

Федорова Юлия Сергеевна

кандидат фармацевтических наук,
доцент кафедры фармацевтической и общей химии,
Кемеровский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Pavellevap@inbox.ru

Суслов Николай Иннокентьевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией
фитофармакологии и специального питания,
«Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной
медицины имени Е.Д. Гольдберга» Федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук»,
профессор кафедры фундаментальной психологии и поведенческой
медицины,
Сибирский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Pavellevap@inbox.ru

Шапошников Кирилл Валерьевич

аспирант лаборатории фитофармакологии и специального питания,
«Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной
медицины имени Е.Д. Гольдберга» Федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук»
Pavellevap@inbox.ru

Кульпин Павел Валерьевич

младший научный сотрудник лаборатории фитофармакологии и
специального питания,
«Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной
медицины имени Е.Д. Гольдберга» Федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук»
Pavellevap@inbox.ru

Yulia S. Fedorova

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of
Pharmaceutical and general chemistry of the Kemerovo State Medical University
Pavellevap@inbox.ru

Nikolay I. Suslov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of
phytopharmacology and special nutrition of the «Goldberg Research Institute of
Pharmacology and Regenerative Medicine» of the Federal State Budgetary
Institution «Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of

Sciences», Tomsk, Russia; Professor of the Department of Fundamental Psychology and Behavioral Medicine Siberian State Medical University
Pavellevap@inbox.ru

Kirill V. Shaposhnikov

graduate student Laboratory of phytopharmacology and special nutrition of the «Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine» of the Federal State Budgetary Institution «Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences»

Pavellevap@inbox.ru

Pavel V. Kulpin

junior researcher, Laboratory of phytopharmacology and special nutrition of the «Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine» of the Federal State Budgetary Institution «Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences»

Pavellevap@inbox.ru

ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ЭКСТРАКТА HEDYSARUM ALPIUM L.¹

STUDYING NEUROPSYCHOPHARMACOLOGICAL EFFECTS OF EXTRACT HEDYSARUM ALPIUM L.

***Аннотация.** В результате проведенного исследования показано, что спиртовой экстракт из растительного сырья Hedysarum alpinum L. оказывает более выраженное влияние на дофаминозависимое изменение поведения животных в тесте экстраполяционного избегания по сравнению с галоперидолом – одним из наиболее популярных нейролептиков. На фоне введения экстракта копеечника не отмечалось существенного изменения ориентировочно-исследовательского поведения по сравнению с контрольными животными, в то время как галоперидол оказывал на него угнетающее влияние. Таким образом, полученные экспериментальные данные позволяют говорить о наличии у экстракта Hedysarum alpinum L. нейролептического действия при отсутствии депримирующего эффекта.*

***Ключевые слова:** Hedysarum alpinum L., экстраполяционное избегание, тест «открытое поле», нейролептическое действие.*

***Annotation.** As a result of the study, it was shown that the alcohol extract from plant raw material Hedysarum alpinum L. has a more pronounced effect on dopamine-dependent changes in the behavior of animals in the extrapolation avoidance test compared to haloperidol, one of the most popular neuroleptics. Against the background of the introduction of kopeck extract, there was no significant change in the orienting-exploratory behavior compared with control animals, while haloperidol had a depressing effect on it. Thus, the experimental*

¹ Исследования выполнены с помощью средств фонда содействия инновациям, по программе "Умник", договор 12366ГУ/2017

data obtained suggest that the extract of Hedysarum alpinum L. has antipsychotic action in the absence of a deprivation effect.

Key words: *Hedysarum alpinum L., extrapolation avoidance, open field test, neuroleptic effect.*

Введение

С момента появления на рынке нейролептических в лице хлорпромазина (1951 г.) и анксиолитических (диазепам, 1963 г.) препаратов, открывших эру психофармакологии, одной из наиболее актуальных задач разработчиков стало создание новых средств, обладающих выраженной терапевтической активностью и лишенных побочного действия, в весьма выраженного у синтетических представителей данных групп лекарств.

