

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

КОРРЕКЦИЯ ТРЕВОЖНОГО ПОВЕДЕНИЯ ЭКСТРАКТАМИ ЛАБАЗНИКА ОБЫКНОВЕННОГО В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А. И. Венгеровский¹, Н. И. Суслов², А. В. Кайгородцев¹

Изучено влияние водного и водно-этанольных экстрактов лабазника обыкновенного на поведение белых мышей при моделях тревоги. Установлено, что водный и водно-этанольный (экстрагент — 95 % этанол) экстракты лабазника обыкновенного оказывают наиболее выраженное противотревожное действие в приподнятом крестообразном лабиринте, “открытом поле” и в тесте оценки эмоциональной реакции. По противотревожной активности эти экстракты превосходят экстракт валерианы.

Ключевые слова: модели тревожных расстройств, анксиолитики, экстракт лабазника обыкновенного

ВВЕДЕНИЕ

Тревога и субсиндромальные тревожные расстройства встречаются у 50–75 % населения и являются наиболее распространенными формами нарушения психической адаптации [1, 2, 4, 11]. В настоящее время применяется широкий спектр противотревожных средств, позволяющих редуцировать не только психические, но и соматические проявления тревоги [10]. Анксиолитические средства в терапевтических дозах вызывают побочные эффекты — дневную сонливость, когнитивные нарушения, антероградную амнезию, лекарственную зависимость [9]. Решению проблемы недостаточной эффективности и безопасности анксиолитиков может способствовать создание новых противотревожных средств растительного происхождения. В этом аспекте значительный интерес представляет многолетнее травянистое растение лабазник обыкновенный. Водный экстракт надземной части лабазника обладает антиоксидантным, противогипоксическим и ноотропным свойствами. В тесте конфликтной ситуации экстракт лабазника проявляет противотревожный эффект [6].

Целью данного исследования является изучение влияния экстрактов надземной части лабазника обыкновенного на поведение животных при моделях тревоги.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки анксиолитического действия получали извлечение из надземной части лабазника обыкновенного. В качестве экстрагентов использовали дистиллированную воду, 40, 70 и 95 % этанол, соотношение сы-

рья и экстрагента составляло 1:15. Стандартизацию растительного сырья проводили по суммарному содержанию флавоноидов (в надземной части лабазника обыкновенного — $1,7 \pm 0,1$ %).

Анксиолитические свойства экстрактов изучали в экспериментах на 80 белых беспородных мышках обоего пола массой 20–25 г, выращенных в конвенциональных условиях в клинике лабораторных животных НИИ фармакологии СО РАМН. Исследования выполняли в соответствии с рекомендациями “Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств” [5].

Мышам вводили в желудок сухие экстракты лабазника обыкновенного, полученные экстрагированием дистиллированной водой или этанолом, в эффективной дозе 50 мг/кг или препарат сравнения — экстракт корня валерианы (Дальхимфарм, Россия) в той же дозе. Экстракты растворяли в дистиллированной воде. Введение фитопрепаратов начинали за 4 дня до исследования, в 4-й день — за 1 ч до исследования. Мыши контрольной группы получали эквивалентное количество дистиллированной воды.

Анксиолитическое действие оценивали по поведению животных в приподнятом крестообразном лабиринте [7]. Мышей помещали на центральную площадку, затем в течение 5 мин регистрировали количество заходов в закрытые рукава лабиринта, выходов в открытые рукава, суммарное время пребывания в закрытых и открытых рукавах. Влияние на двигательную активность и ориентировочно-исследовательское поведение изучали в тесте “открытое поле” [8]. Регистрировали в течение 1 мин количество перемещений с квадрата на квадрат (горизонтальная активность), вставаний на задние лапки (вертикальная активность), обследований отверстий (норковый рефлекс), умываний (груминг) и актов дефекации. Вычислялся коэффициент асимметрии поведения как отношение коли-

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. А. И. Венгеровский) Сибирского государственного медицинского университета, 634050, Томск, ул. Московский тракт, 2.

² Лаборатория фитофармакологии (зав. — проф. Н. И. Суслов) НИИ фармакологии СО РАМН, Томск.

