

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА ПОВЕДЕНЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ НООТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Э. В. Бейер, А. А. Хажбиев, Э. Б. Арушанян¹

Эпифизарный гормон мелатонин (0,1 мг/кг) по-разному усиливал поведенческие сдвиги, вызываемые пираретамом, билобилом и женьшенем у крыс в тестах “открытое поле” и приподнятый крестообразный лабиринт. Более чётко он улучшал память в сочетании с использованными веществами в тесте условнорефлекторного пассивного избегания. Предполагается, что главной причиной обнаруженного усиления специфической активности ноотропных средств может служить изменение деятельности гиппокампа.

Ключевые слова: мелатонин; ноотропные препараты; комбинация

ВВЕДЕНИЕ

Эпифизарный гормон мелатонин обладает способностью повышать специфическую активность некоторых нейротропных и соматотропных средств [3]. В работе в классических тестах экспериментальной психофармакологии (“открытое поле” и приподнятый крестообразный лабиринт) предпринята попытка оценить эффективность комбинации мелатонина с ноотропными препаратами растительного происхождения (билобил, женьшень) в сравнении с эффектом синтетического средства — пираретама.

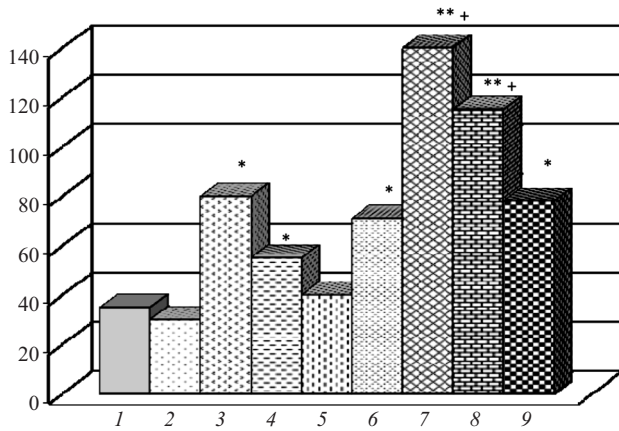
МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на 90 беспородных крысах-самцах массой 180 – 220 г. Животные получены из питомника Рапполово (Ленинградская область), прошли двухнедельный карантин и содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении. Кормление проводили в фиксированное время. Для питья использовали автопоилки. Проведено 9 групп экспериментов (по 10 животных в каждой) с оценкой действия пираретама (400 мг/кг), стандартизированного экстракта Гинкго билоба (билобил, 100 мг/кг), экстракта корней женьшеня (50 мг/кг), мелатонина (0,1 мг/кг, препарат мелаксен фирмы Unipharm, США), а также сочетания последнего с каждым из указанных веществ. В качестве растворителя использовали физиологический раствор, который инъецировали и контрольным животным в аналогичном объёме (1 мл). Все вещества и их комбинации вводили внутривенно за 30 мин до начала тестирования, которое всегда проводили в одно и тоже время суток (15 – 17 ч).

Поведенческую активность оценивали с помощью традиционных методов, используемых для выявления ноотропной активности [7]. Состояние памяти животных оценивали по латентному периоду избегательного ответа в челночном боксе, в котором воспроизводили условнорефлекторную реакцию пассивного избегания (УРПИ). В качестве экспериментальной установки для оценки УРПИ использовали пластмассовую камеру с электрифицированным решетчатым полом. Экспериментальная ситуация состояла из трех этапов: ознакомления, обучения и воспроизведения. При ознакомлении крысу помещали в освещенную камеру, откуда она переходила в темный отсек. Процедуру повторяли трижды. Как только животное вступало в темный отсек при последней попытке ознакомления, подавали удар током в течение 1 сек и сразу переводили животное в жилую клетку. Через 24 ч крысу вновь помещали в освещенную половину и определяли латентный период входа в темный отсек (этап воспроизведения).

Локомоторную активность и степень тревожности крыс анализировали в стандартных тестах — “открытого поля” и при регистрации поведения в приподнятом крестообразном лабиринте. “Открытое поле” представляло круг, разделенный на 16 периферических и 8 центральных сегментов с расположенными по их краям отверстиями для оценки исследовательской активности животных. Отдельно регистрировали число пересеченных сегментов каждого типа, а также общую двигательную активность. Кроме того, определяли число вертикальных стоек и исследованных отверстий. Приподнятый крестообразный лабиринт имел вид четырехугольной платформы, от которой отходят два открытых и закрытых перпендикулярных лучей-дорожек. Регистрировали количество входов и выходов животных в открытые и закрытые рукава лабиринта, время пребывания в них (двигательная активность и тревожность), вертикальные стойки и свешивания (поисково-исследовательская активность).

