

ВЛИЯНИЕ ПРИРОДНЫХ ПРЕПАРАТОВ С НООТРОПНЫМИ И АДАПТОГЕННЫМИ СВОЙСТВАМИ НА БИОЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ КОРЫ МОЗГА КРЫС

Н. И. Суслов, А. А. Чурин, Е. Г. Скурихин, Н. В. Провалова, А. О. Стальбовский, В. И. Литвиненко, А. М. Дыгай¹

Изучено влияние нового препарата из пантов марала и экстрактов шлемника байкальского и бадана толстолистного, обладающих ноотропным и адаптогенным свойствами, на электрическую активность коры мозга в условиях конфликтной ситуации и при выработке условного рефлекса. В условиях обеих методик наблюдались однотипные изменения ритмической активности мозга: увеличение вклада δ -активности и депрессии мощности α - и β_1 -ритмов, а также θ -ритма у части животных. Изменения спектра ЭЭГ зависели от ее исходного вида и были связаны с изменением поведения животных. Применение препаратов приводило к нормализации показателей ЭЭГ в α - и β_1 -диапазонах, коррелирующим с улучшением поведенческих показателей. При этом δ -активность менялась мало, ее связь с поведением исчезала.

Ключевые слова: электроэнцефалография, адаптогены, ноотропные свойства

ВВЕДЕНИЕ

В спектре фармакологического действия адаптогенов существенное место занимают ноотропные свойства. При значительном числе работ, посвященных влиянию адаптогенов на энергетические и пластические процессы в отдельных системах организма [4, 9], остаются неясными механизмы их влияния на интегральные показатели работы головного мозга, среди которых важным является его электрофизиологическая активность [3]. Целью настоящего исследования явилось изучение влияния адаптогенных препаратов природного происхождения с выраженными ноотропными свойствами на показатели ЭЭГ нормальных животных и при нарушениях высшей нервной деятельности, вызванных конфликтной ситуацией и обучающей нагрузкой.

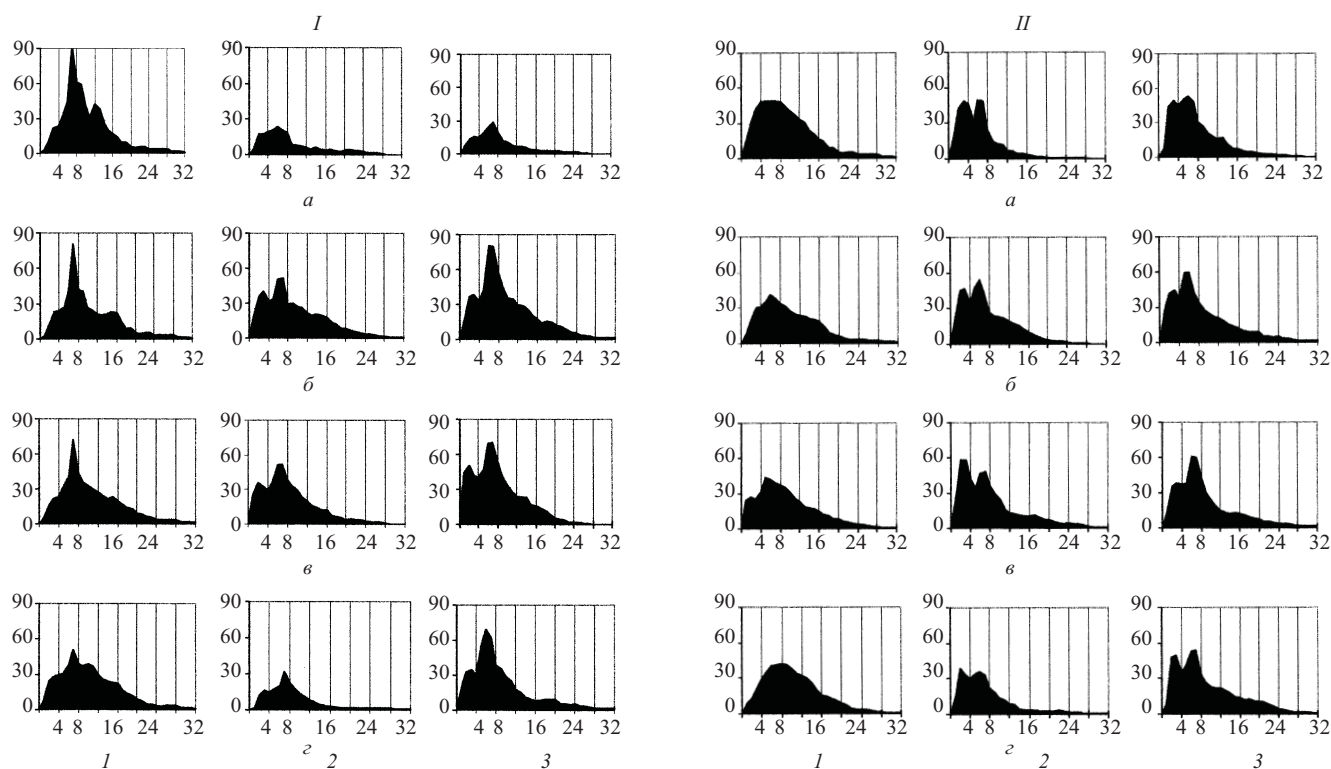
МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на 48 беспородных крысах-самцах массой 200–250 г, I категории, полученных из коллекционного фонда лаборатории экспериментального биологического моделирования НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН (сертификат имеется). Моделью экспериментального невротического воздействия являлась конфликтная ситуация, которая моделировалась путем столкновения питьевого и оборонительного рефлекса [6]. Основными показателями активности животных в условиях данной методики было количество наказуемых взятий воды, общая двигательная ак-