Таблица 1. Влияние экстрактов лабазника обыкновенного и валерианы на поведение мышей в приподнятом крестообразном лабиринте ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$; $n = 12$)

Экспериментальная группа	Количество выходов в открытые рукава	Количество заходов в закрытые рукава	Количество выходов в центр лабиринта	Время нахождения, с			
				в открытых рукавах	в закрытых рукавах	в центре лабиринта	
Контроль	0,5 ± 0,1	8,6 ± 1,0	8,1 ± 0,9	6,5 ± 3,8	241,7 ± 6,0	51,8 ± 6,6	
Экстракты лабазника	Водный	1,0 ± 0,3 ⁺	10,9 ± 0,8* ⁺	10,9 ± 1,1* ⁺	14,1 ± 4,4*	209,2 ± 4,8* ⁺	76,7 ± 5,2* ⁺
	40 % водно-этанольный	0,3 ± 0,1 ⁺	9,6 ± 1,1	8,8 ± 1,2	4,0 ± 0,7 ⁺	232,8 ± 8,7	63,2 ± 6,8
	70 % водно-этанольный	0,4 ± 0,1	7,4 ± 0,8	6,9 ± 0,8	10,7 ± 3,1	240,2 ± 5,7 ⁺	49,1 ± 3,5 ⁺
	95 % водно-этанольный	0,5 ± 0,1	6,8 ± 0,9	6,3 ± 1,0	5,4 ± 1,2	221,3 ± 8,4*	73,4 ± 7,3*
Экстракт корня валерианы	0,6 ± 0,1	7,9 ± 0,5	7,6 ± 0,9	12,3 ± 2,2	225,1 ± 3,5*	68,5 ± 3,0*	

Примечание. Здесь и в табл. 2 различия статистически значимы ($p \leq 0,05$) по сравнению со значениями соответствующего показателя в группе: * — контроль; + — животных, получавших экстракт валерианы.

Таблица 2. Влияние экстрактов лабазника обыкновенного и валерианы на ориентировочно-исследовательское поведение мышей в «открытом поле» и эмоциональную реакцию ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$; $n = 12$)

Группа	Показатели поведения в открытом поле							Эмоциональная реакция, баллы					
	Суммарная двигательная активность	Горизонтальная активность	Горизонтальная активность в центре	Вертикальная активность	Норковый рефлекс	Дефекация	Коэффициент асимметрии, %	Суммарная эмоциональная реакция	Захват в клетке	Захват на ровной поверхности	Мышечный тонус	Приближение пинцета	Толчок пинцетом
Контроль	28,5 ± 2,6	16,0 ± 1,8	0,21 ± 0,06	2,9 ± 0,5	9,4 ± 0,9	—	55 ± 3	10,8 ± 0,9	1,4 ± 0,3	2,4 ± 0,2	2,7 ± 0,2	1,7 ± 0,2	1,8 ± 0,2
Экстракты лабазника	Водный	36,2 ± 4,7*	24,3 ± 2,9*	1,1 ± 0,21* ⁺	2,7 ± 0,7 ⁺	8,0 ± 1,0 ⁺	0,23 ± 0,07	69 ± 2*	7,4 ± 0,7* ⁺	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,3* ⁺	1,7 ± 0,1* ⁺	1,3 ± 0,2
	40 % водно-этанольный	31,2 ± 2,9	19,4 ± 1,8 ⁺	0,83 ± 0,20* ⁺	1,5 ± 0,2*	9,0 ± 1,1 ⁺	0,42 ± 0,11	64 ± 2* ⁺	10,3 ± 0,9	1,7 ± 0,1	2,1 ± 0,3	2,4 ± 0,3	1,6 ± 0,2
	70 % водно-этанольный	28,2 ± 2,5	20,2 ± 1,1* ⁺	0,61 ± 0,10 ⁺	2,3 ± 0,5 ⁺	6,0 ± 1,2*	0,20 ± 0,05	72 ± 4*	10,5 ± 1,1	1,6 ± 0,3	2,2 ± 0,3	2,5 ± 0,3	1,4 ± 0,2
	95 % водно-этанольный	34,5 ± 1,9*	22,9 ± 0,9*	0,73 ± 0,12 ⁺	3,0 ± 0,4 ⁺	7,6 ± 0,7	0,31 ± 0,10	69 ± 3*	7,3 ± 0,4* ⁺	1,1 ± 0,2 ⁺	1,6 ± 0,2*	1,8 ± 0,1*	0,9 ± 0,1* ⁺
Экстракт валерианы	32,5 ± 3,2	24,2 ± 1,5*	—	1,1 ± 0,4*	5,8 ± 0,6*	0,22 ± 0,05	75 ± 5*	9,1 ± 0,4*	1,5 ± 0,1	1,9 ± 0,2*	2,1 ± 0,2*	1,3 ± 0,2	1,5 ± 0,1

