

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

ХРОНОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА АДАПТОГЕННЫХ СРЕДСТВ

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

Адаптогенные средства растительного (женьшень, билобил) и гормонального (мелатонин) происхождения оказывают оптимизирующее влияние на циркадианную локомоцию и временную динамику плавательного поведения интактных и ложнооперированных крыс. При этом подобное действие сильнее выражено у мелатонина. Удаление эпифиза заметно снижает хронотропную активность изученных препаратов. Предполагается непосредственное участие мозговой железы в происхождении ритмстабилизирующего действия адаптогенных свойств.

Ключевые слова: хронотропные свойства; адаптогенные препараты; эпифиз.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы всё чаще привлекают к себе внимание растительные препараты с так называемыми адаптогенными свойствами [2]. Учитывая их несомненную прикладную значимость, они нуждаются в дальнейшем изучении с современных позиций.

Известно, что феномен адаптации, принимаемый за основное содержание специфической активности такого рода средств, предполагает наличие в его структуре хронобиологического компонента, поскольку функциональная роль биоритмических процессов сводится к обеспечению приспособления организмов к изменениям среды [7].

К числу центральных аппаратов управления биоритмами относится, среди прочего, эпифиз, одновременно являющийся адаптогенным органом. С помощью своего основного гормона мелатонина он обеспечивает приспособление позвоночных животных к меняющимся в зависимости от внешнего фотопериодизма условиям среды, что проявляется в организации более четких биоритмов [1, 3]. В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка хронотропных свойств некоторых адаптогенных средств и вклад в их происхождение эпифиза.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

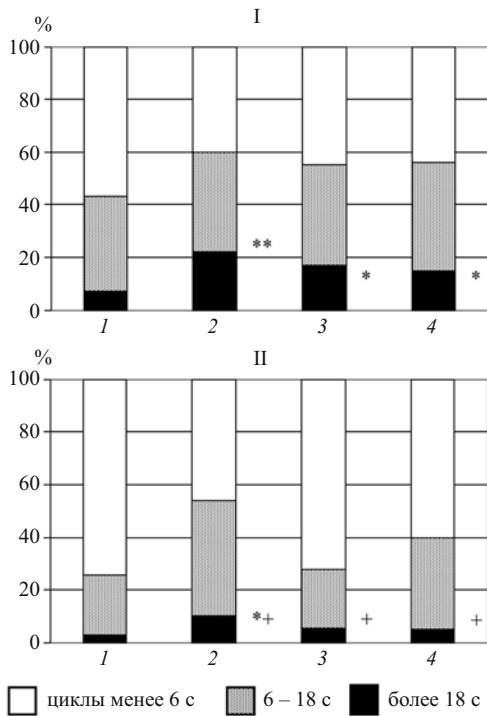
Выполнены две серии опытов на 80 белых беспородных крысах-самцах массой 200 г (поставщик — ФГУП питомник лабораторных животных “Рапполово” РАМН). Животных содержали в условиях вивария при естественном освещении, стандартном температурном и пищевом режимах. Оперативные вмешательства производили с соблюдением международных требований к их проведению (GLP) и положений Этического комитета Ставропольского государственного медицинского университета. Одной половине животных под нембуталовым наркозом производили хирургиче-

ское удаление эпифиза методом, модифицированным в нашей лаборатории [6]. Вторая часть крыс была с ложной операцией (разрез кожи с трепанацией теменных костей без удаления железы) и служила группой сравнения. Предварительно у всех животных оценивали поведенческую активность, после чего каждую подразделяли на 4 равных (по 10 особей) подгруппы с внутрибрюшинным введением в равных объемах (1 мл) физиологического раствора (контроль), экстракта корней женьшеня (препарат Гербион® Женьшень KRKA, Словения, содержащий 21 мг гинзенозидов в 350 мг экстракта — 100 мг/кг), препарата листьев растения Гинкго билоба (препарат “Билобил” той же фирмы, содержащий стандартизированный экстракт EGb 761, включающий 24 % флавоноидных гликозидов и 6 % терпеновых лактонов — 50 мг/кг) и мелатонина (препарат “Мелаксен” Unipharm, США, 0,1 мг/кг).

Суточную динамику локомоции регистрировали в течение 3 дней у животных, помещенных в специальную жилую клетку, соединенную с компьютером, посредством которого в автоматическом режиме учитывали количество переходов крысы из одного конца клетки в другой. На основании полученных данных определяли общую двигательную активность (число переходов за весь суточный цикл) и амплитуду ритма (АР) (отношение всего количества ночных переходов к дневным в условных единицах (у. е.). Параметры плавания оценивали при помещении животных на 18 мин в резервуар с теплой водой (28 °С). Учитывали 3 формы поведенческой активности: активное (сильные гребковые движения и перемещения по периметру резервуара), пассивное (слабые гребки) плавание и состояние неподвижности (иммобилизации). С целью оценки временной динамики плавательного поведения использовали разработанный в нашей лаборатории хронобиологический подход [8], который позволяет учитывать длительность и число циклов покоя и активности по 3 гармоникам: короткие (до 6 с), средние (6 – 18 с) и длительные (свыше 18 с) эпизоды [8].