тивность, общее время неподвижности. Выработка условного питьевого рефлекса осуществлялась в сложном Т-образном лабиринте [1]. При выработке рефлекса крысы совершали по 2 побежки к поилке в день в течение 5 дней. При каждой побежке оценивалось время достижения поилки, число ошибок (неправильных поворотов и заходов в тупики), груминг. Длительные фризинговые эпизоды (более 5 мин) и отказ от выполнения рефлекса (питья) после успешного нахождения поилки расценивались как невротические реакции.

Электрическая активность зрительной коры мозга крыс была изучена в условиях свободного поведения в покое, при световой стимуляции (реакция усвоения ритма световых мельканий — 5 мин, частота вспышек 7 Гц — УРСМ), в конфликтной ситуации за последние 5 мин пребывания в камере и при выработке питьевого условного рефлекса после 6-й, 8-й и 10-й побегов. Регистрацию потенциалов проводили с помощью электродов, предварительно вживленных под гексеналовым наркозом в кору мозга в точку с координатами: $AP = +5$; $L = 2$; $H = 1,5$, индифферентный электрод крепили в носовых костях. Спектральный анализ ЭЭГ по Фурье выполняли на Berg-Fourier Analyzer фирмы “O. T. E. Biomedica” (Италия) с построением спектрограммы, определением мощности отдельных диапазонов и суммарной мощности ЭЭГ и мощности отдельных гармоник (при УРСМ) при продолжительности эпохи анализа 248 с. Деление на диапазоны проводили в следующих границах: δ -(0,5–4 Гц), θ -(4–8 Гц), α -(8–13 Гц), β_1 -(13–22 Гц) и β_2 -(22–32 Гц) — в соответствии с рекомендациями Международной федерации обществ электроэнцефалографии и клиниче-

¹ Лаборатория патологической физиологии и экспериментальной терапии с группой психофармакологии (руководитель — член-корр. РАМН А. М. Дыгай) НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН, Томск, 634028, пр. Ленина, 3.



Влияние экстракта шлемника байкальского (б), экстракта бадана (в) и пантовита (з) на электрофизиологическую активность зрительной коры мозга крыс с исходной энцефалограммой типа А (I) и типа В (II) у нормальных животных (1), в условиях конфликтной ситуации (2) и при выработке условного рефлекса (3).

а — контрольные животные, не получавшие препаратов. По осям абсцисс — частота ритмов, Гц; по осям ординат — мощность, мкВ²/Гц.