Опираясь на нейробиологическую теорию сознания Ф. Крика и К. Коха [14], S. Gershon и A. Eison, сформулировали главные свойства «идеального» транквилизатора (анксиолитика). В соответствии с их концепцией, активность последнего должна сочетать в себе выраженный терапевтический эффект – избирательное снижение тревожности – и безвредность. Не должен нарушать психомоторные функции, когнитивную активность, внимание и память, не быть токсичным, не усугублять побочного депримирующего действия других веществ [13].

Что касается оптимального спектра фармакологической активности антипсихотических средств, то профиль «идеального» препарата включать способность снижать выраженность продуктивной симптоматики заболевания, улучшать когнитивное функционирование, а также продлевать периоды ремиссий или предупреждать рецидивирование заболевания. Эти свойства должны сочетаться с максимально высоким уровнем безвредности, в первую очередь с отсутствием депримирующего действия [10]. В арсенале современной медицины нет лекарственных психотропных препаратов, полностью соответствующих указанным выше критериям. Поиск оригинальных средств с антипсихотической и анксиолитической активностью среди веществ растительного происхождения представляется актуальной задачей.

Применяемые для лечения психических расстройств синтетические лекарственные средства обладают рядом побочных эффектов, обусловленных наличием депримирующего действия, ограничивающих возможность их применения, особенно в условиях трудовой деятельности, связанной с повышенной концентрацией внимания. Для действия многих антипсихотических препаратов характерны также отрицательное влияние на сердечную деятельность, гиперпролактинемия (повышение секреции пролактина), снижение уровня гормона роста, ожирение, развитие злокачественного нейролептического синдрома [11].

W. Wang, et al а также рядом других российских и зарубежных ученых были продемонстрированы психостимулирующие свойства у растений рода копеечник [12, 15]. Показаны также седативные, свойства, а также противосудорожная активность [3, 5]. Примечательно, что при этом авторы

не отмечают наличия у извлечений из копеечников многих побочных эффектов, присущих синтетическим препаратам из указанных групп лекарственных средств особенно угнетающего действия, характерного для анксиолитиков и антиконвульсантов. Уместно предположить, что востребована разработка препаратов на основе растений рода копеечник обеспечивающих необходимый фармакологический эффект без риска побочного действия, что положительно скажется на качестве жизни больных в процессе фармакотерапии соответствующих заболеваний. Одновременно следует заметить, что спектр фармакологических свойств извлечений из растений рода копеечник изучен довольно поверхностно, в отличие от их химического состава [6, 7, 8, 9].

Среди прочих видов активности, представляет интерес влияние этих извлечений на когнитивные функции и функции дофаминергической системы. Существенной информативностью в этом отношении обладает тест экстраполяционного избегания. Он позволяет оценить влияние исследуемых веществ на когнитивные процессы и прогнозировать наличие у них антипсихотических свойств.

Материалы и методы

Для получения предлагаемого нейролептического средства экстрагировали растительное сырье - надземную часть копеечника альпийского - 95%-ным раствором этанола. Фармакологические исследования выполнены на крысах-самцах линии Вистар. Все животные конвенциональные 1 категории, получены из отдела экспериментальных биологических моделей НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга РАН Томского НИМЦ. Работы в рамках эксперимента осуществляли с 9 до 15 ч. дня. Животных содержали в стандартных условиях вивария на обычном рационе кормления в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных целей (Страсбург, 1986 г.).