Полученные результаты подвергнуты статистической обработке с использованием пакета компьютерных программ (Statistica 6.0, MS Office 2010).

¹ ГБОУ ВПО “Ставропольский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ”, Ставрополь, 355017, ул. Мира 310.



Соотношение периодов разной длительности (в %) в ритмической структуре активного плавания и иммобилизации ложноперирированных (I) и эпифизэктомированных (II) крыс после введения физиологического раствора (1), мелатонина (2), женьшеня (3) и билобила (4).

* Достоверные различия по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

+ Результаты сопоставления показателей в I и II группах ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ритм суточной подвижности. У ложноперирированных крыс динамика циркадианной локомоции выглядела также, как и у интактных животных, которые изучались в наших предыдущих исследованиях. Существенно не менялся её характер в ответ на однократную (контрольную) инъекцию физиологического раствора. Однако естественные адаптогенные средства обнаруживали способность к изменению ритма локомоторной активности животных. Она носила характер ритм-организующего эффекта, выраженного, однако, по-разному у различных веществ.

Наиболее отчётливое синхронизирующее влияние на околосоуточную подвижность животных оказывал эпифизарный гормон мелатонин. Это проявлялось в тенденции к усилению ночной локомоции и значимом росте амплитуды циркадианного ритма (таблица). Той же направленности, хотя и менее чёткие сдвиги обнаружены после введения препарата корня женьшеня, достоверно увеличивавшего лишь последний показатель. Ещё слабее проявлялись ритморганизующие свойства у билобила, вызывавшего лишь некоторое усиление двигательной активности крыс в ночные часы.

Удаление эпифиза в соответствии с результатами наших ранее опубликованных наблюдений [5] не вызывало достоверных изменений в динамике суточной подвижности крыс, меняя лишь его отдельные спек-

Влияние удаления эпифиза на перестройку циркадианного ритма двигательной активности у крыс, вызываемую адаптогенными средствами ($M \pm m$)

Группа животных	Подвижность, ч		Амплитуда ритма, ч
	дневная	ночная	
Ложноперирированные животные			
Физиологический раствор	5,5 ± 0,9	16,5 ± 2,4	3,0 ± 0,5
Мелатонин	5,2 ± 1,8	27,0 ± 4,1	5,1 ± 0,25**
Женьшень	6,0 ± 1,8	26,2 ± 4,5	4,3 ± 0,4*
Билобил	7,5 ± 1,3	24,8 ± 3,2	3,3 ± 0,4
Эпифизэктомированные животные			
Физиологический раствор	6,5 ± 1,0	16,6 ± 2,0	2,55 ± 0,45
Мелатонин	6,0 ± 0,7	20,5 ± 4,0	3,4 ± 0,6 ⁺
Женьшень	9,4 ± 2,3	19,1 ± 3,2	2,0 ± 0,25 ⁺
Билобил	8,5 ± 1,7	17,0 ± 2,5	2,1 ± 0,3 ⁺

* Достоверный сдвиг ($p < 0,05$, ** $p < 0,01$) при сравнении с контролем.

+ Сопоставление данных использования соответствующих препаратов у ложноперирированных и эпифизэктомированных крыс ($p < 0,05$).

тральные характеристики и делая менее стабильной локализацию акрофазы ритма. В настоящем исследовании зарегистрирована только тенденция к росту дневной подвижности животных и некоторому снижению амплитуды ритма. В таких условиях заметно ослаблялся эффект мелатонина, свидетельствуя о значении интактной железы для реализации его хронотропной активности. При его введении после эпифизэктомии лишь несколько восстанавливалась кривая суточной локомоции, приближаясь к ответу у ложноперирированных крыс. На фоне эпифизарного дефицита практически не проявлялась и тенденция к синхронизации ритма под действием женьшеня, не стимулировал ночную подвижность и билобил.

Тем самым полученные факты позволяют предполагать, что хронотропная активность веществ с адаптогенными свойствами отчасти зависит от целостности мозговой железы эпифиза. С этим совпадают и результаты оценки короткопериодных колебания поведения крыс.

Ритмическая структура плавательной активности. Согласно результатам исследований, выполненных ранее в нашей лаборатории [8], вынужденное плавание мелких лабораторных животных представляет собой хронобиологический феномен в виде последовательного чередования различной длительности эпизодов разных форм подвижности (активного и пассивного плавания, а также неподвижности или иммобилизации). Как показывают данные, которые получены в настоящей работе, ни ложная операция, ни инъекции на её фоне физиологического раствора существенно не отражались на характере плавательного поведения и его ритмической структуре. Последняя состояла из довольно стандартного числа циклов активности с количественным доминированием самых коротких (длительностью менее 6 с) эпизодов (рисунк).