ской нейрофизиологии [5]. Результаты исследования были обработаны статистически с использованием метода Стьюдента-Фишера. При выработке условного рефлекса основные выводы строили на основании сопоставления данных 6-й пробежки. При проведении корреляционного анализа дополнительно использовали результаты 8-й и 10-й пробежек.

Регистрацию ЭЭГ контрольных животных проводили с учетом условий конкретных методик (водная депривация, выработка питьевого рефлекса в установке конфликтного поведения и привыкание к условиям Т-лабиринта). Исследуемые препараты: экстракт бадана толстолистного (*Bergenia crassifolia*, Fritsch.), экстракт шлемника байкальского (ЭШБ) (*Scutellaria baicalensis*, Georgi), полученные из ГНЦЛС (Харьков, Украина), пантовит (ООО ФармПанто, Томск, Россия), полученный из пантов марала (*Cervus elaphus sibiricus*), вводили через зонд в желудок в дистиллированной воде 1 раз в день в течение 7 дней в дозе 50 мг/кг (все три препарата). Стандартизацию экстракта шлемника проводили по флавоноиду байкалину, содержание которого в сухом экстракте составляло 37,2%, экстракта бадана — по основному активному веществу бергенину (9%), определение бергенина и байкалина осуществляли фотометрически. Стандартизацию пантовита проводили по аналогии с пантокрином в соответствии с ФС 42-2323-95.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения спектра мощности ЭЭГ у контрольных животных на протяжении эксперимента сводились к небольшому нарастанию мощности β_1 - и β_2 -ритмов. Реакция УРСМ характеризовалась значительным (на 33%) нарастанием мощности θ -диапазона и небольшим ее прибавлением в β_1 -диапазоне, а также появлением гармоник в области 14, 21 и 28 Гц. По индивидуальным отличиям спектров исходных ЭЭГ всех животных можно было условно разделить на два типа — А и В. У животных типа А имелся выраженный доминирующий по мощности пик в верхней половине θ -диапазона и относительно высокая мощность α -диапазона, мощность δ -диапазона была минимальной. На исходной ЭЭГ типа В отсутствовали выраженные пики в θ - и α -диапазонах, отмечалось высокая относительная мощность δ -диапазона (рисунок). Для поведения крыс с ЭЭГ типа А было свойственно большее число взятий воды в конфликтной ситуации, меньшая выраженность груминга, лучшая обучаемость и меньшее число “срывов” при выработке рефлекса по сравнению с типом В.

У животных с ЭЭГ типа А при выработке рефлекса и в конфликтной ситуации отмечалось резкое падение мощности всех диапазонов, более выраженное в θ - и особенно в α - и β_1 -диапазонах при сохранении вели-

чины мощности δ -диапазона и связанное с этим падение общей мощности, а также увеличение относительного вклада δ -активности, которое было представлено в виде сглаженного пика в области 3–4 Гц.

Для типа В были характерны несущественные изменения в области δ - и θ -ритмов и глубокая депрессия мощности α - и β_1 -диапазонов. При этом на исходных спектрограммах животных этой подгруппы не обнаруживались отчетливые пики, а при выработке рефлекса и в конфликтной ситуации определялись два достаточно выраженных максимума в области 3–4 Гц и 6–7 Гц.

Корреляционный анализ показал, что мощность δ -диапазона положительно коррелировала с числом невротических реакций (срывов) при обучении ($K = 0,91$; $p = 0,0001$), временем неподвижности в конфликтной ситуации ($K = 0,96$; $p = 0,0001$) и отрицательно — с числом наказуемых взятий воды ($K = 0,78$; $p = 0,01$). Скорость выполнения рефлекса при обучении была положительно связана с мощностью α -диапазона ($K = 0,86$; $p = 0,001$), θ -диапазона ($K = 0,91$; $p = 0,001$) и β_1 -диапазона ($K = 0,83$; $p = 0,001$). Менее значимые положительные корреляционные зависимости были получены для мощности θ -, α - и β_1 -диапазонов с общей двигательной активностью и числом наказуемых взятий воды в конфликтной ситуации. Число невротических реакций отрицательно коррелировало с мощностью θ -, α - и β_1 -диапазонов.