Нейролептическое действие оценивали в условиях модели «экстраполяционного избегания» [4]. Данная модель является одной из наиболее прогностичных для выявления нейролептического эффекта препаратов [1]. Побочное депримирующее действие экстракта, выделенного из надземной части копеечника альпийского (*Hedysarum alpinum* L.) оценивали по влиянию на поведение животных в условиях моделей «открытое поле» [2, 16]. О депримирующем действии в условиях этой модели судят по степени угнетения исследовательской активности. Установка для исследования экстраполяционного избегания представляла собой бак цилиндрической формы из нержавеющей стали диаметром 35 см и высотой 44 см. Внутри него был укреплен полый цилиндр из пластика без дна и крышки диаметром 15 см и высотой 14 см. Верхний край внутреннего цилиндра находился ниже верхнего края бака на 6 см. Наружный бак был залит водой таким образом, что нижний край внутренней трубы был погружен в воду на 2,5 см. На внутренней стенке наружного бака была укреплена матерчатая сетка длиной 25 см и шириной 20 см и ее нижний край

был также погружен в воду на 2,5 см. Температура воды на протяжении всего эксперимента поддерживалась на уровне 28° С [2, 16].

Экспериментальная процедура выглядела следующим образом: крыса помещалась во внутренний цилиндр в воду хвостом вниз, что провоцировало попытки избегания. Единственным способом выбраться из авersive ситуации у животного было поднырнуть под край внутреннего цилиндра. После этого животное начинало плавать в пространстве между внутренним цилиндром и стенкой наружного бака, достигала сетки и по ней выбиралось из воды. При этом регистрировали время: 1) от момента помещения животного во внутренний цилиндр до подныривания; 2) от подныривания до залезания на сетку; 3) достижения наружного края бака (время выхода). Отдельно подсчитывалось количество фекальных болюсов. В качестве самостоятельного показателя оценивалась доля животных, не поднырнувших в течение 180 сек.

Ориентировочно-исследовательское поведение изучалось в условиях методики «открытое поле». Экспериментальная установка «открытое поле» представляла собой камеру размером 100 x 100 x 40 см с квадратным полом и стенками белого цвета. Ее пол, разделенный на 16 квадратов, имел в каждом квадрате круглое отверстие диаметром 3 см. Сверху камера освещалась электрической лампой накаливания мощностью 100 ватт, расположенной на высоте 1 м от пола. Крыса помещалась в один из ее углов и в течение 3-х минут, раздельно в первую и две последующие минуты, регистрировали количество перемещений с квадрата на квадрат (горизонтальная активность), количество вставаний на задние лапки (вертикальная активность), количество обнюхивания и исследований отверстий (норковый рефлекс), количество умываний (груминг) и количество актов дефекации по количеству фекальных шариков (болюсов) и вычислялся коэффициент асимметрии поведения в виде отношения количества горизонтальных перемещений к общей двигательной активности, выраженного в процентах. Результаты первой и двух последующих минут тестирования оценивались раздельно и в сумме.

Результаты и их обсуждение

При исследовании поведения животного в условиях эксперимента экстраполяционного избегания обнаружено достоверное снижение времени полного выхода у животных, получавших экстракт травы копеечника альпийского, по сравнению с контрольной группой и группой, для сравнения получавшей галоперидол (табл. 1), как классический нейрорепрессант.

Ведущим показателем, характеризующим функцию экстраполяции в условиях данной методики, является доля животных к этой экстраполяции способных. Эквивалентным ему является обратный показатель – доля животных не способных к экстраполяции. Введение L-ДОФА (Тидомет Форте, Торрент Фармасьютикалс Лтд, Индия) привело к увеличению доли животных не способных к экстраполяции с 16,7 % в контрольной группе, до 58,3 % у животных, получавших L-ДОФА. Введение галоперидола

животным, получавшим L-ДОФА снизило число таких крыс до 41,2 %, в то время как введение экстракта копеечника сократило их до 25.

Таким образом, экстракт копеечника продемонстрировал более выраженное влияние на дофаминозависимое изменение поведение животных в тесте экстраполяционного избегания по сравнению с галоперидолом – одним из наиболее популярных нейрореплетиков.