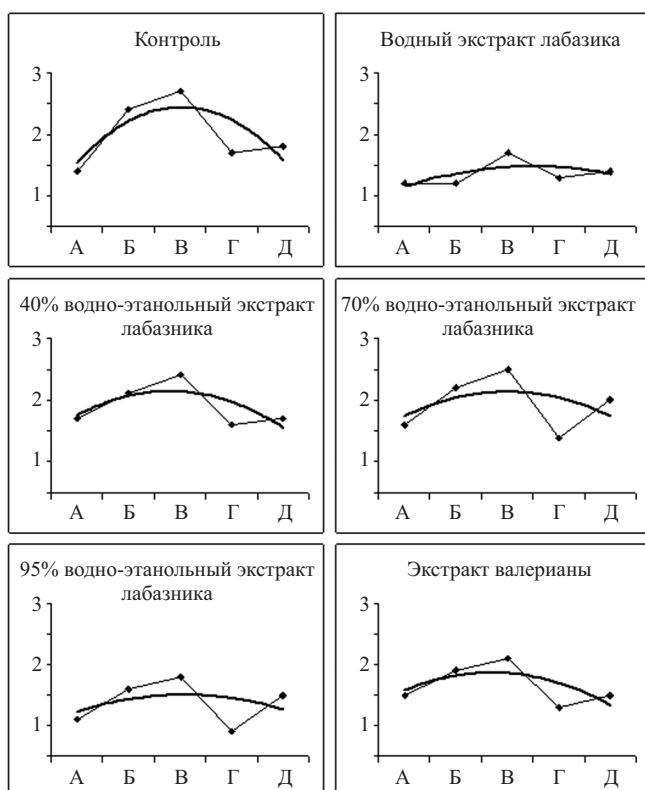
чества горизонтальных перемещений к общей двигательной активности.

Эмоциональную реакцию исследовали методом J. Brady в модификации для мышей [6]. Оценивали реакцию на 4 вида воздействий — захват в клетке, где животное постоянно живет, захват в руку после помещения животного на плоскую поверхность, приближение пинцета и толчок пинцетом, а также дефекацию с мочеиспусканием, писк и мышечное напряжение.

Статистическую обработку результатов проводили методом парных сравнений с использованием непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни при вероятности ошибочного вывода, не превышающей 5 % ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В эксперименте на приподнятом крестообразном лабиринте рефлекс предпочтения темного пространства и боязнь высоты являются поведенческой основой избегания [3]. Торможение механизмов тревоги повышает эффективность исследовательского поведения, что проявляется увеличением времени пребывания в открытых зонах лабиринта. В наших исследованиях водный экстракт лабазника обыкновенного укорачивал пребывание животных в закрытых рукавах лабиринта на 13 %, удлинял нахождение в открытых рукавах в 2,2 раза, в центре — на 48 %, увеличивал количество выходов в центр на 35 % по сравнению с этими показателями у животных контрольной группы. Водно-этанольный экстракт лабазника, приготовленный на 95 % этаноле, и экстракт корня валерианы на 8 и



Динамика эмоциональной реакции (в баллах) в контроле и у мышей, получавших экстракты лабазника обыкновенного и валерианы.

Типы воздействия: А — захват в клетке, Б — захват на ровной поверхности, В — мышечный тонус, Г — приближение пинцета, Д — толчок пинцетом.

7 % ($p < 0,05$) соответственно уменьшали время, проведенное мышами в темных рукавах, и на 42 и 32 % увеличивали время пребывания в центре. Остальные экстракты лабазника не вызывали значимых изменений поведения животных в приподнятом крестообразном лабиринте (табл. 1).

У животных, получавших водный и 95 % водно-этанольный экстракты лабазника, число горизонтальных перемещений в “открытом поле” увеличивалось соответственно в 1,6 и 1,4 раза, суммарная двигательная активность возрастала на 27 и 21 % по сравнению с этими показателями в контроле. В обеих экспериментальных группах регистрировали тенденцию к уменьшению числа обследований отверстий (норковый рефлекс), коэффициент асимметрии поведения повышался на 25 %. Остальные водно-этанольные экстракты лабазника обыкновенного значимо не влияли на суммарный показатель двигательной активности животных. При введении экстрактов, полученных извлечением 40 и 70 % этанолом, коэффициенты асимметрии увеличивались на 16 и 31 % соответственно по сравнению с этими показателями в контроле. У животных, получавших экстракт валерианы, суммарное число локомоторных актов существенно не изменялось, показатель норкового рефлекса уменьшался на 38 %, коли-

чество вертикальных стоек становилось в 2,6 раза меньше, чем в контроле. Горизонтальная активность возрастала в 1,5 раза, коэффициент асимметрии поведения увеличивался на 35 % (табл. 2).