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. Э. Б. Арушанян) ГБОУ ВПО Ставропольская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310.



Влияние ноотропных средств на память крыс (латентный период по данным УРПИ).

Столбики — средние значения показателей (в сек) для групп животных: интактных (1), получавших физиологический раствор — контроль (2), пиррацетам (3), билобил (4), женьшень (5), мелатонин (6), а также комбинации мелатонина с пиррацетамом (7), билобилом (8) и женьшенем (9).

Статистически значимые отличия по сравнению с введением физиологического раствора (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$).

Сопоставление результатов комбинаций с мелатонином и изолированного использования соответствующих препаратов (+ — $p < 0,05$; ++ — $p < 0,01$).

Полученные результаты обрабатывали статистически при помощи критериев Вилкоксона-Манна-Уитни и Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Контрольные инъекции физиологического раствора оказывали определённое стрессорное воздействие на поведение крыс в сравнении с интактными животными. Это проявлялось в тенденции к ограничению горизонтальной и вертикальной двигательной активности в “открытом поле”, повышению тревожности в крестообразном лабиринте (укорочение времени пре-

бывания в открытом рукаве и большей задержке в закрытом), ослаблению исследовательского поведения (меньше число вертикальных стоек и свешиваний) и удлинению длительности латентного периода перехода по данным УРПИ (таблица, рисунок).

Пиррацетам в соответствии с известными сведениями оказывал на крыс стимулирующее и дестрессирующее влияние. Это проявлялось в усилении двигательной и исследовательской активности крыс в обоих использованных тестах, ограничении тревожности (тенденция к нормализации времени нахождения в рукавах лабиринта). Однако, если указанные эффекты нельзя было признать статистически достоверными по отношению к результатам у контрольных животных (таблица), то память крыс под действием пиррацетама улучшалась вполне отчётливо ($p < 0,05$), судя по значимому возрастанию латентного периода УРПИ (рисунок).

Поведенческие сдвиги при использовании растительных препаратов (билобил и женьшень) носили аналогичный характер, хотя женьшень сильнее стимулировал горизонтальную двигательную активность и удлинял время пребывания в открытом рукаве лабиринта ($p < 0,05$), слабее меняя при этом процессы памяти (удлинение латентного периода избегания в челночном боксе не было статистически значимым). Мелатонин в использованной дозе демонстрировал заметное стимулирующее влияние на поведение животных в “открытом поле” и, в соответствии с результатами наших прежних наблюдений [6], достоверно улучшал память ($p < 0,05$) (рисунок).

В сочетании с изученными средствами у мелатонина выявлены потенцирующие возможности, которые неодинаково проявлялись в зависимости от вида вещества и поведенческого показателя. Наиболее чётко эпифизарный гормон усиливал действие экстракта корней женьшеня. При этом в тестах “открытое поле”

Влияние ноотропных средств и их комбинации с мелатонином на уровень тревожности и локомоторной активности крыс ($M \pm m$)

Группа	Периферические сегменты	Центральные сегменты	Вертикальные стойки	Умывания	“Открытое поле”			
					Открытые рукава, с	Закрытые рукава, с	Вертикальные стойки	Свешивания
Интактные	8,0 ± 1,5	1,0 ± 0,25	3,0 ± 1,2	3,0 ± 1,0	60,0 ± 6,8	230,0 ± 12,5	4,0 ± 0,7	3,5 ± 0,5
Физраствор	6,5 ± 2,0	0,25 ± 0,1	2,75 ± 1,0	2,5 ± 0,8	40,5 ± 7,0	255,0 ± 10,3	2,75 ± 1,0	2,5 ± 0,8
Пиррацетам	10,8 ± 2,2	0,25 ± 0,1	4,0 ± 1,0	3,0 ± 0,5	52,8 ± 4,2	228,25 ± 10,3	4,0 ± 1,0	3,0 ± 0,5
Билобил	10,3 ± 2,0	1,8 ± 0,5	3,8 ± 1,2	4,0 ± 1,0	50,3 ± 4,0	235,8 ± 13,5	3,8 ± 1,2	4,0 ± 1,0
Женьшень	13,4 ± 2,5*	1,0 ± 0,3	4,2 ± 1,4	5,0 ± 1,5	80,4 ± 2,5*	210,0 ± 15,3	4,2 ± 1,4	4,0 ± 1,5
Мелатонин	14,8 ± 2,0*	3,5 ± 1,2**	7,0 ± 1,6*	6,6 ± 1,3**	65,0 ± 3,0	205,0 ± 12,5	8,0 ± 1,8*	6,0 ± 1,0*
Мелатонин + пиррацетам	16,5 ± 1,8 ⁺	3,75 ± 1,0 ⁺	6,0 ± 1,2	5,0 ± 1,2	66,5 ± 11,8	213,75 ± 13,0	8,0 ± 1,2 ⁺	7,0 ± 1,2 ⁺
Мелатонин + билобил	14,0 ± 3,0	3,6 ± 1,2	6,5 ± 1,5	4,0 ± 1,3	70,0 ± 5,0 ⁺	200,5 ± 11,2	7,5 ± 1,5 ⁺	6,0 ± 1,3
Мелатонин + женьшень	29,5 ± 2,5 ⁺⁺	5,4 ± 1,0 ⁺⁺	9,2 ± 1,2 ⁺⁺	4,5 ± 1,0	98,5 ± 6,5 ⁺⁺	180,4 ± 16,0 ⁺	9,2 ± 1,2 ⁺⁺	6,5 ± 1,0