Таблица 1 – Влияние галоперидола и экстракта травы копеечника альпийского на поведение экстраполяционного избегания крыс ($\bar{X} \pm m$; n=12)

Группа	Количество животных в группе	Доля животных, не способных к избегания, %
Интakтный контроль	12	16,7
L-ДОФА, 500 мг/кг	12	58,3 *
Галоперидол 1 мг/кг + L-ДОФА 500 мг/кг	12	41,7 *
Экстракт <i>H. alpinum</i> L. 200 мг/кг + L-ДОФА 500 мг/кг	12	25,0 #

Примечание: * - различия достоверные по отношению к группе животных группы интактного контроля при $p < 0,05$; # - различия, достоверно отличающиеся от группы животных, получавших L-ДОФА.

Проведенные экспериментальные исследования показали, что экстракт травы копеечника альпийского оптимизирует когнитивное поведение крыс в условиях методики экстраполяционного избегания, при его нарушении, связанной с гиперактивацией, связанной с введением L-ДОФА.

Результаты исследования ориентировочно-исследовательского поведения в условиях методики «открытое поле» приведены в таблице 2.

Таблица 2

Изменение ориентировочно-исследовательского поведения мышей в открытом поле при введении галоперидола и экстракта копеечника в дозе 200 мг/кг и галоперидола в дозе 1 мг/кг ($\bar{X} \pm m$; n=10).

Группы наблюдения	Суммарная двигательная активность	Горизонтальная активность	Вертикальная активность	Обнюхивание отверстий	Норковый рефлекс	Груминг	Дефекация	Коэффициент асимметрии
Первая минута наблюдения								
Интakтны й контроль	19,1 $\pm$ 2,6	11,8 $\pm$ 2,1	3,5 $\pm$ 0,4	0,9 $\pm$ 0,2	2,1 $\pm$ 0,3	0,4 $\pm$ 0,3	0,5 $\pm$ 0,2	59,8 $\pm$ 2,5
Галоперидол 1,0	7,0 $\pm$ 1,3 *	2,1 $\pm$ 0,6 *	2,1 $\pm$ 0,5	1,1 $\pm$ 0,2	1,0 $\pm$ 0,3	0,3 $\pm$ 0,2	0,3 $\pm$ 0,2	30,0 $\pm$ 6,7

мг/кг								
Экстракт <i>H. alpinum</i> L. 200 мг/кг	18,6±3,0	7,6±0,9	4,3±1,0	1,9±0,6	3,4±0,9	0,7±0,4	0,7±0,3	42,6±3,5
Вторая и третья минуты наблюдения								
Интakтны й контроль	24,5±3,1	9,8±1,3	3,5±0,6	3,5±1,1	4,4±1,4	2,6±0,6	0,8±0,4	40,4±3,8
Галоперид ол 1,0 мг/кг	11,7±0,8 *	4,0±0,6 *	2±0,2	1,7±0,4	2,1±0,3	1,0±0,4	0,9±0,6	33,3±3,4
Экстракт <i>H. alpinum</i> L. 200 мг/кг	20,8±2,7	10,6±1,2	2,7±1,0	1,6±0,8	2,6±1,5	1,1±0,4	2,3±0,6	53,7±7,3
Суммарная активность за 3 минуты наблюдения								
Интakтны й контроль	43,6±3,3	21,5±2	7,0±0,7	4,4±1,2	6,5±1,5	3±0,8	1,3±0,5	49,2±2,7
Галоперид ол 1,0 мг/кг	18,7±1,9 *	6,1±1,0 *	4,1±0,7	2,9±0,5	3,1±0,5	1,3±0,5	1,1±0,7	31,6±3,1
Экстракт <i>H. alpinum</i> L. 200 мг/кг	39,4±4,8	18,1±1,9	7,0±1,9	3,4±1,1	6±1,73	1,7±0,8	3±0,7	47,8±5,4

Примечание: * - различия достоверные по отношению к группе животных группы интактного контроля при $p < 0,05$;

После введения экстракта копеечника не отмечалось существенного изменения ориентировочно-исследовательского поведения по сравнению с контрольными животными ни в первый, ни во второй период исследования, в то время как галоперидол оказывал на него угнетающее влияние.