После введения исследованных веществ ложнопериодическим крысам выявлена одна и та же тенденция, особенно чётко выраженная при использовании мелатонина: во временной динамике плавания уменьшалось общее число короткопериодных циклов (вне зависимости от вида подвижности) с нарастанием более продолжительных флюктуаций (от 6 с и более). Такой сдвиг можно рассматривать как показатель затягивания колебательного процесса. Хотя подобное действие особенно ярко проявлялось в эффекте мелатонина, аналогичную закономерность можно было проследить в активности и растительных препаратов с тем лишь различием, что женьшень отчётливее увеличивал число продолжительных эпизодов активного плавания ($5,0 \pm 1,5$ до $13,5 \pm 2,2$ %, $p \leq 0,05$), а биллобил — иммобилизации ($6,5 \pm 1,7$ до $12,7 \pm 1,2$ %, $p < 0,05$).

После удаления эпифиза общая длительность принудительного плавания существенно не менялась, однако несколько перестраивалась его ритмическая структура, в которой начинали преобладать короткопериодные флюктуации (более 75 %). На фоне эпифизэктомии заметно ослаблялась способность различных адаптогенов реорганизовать динамику плавательной активности в виде затягивания флюктуаций, судя по тенденции к уменьшению доли более длительных эпизодов. Интересно отметить, что у эпифизэктомированных крыс внешне изменялась и форма поведения в воде, которые в ответ на введение веществ начинали беспорядочно перемещаться по периметру резервуара, не предпринимая обычных попыток выбраться из него.

Как свидетельствуют полученные результаты, у изученных адаптогенных средств гормонального (мелатонин) и растительного (женьшень и биллобил) происхождения на модели циркадианной подвижности и ритмических колебаний плавательного поведения обнаруживаются близкие хронотропные свойства. Они проявляются в тенденции к формированию более чёткой ритмики разного периода в поведении животных. Представленные факты позволяют предполагать, что такого рода ритморганизующая активность в определённой мере сопряжена с мобилизацией деятельности эпифиза, коль скоро ослабляется после его удаления.

В пользу возможной стимуляции собственных секреторных процессов в самой железе говорят и предварительные данные, полученные нами при изучении эпифизарной ткани у животных, которым вводили те же препараты. Под их влиянием наблюдались морфометрические и гистохимические сдвиги, свидетельствующие о несомненной активации железы. В частности, увеличивалось внутриклеточное содержание нуклеиновых кислот и ядерно-цитоплазматическое соот-

ношение, что сопровождалось повышенным расходом гликогена. Правда, такой эффект отчётливее проявлялся у крыс, предварительно подвергнутых психоэмоциональному стрессу.

Справедливости ради надо отметить, что эпифиз, по-видимому, является не единственным мозговым образованием, ответственным за формирование хронотропной активности адаптогенных средств. Она может быть сопряжена с изменением функции и других аппаратов управления биологическими ритмами. В том числе тех, которые выполняют роль так называемых “вторичных” для организации биоритмов осцилляторных структур мозга, подобных гиппокампу. На возможность его вовлечения указывают сведения о морфофункциональных перестройках в гиппокампальной ткани под влиянием мелатонина или действующих начал женьшеня [4, 9].

ВЫВОДЫ

1. Адаптогенные средства растительного (женьшень, биллобил) и гормонального (мелатонин) происхождения оказывают организующее влияние на циркадианную локомоцию и временную динамику плавательного поведения крыс, подвергнутых ложной эпифизэктомии. Такое действие сильнее выражено у мелатонина.

2. На фоне удаления эпифиза ритморганизующая активность изученных препаратов проявляется слабее. Это позволяет предполагать непосредственное участие мозговой железы в происхождении их хронотропных свойств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Б. Арушанян, *Уникальный мелатонин*, из-во “Ставрополь”, Ставрополь (2007).
2. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Растительные адаптогены*, из-во “Ставрополь”, Ставрополь (2009).
3. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Успехи физиол. наук*, **45**(3), 83 – 100 (2012).
4. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, Н. А. Локтев, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **64**(6), 10 – 12 (2001).
5. Э. Б. Арушанян, А. В. Попов, *Мед. Вестн. Сев. Кавказа*, **2**, 58 – 60 (2006).
6. К. Б. Ованесов, *Актуальные проблемы хирургии*, Ставрополь (1987), сс. 173 – 175.
7. С. И. Степанова, *Биоритмологические проблемы адаптации*, Наука, Москва (1986).
8. Е. В. Щетинин, В. А. Батулин, Э. Б. Арушанян и др., *Ж. выш. нервн. деят.*, **39**(5), 958 – 964 (1989).
9. S. H. Lee, S. C. Yang, J. K. Park, et al., *Biol. Pharm. Bul.*, **23**(4), 411 – 414 (2000).

Поступила 26.04.14

CHRONOTROPIC PROPERTIES OF ADAPTOGENIC DRUGS

E. V. Beyer, A. A. Skornyakov, and E. B. Arushanyan

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

Adaptogenic agents of hormonal (melatonin) and plant origin (ginseng and bilobil) produce optimizing effect on circadian rhythm of locomotion and on the temporal dynamics of forced swimming in intact and false-operated rats. Melatonin exhibits the most expressed impact on behavior of animals. After the removal of the pineal gland, these effects of investigated drugs were significantly decreased. It is suggested that the pineal gland may take part in the chronotropic activity of adaptogenic drugs.

Keywords: chronotropic properties, adaptogenic drugs, pineal gland