У интактных животных ЭШБ уменьшал выраженность пика в α -диапазоне или устранял его. Пантовит и экстракт бадана незначительно снижали мощность δ -, α - и β_1 -диапазонов, мощность θ -диапазона не изменялась. Вместе с тем на спектрограммах животных с ЭЭГ типа В, не имевших при фоновых регистрациях сколько-нибудь выраженных частотных пиков, после курсового введения экстрактов бадана и шлемника байкальского, но не пантовита, появились небольшие, однако четко выраженные пики в области 7 Гц.

Экстракты бадана и шлемника байкальского существенно уменьшили выраженность реакции усвоения ритма световых мельканий, как по величине прироста мощности θ -ритма, так и по числу и мощности гармоник (таблица), при этом отмечалось нарастание относительной или абсолютной мощности δ -ритма. В противоположность этому пантовит вызвал выраженное нарастание мощности в β_1 -диапазоне и мощности гармоник с равноценным с контролем изменением мощности остальных ритмов.

При применении исследованных препаратов (экстракты бадана, шлемника байкальского и пантовит) как в конфликтной ситуации, так и при выработке рефлекса у животных с ЭЭГ типа А наблюдалось повышение мощности всех диапазонов, у типа В — только θ -, α - и β_1 -диапазонов, нарастание мощности θ -диапазона происходило преимущественно при выработке услов-

ного рефлекса, иногда даже выше исходного уровня. В конфликтной ситуации увеличения мощности θ -, и α - и β_1 -диапазонов выше исходного уровня не наблюдалось ни в одном случае. Пантовит, мало повлиявший на поведение животных в условиях конфликтной ситуации, лишь незначительно изменил мощность спектра в α - и β_1 -диапазонах. Неопределенными были изменения мощности δ -диапазона. Она всегда была повышена или оставалась на прежнем уровне, но, в отличие от контрольных животных, никогда не имела корреляционной связи с поведенческими эффектами. Количество корреляционных связей между показателями поведения и ЭЭГ резко сократилось. Полностью исчезла связь между мощностью δ -диапазона и поведением. Сохранилась отрицательная корреляционная связь между числом невротических реакций и мощностью α - и β_1 -диапазонов.

Приведенные данные позволяют заключить, что степень депрессии поведения в конфликтной ситуации и уровень невротического реагирования при выработке рефлекса прямо пропорциональны увеличению мощности δ - и степени депрессии α - и β_1 -ритмов для обоих типов животных и θ -ритма у типа А. Выраженность эффекта адаптогенных препаратов для обоих типов животных сопряжена с восстановлением или увеличением мощности ритмической активности в θ - и особенно в α - и β_1 -диапазонах.

Стабильность ритмической активности в области θ -диапазона у животных и α -диапазона у человека рассматривается как показатель устойчивости механизмов церебрального гомеостаза или как показатель оптимального течения информационных процессов [2, 7]. Известно, что ритмическая активность мозга не только отражает функциональное состояние мозга, но и служит средством управления функциональным состоянием, а повышение мощности низкочастотных ритмов δ -диапазона отражает состояние тревоги или психоэмоционального напряжения [8]. Картина, наблюдаемая при действии адаптогенов, в частности, распад корреляционных взаимозависимостей между

Влияние пантовита, экстрактов бадана и шлемника байкальского на суммарную мощность гармоник при проявлении реакции усвоения ритма световых мельканий

Группа, препарат, доза	Мощность гармоник	
	X	m
Контроль	6,2	0,4
Пантовит, 50 мг/кг	8,8	0,5
		$p < 0,05$
Экстракт бадана, 50 мг/кг	0,73	0,19
		$p < 0,001$
Экстракт шлемника байкальского, 50 мг/кг	3,6	0,7
		$p < 0,05$

Примечание. Различия статистически значимы по отношению к контролю.

поведенческими показателями и характеристиками электрофизиологической активности, по-видимому, свидетельствует о том, что в данном случае формируется ситуация разобщения психоэмоционального напряжения и поведения. Другими словами, нарушается его проекция на поведение, что приводит к нормализации поведенческих показателей.