Вывод

Таким образом, по результатам эксперимента можно говорить о наличии у экстракта копеечника альпийского нейролептического действия при отсутствии депримирующего эффекта.

Литература:

1. Бондаренко Н.А. Избирательный эффект нейролептиков на нарушение дофамин-зависимого поведения у крыс в тесте экстропольяционного избавления // Бюлл. эксп. биол. и мед. 1990; №11. С. 506-508.
2. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. (пер. с англ. под ред. проф. А. С. Батуева). М., Высшая Школа, 1991; 398 с.

3. Кузнецов П.В., Сухих А.С., Федорова Ю.С. К проблеме стандартизации качества некоторых фитопрепаратов из различных видов копеечника//Вестник РАЕН (ЗСО). 2009. Вып. 11. С. 185-189.
4. Островская, Р.У. Методические рекомендации по изучению нейрорепрессивной активности лекарственных средств / Р.У. Островская, К.С. Раевский, Т.А. Воронина, Т.Л. Гарибова, Г.И. Ковалев, В.С. Кудрин, В.Б. Наркевич, П.М. Клодт//Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М., Гриф и К., 2012; С. 251-263.
5. Телятьев В.В. Полезные растения Центральной Сибири//Иркутск: Восточно-Сибирское книжное издательство, 1985; 118 с.
6. Федорова Ю.С., Сухих А.С., Кузнецов П.В. Ключевые биологически активные вещества фитопрепаратов на основе растений рода Копеечник. Краткие сообщения//Сорбционные и хроматографические процессы. 2011. Т. 11. № 5. С. 708-713.
7. Федорова Ю.С., Кузнецов П.В., Сухих А.С. Сравнительный анализ методом газожидкостной масс-спектрометрии летучих компонентов фитопрепаратов из трех видов копеечника (*H. neglectum*, *H. theinum*, *H. alpinum*)//Ползуновский вестник. -2010. -№ 3. -С. 213.
8. Федорова Ю.С., Кузнецов П.В., Сухих А.С. и др. К феномену сравнительного изучения методом ВЭЖХ некоторых типов биологически активных веществ в фитопрепаратах копеечников *H. neglectum*, *H. theinum*, *H. alpinum* // Ползуновский вестник. 2010. № 3. С. 215-217.
9. Федорова Ю.С., Кузнецов П.В., Сухих А.С. Особенности хроматографирования фракций фитопрепарата из копеечника забытого на полисахаридном адсорбенте сефароза CL-4B //Медицина в Кузбассе. -2009. - Спецвып. № 7. -С. 72-73.
10. Шизофрения: Клин. руководство / Питер Б. Джонс, Питер Ф. Бакли ; Пер. с англ. ; Под общ. ред. проф. С.Н.Мосолова. – М. : МЕДпресс#информ, 2009. – 192 с.
11. Casey, D. E. Side effect profiles of new antipsychotic agents//The Journal of Clinical Psychiatry. 1996; Vol. 57: (Suppl) 11: P. 40-45.
12. Coumestans from *Hedysarum multijugum* / W. Wang, Y. Y. Zhao, H. Liang et al. // Asian Nat Prod Res. – 2006. – Vol. 69, issue 6. – P. 876–880.
13. Gershon S., Elison A., Anxiolytic Profiles//Clin Psychiatry 1983; 44 (11, Sec. 2): P. 45-56.
14. Koch C.A The Quest for Consciousness: A Neurobiological Approach// Englewood: Roberts & Company Publishers, 2004; 429 p.
15. Quan J. Protective effect of *Astragalus membranaceus* (Fishc.) Bge. and *Hedysarum polybotrys* Hand.- Mazz. on experimental model of cerebral ischemia in rats//Zhonggo Zhong Yao Za Zhi; 1998; Vol. 23.; P. 371-373.
16. Walsh R.N., Cummins R.A. The open-field test: a critical review // Psychol. Bull. 1976; V.83., P. 482-504.