При попадании мышей в “открытое поле” на их ориентировочно-исследовательское поведение оказывает влияние стресс новизны. Экстракты лабазника обыкновенного, в особенности водный и 95 % водно-этанольный, активировали локомоцию мышей на фоне повышенного психоэмоционального возбуждения. Показатель общей двигательной активности увеличивался в основном за счет большего числа горизонтальных перемещений. Количество обследований отверстий и показатель вертикальной активности практически не изменялись, что вызывало асимметрию поведения. Таким образом, водный и 95 % водно-этанольный экстракты лабазника обыкновенного активируют эксплоративное поведение в условиях стресса новизны, не подавляя ориентировочно-исследовательскую активность. Экстракт валерианы увеличивал горизонтальную активность, но тормозил такие проявления ориентировочно-исследовательского поведения, как вертикальная активность и норковый рефлекс. В связи с этим у мышей, получавших экстракт валерианы, развивалась значительная асимметрия поведения.

При изучении эмоциональной реакции мышей по методике J. Brady во всех экспериментальных группах ослаблялось эмоциональное реагирование на первое воздействие — захват в клетке. Это объясняется тем, что для животных, уже испытывавших ряд экспериментальных воздействий, захват в клетке не обладает той степенью новизны, при которой появляются новые реакции (привыкание). Более выраженный эмоциональный ответ регистрировался, начиная со второго, менее привычного воздействия. У мышей, получавших водный и 95 % водно-этанольный экстракты лабазника, суммарный показатель эмоциональной реакции становился в 1,5 раза меньше, чем в контроле. Реакция на захват рукой вне клетки у животных, получавших водный экстракт лабазника, уменьшалась вдвое, при введении экстракта, полученного с помощью 95 % этанола, — ослаблялась в 1,5 раза. В обеих группах мышечный тонус уменьшался в 1,5 раза. Действие других водно-этанольных (40 и 70 % этанол) экстрактов на эмоциональную реакцию было незначительным. Экстракт валерианы снижал суммарный показатель эмоциональной реакции только на 16 % (табл. 2).

Водный и 95 % водно-этанольный экстракты лабазника обыкновенного значимо ослабляли эмоциональную реакцию мышей при захвате рукой, что указывает на ослабление симптомов тревоги. Характер эмоциональной реакции мышей в динамике был сходным во всех экспериментальных группах (рисунок). У животных, получавших водный, 95 % водно-этанольный экстракты лабазника обыкновенного и экстракт валерианы, существенно уменьшалась амплитуда реакции,

что обусловлено воздействием преимущественно на актуальную составляющую тревоги.

ВЫВОДЫ

1. Экстракты надземной части лабазника обыкновенного, особенно полученные экстрагированием водой и 95 % этанолом, оказывают противотревожное действие.

2. Противотревожный эффект экстрактов связан со снижением преимущественно актуальной тревоги. По противотревожной активности они превосходят экстракт валерианы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. А. Александровский, *Пограничные психические расстройства*, Медицина, Москва (2007).

2. О. В. Воробьева, *Рус. мед. журн.*, **14**(23), 1696 – 1699 (2006).
3. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Ведомости Фарм. комитета МЗ РФ*, № 2, 19 – 25 (1998).
4. С. Н. Мосолов, В. В. Калинин, *Тревога и обсессии*, А. Б. Смугевич (ред.), Наука, Москва, 217 – 222 (1998).
5. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств*, Р. У. Хабриев (ред.), Медицина, Москва (2005).
6. Н. И. Суслов, *Автореф. дис. докт. мед. наук*, Томск (1995).
7. A. Carobrez, L. Bertoglio, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **29**(8), 1193 – 1205 (2005).
8. L. Prut, C. Belzung, *Eur. J. Pharm.*, **463**(28), 3 – 33 (2003).
9. J. Roerig, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **39**(6), 811 – 821 (1999).
10. F. Rouillon, *Eur. J. Psych.*, **19**(2), 96 – 101 (2004).
11. R. Sansone, C. Hendricks, *Int. J. Psych. Med.*, **33**(2), 133 – 139 (2003).

Поступила 05.03.11

CORRECTION OF EXPERIMENTAL ANXIOUS BEHAVIOR BY MEADOWSWEET (*FILIPENDULA VULGARIS*) EXTRACTS

A. I. Vengerovskii¹, N. I. Suslov², and A. V. Kaigorodtsev¹

¹ Department of Pharmacology, Siberian State Medical University, ul. Moskovskii tract 2, Tomsk, 634050, Russia

² Laboratory of Phytopharmacology, Institute of Pharmacology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Lenina 3, Tomsk, 634028, Russia

Influence of aqueous and aqueous-ethanol extracts of meadowsweet (*Filipendula vulgaris*) on the behavior of albino mice in anxiety models has been studied. It is established that the aqueous and 95 % aqueous ethanol extracts of meadowsweet produce the most expressed anxiolytic action in the elevated plus-maze, open field, and emotional reaction tests. The anxiolytic activity of these extracts exceeds that of the reference valerian extract.

Key words: Anxiety disorder models, anxiolytics, meadowsweet extracts