

Влияние экстрактов лабазника обыкновенного на поведение при моделях тревожных состояний*

Кайгородцев А.В.

Influence of meadowsweet ordinary (*Filipendula vulgaris*) extract on behavior in models of anxiety

Kaygorodtsev A.V.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Кайгородцев А.В.

Изучено влияние водного и водно-этанольных экстрактов лабазника обыкновенного на поведение белых мышей при моделях тревоги. Противотревожное действие экстрактов оценивали по поведению животных в приподнятом крестообразном лабиринте, «открытом поле» и в тесте эмоциональной реакции. Установлено, что водный и водно-этанольный (экстракт — 95%-й этанол) экстракты лабазника обыкновенного оказывают наиболее выраженное противотревожное действие и превосходят по активности экстракт валерианы.

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

Influence of water and water-ethanol extracts of meadowsweet ordinary on behavior of albino mice in anxiety models is studied. Anxiolytic action of extracts estimated on animals behavior in an elevated plus-maze, an «open field» and in the test of emotional reaction. It was defined that water and 95% water-ethanol extracts of meadowsweet ordinary render the most expressed anxiolytic action and surpass in activity an valerian extract.

Key words: anxious disorders model, anxiolytics, meadowsweet ordinary extract.

УДК 615.451.16.03:582.711:616.89-008.441

Введение

Многоплановые и интенсивные нагрузки, испытываемые человеком в условиях современного мира, неминуемо приводят к росту числа психопатологических расстройств невротического уровня. Тревога и субсиндромальные тревожные расстройства диагностируются у 50—75% населения [2, 5, 13]. Актуальность проблемы тревожных состояний определяется их клинической гетерогенностью, затяжным течением и формированием коморбидных состояний с депрессивной и соматоформной симптоматикой [14]. Первыми признаками физиологического и эмоционального перенапряжения являются субпороговые тревожные расстройства с неспецифическими симптомами [1].

На биохимическом уровне в основе тревоги лежит нарушение баланса серотонина, норадреналина и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). В настоящее время существует богатый арсенал противотревожных средств, позволяющих редуцировать не только психи-

ческие,

но

и соматические проявления тревоги [12]. Это бензодиазепиновые анксиолитики, усиливающие ГАМК-ергическое торможение [10], трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы нейронального захвата серотонина [9]. Психотропные средства указанных групп в терапевтических дозах вызывают серьезные побочные эффекты — дневную сонливость, когнитивные нарушения, антероградную амнезию, лекарственную зависимость [11].

Проблему недостаточной эффективности и безопасности анксиолитиков может решить создание новых противотревожных средств растительного происхождения. Как правило, фитопрепараты обладают мягким фармакологическим действием и не оказывают серьезных побочных эффектов. В этом аспекте значительный интерес представляет многолетнее травянистое растение лабазник обыкновенный. Водный экстракт надземной части лабазника обладает

* Работа выполнена под руководством доктора медицинских наук, профессора А.И. Венгеровского

антиоксидантным, противогипоксическим и ноотропным действием.

В тесте конфликтной ситуации экстракт лабазника оказывает противотревожный эффект.

Цель исследования — изучение анксиолитических свойств экстрактов надземной части лабазника обыкновенного.

Материал и методы

Для оценки анксиолитического действия получали извлечение из высушенной воздушно-теньевым способом надземной части лабазника обыкновенного. В качестве экстрагентов использовали воду очищенную, 40, 70 и 95%-й этанол, соотношение сырья и экстрагента составляло 1 : 15. Измельченное сырье настаивали на водяной бане с обратным холодильником в течение 30 мин при температуре 80 °С. Экстракцию проводили трехкратно, после чего объединяли полученные порции и удаляли растворитель при температуре не выше 60 °С. В надземной части лабазника обнаружены простые фенолы (салигенин, салицин), флавоноиды (кверцетин, кемпферол, апигенин, лютеолин, дигидрокверцетин, изокверцитрин, авикулярин, спиреозид, рутин), кумарины (кумарин, умбеллиферон, эскулетин, фраксетин). Стандартизацию растительного сырья проводили по суммарному содержанию флавоноидов, которое в надземной части лабазника обыкновенного составляет $(1,7 \pm 0,1)\%$.

Эксперименты по оценке анксиолитических свойств экстрактов проведены на 80 белых беспородных мышах обоего пола массой тела 20—22 г, выращенных в конвенциональных условиях. Животные содержались в виварии НИИ фармакологии СО РАМН (г. Томск) при естественном освещении, свободном доступе к воде и пище. Исследования выполняли в соответствии с рекомендациями «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств» [6].

Мышам вводили в желудок сухие водный и водно-этанольные экстракты лабазника обыкновенного в эффективной дозе 50 мг/кг массы тела или препарат сравнения — экстракт корня валерианы («Дальхимфарм», Россия) в той же дозе. Экстракты растворяли в очищенной воде. Введение фитопрепаратов начинали за 4 сут до исследования, на 4-е сут — за 1 ч до исследования. Животные контрольной группы были сопоставимы по характеристикам с мышами эксперимен-

тальных групп и получали эквивалентное количество очищенной воды.

