Baumann A. et al. (2002) Efficacy and tolerability of valerian extract LI 156 compared with oxazepam in the treatment of non-organic insomnia — a randomized, double-blind, comparative clinical study. *Eur. J. Med. Res.*, 7(11): 480–486.
- Shahinfar J., Zeraati H., Masromiya M. et al. (2016) Comparison of the Effects of Valerian Extract and Diazepam on Anxiety Before Orthopedic Surgery. *Patient Saf. Qual. Improv.*, 4(4): 434–440.
- Dietz B.M., Mahady G.B., Pauli G.F. et al. (2005) Valerian extract and valerenic acid are partial agonists of the 5-HT_{5a} receptor in vitro. *Brain. Res. Mol. Brain. Res.*, 138(2): 191–197.
- Dietz B.M., Mahady G.B., Pauli G.F. et al. (2005) Valerian extract and valerenic acid are partial agonists of the 5-HT_{5a} receptor in vitro. *Brain. Res. Mol. Brain. Res.*, 138: 191–197.
- Jung H.Y., Yoo D.Y., Kim W. et al. (2014) Valeriana officinalis root extract suppresses physical stress by electric shock and psychological stress by nociceptive stimulation-evoked responses by decreasing the ratio of monoamine neurotransmitters to their metabolites. *BMC Complement. Altern. Med.*, 14: 476.
- Schroeder J.L., Ford J., Conway E.L. et al. (2016) Review of safety and efficacy of sleep medicines in older adults. *Clin. Ther.*, 38(11): 2340–2372.
- Andreatini R., Sartori V.A., Seabra M.L. et al. (2002) Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebo-controlled pilot study. *Phytother. Res.*, 16(7): 650–654.
- Kazemian A., Parvin N., Raeisi D.Z. et al. (2017) The effect of valerian on the anxiety and depression symptoms of the menopause in women referred to shahrekord medical centers. *Faslnameh-i Giyahan-i Daruyi*, 16: 96–101.
- Tammadon M.R., Nobahar M., Hydarinia-Naieni Z. et al. (2021) The Effects of Valerian on Sleep Quality, Depression, and State Anxiety in Hemodialysis Patients: A Randomized, Double-blind, Crossover Clinical Trial. *Oman Med. J.*, 36(2): e255.
- Yoo D.Y., Choi J.H., Kim W. et al. (2011) Effects of *Melissa officinalis* L. (lemon balm) extract on neurogenesis associated with serum corticosterone and GABA in the mouse dentate gyrus. *Neurochem. Res.*, 36(2): 250–257.
- Cases J., Ibarra A., Feuillère N. et al. (2011) Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Med. J. Nutrition Metab.*, 4(3): 211–218.
- Cucureanu M.D., Vink R. (2011) Magnesium and stress. In: R. Vink, M. Nechifor (Eds.) *Magnesium in the Central Nervous System*. University of Adelaide Press.