References

1. Bondarenko N.A. The selective effect of antipsychotics on the violation of dopamine-dependent behavior in rats in the test of extrapolation disposal // *Bull. exp biol. and med.* 1990; No. 11. S. 506-508.
2. Buresh Ya., Bureshova O., Houston J. Techniques and basic experiments on the study of the brain and behavior. (translated from English under the editorship of prof. A. S. Batuev). M., High School, 1991; 398 p.
3. Kuznetsov P.V., Sukhikh A.S., Fedorova Yu.S. To the problem of standardizing the quality of some herbal preparations from various species of *Hedýsarum* // *Bulletin of the Russian Academy of Natural Sciences (ZSO)*. 2009. Issue. 11. S. 185-189.
4. Ostrovskaya, R.U. Guidelines for the study of the antipsychotic activity of drugs / R.U. Ostrovskaya, K.S. Raevsky, T.A. Voronina, T.L. Garibova, G.I. Kovalev, V.S. Kudrin, V.B. Narkevich, P.M. Klodt // *Guidelines for preclinical studies of drugs. Part one*. M., Grif and K., 2012; S. 251-263.
5. Telyatiev VV Useful plants of Central Siberia // Irkutsk: East Siberian Book Publishing House, 1985; 118 p.
6. Fedorova Yu.S., Sukhikh A.S., Kuznetsov P.V. Key biologically active substances of phytopreparations based on plants of the genus *Hedýsarum*. Brief communications // *Sorption and chromatographic processes*. 2011. Vol. 11. No. 5. P. 708-713.
7. Fedorova Yu.S., Kuznetsov P.V., Sukhikh A.S. Comparative analysis by gas-liquid mass spectrometry of the volatile components of phytopreparations from three species of *Hedýsarum* (*H. neglec-tum*, *H. theinum*, *H. alpinum*) // *Polzunovsky Bulletin*. 2010. -№ 3. -C. 213.
8. Fedorova Yu.S., Kuznetsov P.V., Sukhikh A.S. et al. On the phenomenon of comparative study by HPLC of certain types of biologically active substances in herbal remedies of penny *H. neglectum*, *H. theinum*, *H. alpinum* // *Polzunovsky Bulletin*. 2010. No. 3. S. 215-217.
9. Fedorova Yu.S., Kuznetsov P.V., Sukhikh A.S. Features of chromatography of fractions of a phytopreparation from *Hedýsarum sepharose* CL-4B forgotten on a polysaccharide adsorbent // *Medicine in Kuzbass*. -2009. - Special issue. No. 7. -C. 72-73.
10. Schizophrenia: Wedge. Lead / Peter B. Jones, Peter F. Buckley; Per. from English ; Under the total. ed. prof. S.N. Mosolova. - M.: MEDpress # inform, 2009. -- 192 p.
11. Casey, D. E. Side effect profiles of new antipsychotic agents//*The Journal of Clinical Psychiatry*. 1996; Vol. 57: (Suppl) 11: P. 40-45.
12. Coumestans from *Hedysarum multijugum* / W. Wang, Y. Y. Zhao, H. Liang et al. // *Asian Nat Prod Res*. – 2006. – Vol. 69, issue 6. – P. 876–880.
13. Gershon S., Elison A., Anxiolytic Profiles//*Clin Psychiatry* 1983; 44 (11, Sec. 2): P. 45-56.
14. Koch C.A The Quest for Consciousness: A Neurobiological Approach// Englewood: Roberts & Company Publishers, 2004; 429 p.

15. Quan J. *Protective effect of Astragalus membranaceus (Fishc.) Bge. and Hedysarum polybotrys Hand.- Mazz. on experimental model of cerebral ischemia in rats*//Zhonggo Zhong Yao Za Zhi; 1998; Vol. 23.; P. 371-373.

16. Walsh R.N., Cummins R.A. *The open-field test: a critical review* // Psychol. Bull. 1976; V.83., P. 482-504.

The studies were carried out with the help of the Innovation Promotion Fund, under the program "Clever Man", contract 12366GU / 2017