Примечание. Статистически значимые отличия при сравнении с группой крыс, получавшей физиологический раствор (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$). Сопоставление данных комбинаций с мелатонином и изолированного использования соответствующих препаратов (+ — $p < 0,05$; ++ — $p < 0,01$).

и приподнятом крестообразном лабиринте возникающие сдвиги заметно превосходили ответы на изолированное применение каждого элемента комбинации в отдельности (таблица). Существенно не меняя по данным тестам активность пирacetамa и билобила, мелатонин в тоже время существенно усиливал их мнемотропные свойства, поскольку довольно резко возросло латентное время условной избегательной реакции в сравнении с ответом на изолированное применение одного гормонального препарата (рисунок).

Таким образом, согласно полученным данным, мелатонин обладает способностью влиять на эффективность изученных ноотропных препаратов. Какие механизмы лежат в основе установленного взаимодействия? Оно может иметь, разумеется, как фармакодинамическую, так и фармакокинетическую природу. Признавая несомненную значимость фармакокинетического фактора, тем не менее, для обсуждения его возможной роли в изученной ситуации мы, к сожалению, не располагаем надёжными фактами. Вместе с тем фармакодинамическая природа лекарственного взаимодействия представляется более очевидной.

Дело в том, что специфические свойства усилителей когнитивной деятельности зависят от изменения функциональной активности многих мозговых образований, среди которых по своей значимости для процессов памяти и обучения, несомненно, выделяется гиппокамп. Согласно результатам наших собственных исследований и проведённого ранее анализа обширного литературного материала, эта структура во многом заинтересована в эффекте ноотропных средств различных классов, в том числе мелатонина, и одновременно неизменно вовлекается в происхождение когнитивной патологии [4, 5]. Что касается клеточных меха-

низмов действия разных ноотропов, в частности, растительного происхождения типа билобила или женьшеня, то для них, как и для мелатонина, по имеющимся сведениям, ведущими мишенями в головном мозге в первую очередь могут служить холинергические и моноаминергические механизмы [1, 2].

ВЫВОДЫ

1. В сочетании с мелатонином (0,1 мг/кг) существенно усиливалось влияние препарата корня женьшеня на поведенческую активность крыс в тестах “открытое поле” и приподнятый крестообразный лабиринт при незначительном изменении в тех же условиях действия пирacetамa и билобила.

2. В комплексе с мелатонином возросло влияние всех изученных веществ на память, оцениваемую по значимому увеличению латентного периода условной реакции пассивного избегания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **68**(3), 74 – 79 (2005).
2. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **71**(6), 58 – 66 (2008).
3. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **74**(9), 39 – 45 (2011).
4. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Экспер. и клин. фармакол.*, **70**(4), 59 – 63 (2007).
5. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Журн. неврол. и психиат.*, **107**(7), 72 – 77 (2007).
6. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, А. А. Скорняков, *Экспер. и клин. фармакол.*, **72**(4), 3 – 6 (2009).
7. Т. А. Воронина, Р. У. Островская, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Москва (2000), 153 – 161.

Поступила 27.06.13

THE OPTIMIZING INFLUENCE OF MELATONIN ON THE BEHAVIORAL ACTIVITY OF COGNITIVE ENHANCERS

E. V. Beier, A. A. Khazhbiev, and E. B. Arushanyan

Department of Pharmacology, Stavropol State Medical Academy, ul. Mira 310, Stavropol, 355017, Russia

The pineal hormone melatonin (0.1 mg/kg) differently changed the behavioral shifts induced by piracetam, bilobil, and ginseng in the open-field and elevated plus-maze tests in rats. Melatonin more effectively optimized memory in the model of passive avoidance conditioned reflex. It is suggested that the observed enhancement of the specific activity of nootropic drugs is related to the melatonin-induced changes in the hippocampal activity.

Keywords: melatonin; nootropic drugs (cognitive enhancers); combination