ВЫВОДЫ

1. Крысы с высокой исходной мощностью δ -ритма и отсутствием выраженных максимумов в θ - и α -диапазонах отличаются худшими когнитивными способностями и более высоким уровнем невротического реагирования.

2. Конфликтная ситуация и выработка сложного рефлекса сопровождаются депрессией мощности всего спектра у животных с ЭЭГ типа А и только α - и β_1 -ритмов у животных с ЭЭГ типа В. При этом возрастает вклад δ -активности в общую мощность, что положительно коррелирует с уровнем невротического реагирования.

3. Улучшение поведенческих показателей в конфликтной ситуации и при выработке условного рефлекса при применении исследованных препаратов сопровождается восстановлением мощности всего спектра ЭЭГ у животных с ЭЭГ типа А и в α - и β_1 -диапазонах у животных с ЭЭГ типа В с сохранением корреляционных взаимозависимостей мощностей α - и β_1 -диапазонов с поведенческими показателями.

4. Пантовит и экстракты шлемника байкальского и бадана в условиях используемых методик мало влия-

ют на мощность δ -диапазона, при этом ее связь с поведенческими показателями исчезает.

5. Экстракты шлемника байкальского и бадана снижают реакцию мозга на внешнее ритмическое воздействие, а пантовит повышает ее.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Азарашвили, *Исследование механизмов памяти с помощью физиологически активных соединений*, Наука, Москва (1981).
2. Н. Винер, *Кибернетика или управление и связь в животном и машине*, 2-е изд., Москва (1983).
3. Т. А. Воронина, С. В. Крапивин, Н. Н. Богданов, *Вестн. АМН СССР*, № 2, 17–27 (1987).
4. Е. Д. Гольдберг, А. М. Дыгай, В. И. Литвиненко и др., *Шлемник байкальский. Фитохимия и фармакологические свойства*, Изд-во Томского университета, Томск (1994).
5. В. И. Гусельников, *Электрофизиология головного мозга*, Москва (1976).
6. Т. А. Клыгуль, В. А. Кривопапов, *Фармакол. и токсикол.*, № 2, 241–244 (1966).
7. *Механизмы деятельности мозга человека, Часть I, Нейрофизиология человека*, Н. П. Бехтерева (ред.), Наука, Ленинград (1988).
8. П. В. Симонов, *Об основном (альфа) ритме ЭКОГ как электрографическом выражении превентивного торможения мозговых структур*, Рефлексы головного мозга, Москва (1965), сс. 151–159.
9. Н. Б. Смирнова, В. А. Хазанов, *Hypoxia medical*, 6(2), 64 (1998).

Поступила 29.01.2001

EFFECT OF THE NATURAL NOOTROPE AND ADAPTOGEN PREPARATIONS ON THE BIOELECTRIC CORTEX ACTIVITY IN RATS

N. I. Suslov, A. A. Churin, E. G. Skurikhin, N. V. Provalova, A. O. Stal'bovskii, V. I. Litvinenko, and A. M. Dygai

Laboratory of Pathophysiology and Experimental Therapy, Institute of Pharmacology, Tomsk Scientific Center, Siberian Division, Russian Academy of Medical Sciences, pr. Lenina 3, Tomsk, 634028 Russia

The influence of new nootrope and adaptogen preparations representing dry extracts from *Scutellaria baicalensis* (Georgi), *Bergenia crassifolia* (Fritsch), and velvet antlers of Siberian deer (*Cervus elaphus sibiricus*) on the bioelectric activity (cortex Fourier spectral EEG power) under conflict situation and conditioned reflex development was studied in rats. In both tests, the drugs produced similar changes in the EEG activity: (i) increase in the partial contribution of δ -activity and general spectral power, (ii) depression in the α and β_1 -rhythm power, (iii) depression of θ -activity in some cases. The EEG activity changes depended on the initial state and were closely connected with the behavior of the test animals. The drug administration led to normalization of the α and β_1 activity correlated with the improved behavioral characteristics. At the same time, the δ activity was virtually not affected and lost the correlation with behavior.