Анксиолитическое действие оценивали по поведению животных в приподнятом крестообразном лабиринте [8]. Лабиринт состоит из четырех рукавов, соединенных в виде креста перпендикулярно друг к другу с площадкой в центре. Два рукава, расположенные напротив друг друга, открыты, два других с трех сторон (кроме торцевой стороны, обращенной к центру) огорожены стенками и накрыты крышкой. Мышей помещали на центральную площадку, после чего 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 животных изучали в тесте «открытое поле». Экспериментальная установка «открытое поле» представляет собой камеру с квадратным полом и стенками. Пол, разделенный на 16 квадратов, имеет в каждом квадрате круглое отверстие. Мышей помещали в один из углов «открытого поля» и в течение 3 мин регистрировали 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 количества горизонтальных перемещений к общей двигательной активности.

Эмоциональную реакцию исследовали методом J. Brady в модификации для мышей [7]. Оценивали реакцию на четыре вида воздействий — захват в клетке, где животное постоянно живет, захват в руку после помещения животного на плоскую поверхность, приближение пинцета и на толчок пинцетом, а также дефекацию с мочеиспусканием, писк и мышечное напряжение. Реакции для каждого животного оценивали по 4-балльной системе, баллы суммировали, что позволяет характеризовать интегральную эмоциональную реакцию.

Статистическую обработку результатов проводили методом парных сравнений с использованием непараметрического критерия Вилкоксона—Манна—Уитни при вероятности ошибочного вывода, не превышающей 5% ($p \leq 0,05$). Данные представлены в виде среднего арифметического X и ошибки среднего m .

Результаты и обсуждение

Исследования показали существенное влияние экстрактов лабазника обыкновенного на поведение мышей в условиях приподнятого крестообразного лабиринта (табл. 1). Водный экстракт лабазника обыкновенного способствовал уменьшению времени пребывания животных в закрытых рукавах лабиринта на 13%, увеличивал 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%-м этаноле, и экстракт корня валерианы на 8%-м и 7%-м ($p < 0,05$) уменьшали время, проведенное мышами в темных рукавах, и на 42 и 32% соответственно увеличивали время пребывания в центре лабиринта. Остальные экстракты не вызвали значимых изменений в поведении животных в приподнятом крестообразном лабиринте.

Приподнятый крестообразный лабиринт является базисным тестом для оценки действия анксиолитиков

[3]. В лабиринте мыши попадают в условия переменного стресса при свободном выборе комфортных условий. При этом рефлекс предпочтения темного пространства и боязнь высоты являются поведенческой основой избегания. Торможение механизмов тревоги повышает эффективность исследовательского поведения, что выражается в увеличении времени пребывания в открытых зонах лабиринта.

Изучение ориентировочно-исследовательского поведения мышей в «открытом поле» показало особенности противотревожного действия экстрактов лабазника обыкновенного (табл. 2, 3). В первую минуту нахождения в «открытом поле» животных, получавших водный и 95%-й водно-этанольный экстракты, увеличивались число горизонтальных перемещений в 1,6 и 1,4 раза и суммарная двигательная активность на 27 и 21% соответственно по сравнению с этими показателями в контроле. В обеих экспериментальных группах регистрировалась тенденция к уменьшению числа обследований отверстий (норковый рефлекс), коэффициент асимметрии поведения возрастал на 25%.

Таблица 1

Влияние экстрактов лабазника обыкновенного и валерианы на поведение мышей в приподнятом крестообразном лабиринте ($X \pm m; n = 12$)

Группа	Количество выходов в открытые рукава	Количество входов в закрытые рукава	Количество выходов в центр лабиринта	Время нахождения, с		
				в открытых рукавах	в закрытых рукавах	в центре лабиринта
Контрольная	0,5 ± 0,1	8,6 ± 1,0	8,1 ± 0,9	6,5 ± 3,8	241,7 ± 6,0	51,8 ± 6,6
Экстракт 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%-й водно-этанольный	0,22 ± 0,06 ⁺	9,6 ± 1,1	8,8 ± 1,2	4,0 ± 0,7 ⁺	232,8 ± 8,7	63,2 ± 6,8
70%-й 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%-й 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, 3: $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями: * — у контрольных животных; ⁺ — у животных, получавших экстракт валерианы; n — количество животных.

Таблица 2

Влияние экстрактов лабазника обыкновенного и валерианы на ориентировочно-исследовательское поведение мышей в «открытом поле» в первую минуту эксперимента ($X \pm m; n = 12$)

Группа	Суммарная двигательная активность	Горизонтальная активность	Горизонтальная активность в центре	Вертикальная активность	Норковый рефлекс	Грумлинг	Дефекация	Коэффициент асимметрии, %
	Балл							
Контрольная	28,5 ± 2,6	16,0 ± 1,8	0,21 ± 0,06	2,9 ± 0,5	9,4 ± 0,9	—	—	55 ± 3
Экстракт лабазника								
водный	36,2 ± 4,7*	24,3 ± 2,9*	1,10 ± 0,21* ⁺	2,7 ± 0,7 ⁺	8,0 ± 1,0 ⁺	—	0,23 ± 0,07	69 ± 2*
40%-й водно-	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* ⁺

этанольный 70%-й водно- этанольный	28,2 ± 2,5	20,2 ± 1,1* ⁺	0,61 ± 0,10 ⁺	2,3 ± 0,5 ⁺	6,0 ± 1,2*	0,14 ± 0,04	0,20 ± 0,05	72 ± 4*
95%-й 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*
Экстракт валерианы	32,5 ± 3,2	24,2 ± 1,5*	—	1,1 ± 0,4*	5,8 ± 0,6*	0,12 ± 0,03	0,22 ± 0,05	75 ± 5*

Т а б л и ц а 3

**Влияние экстрактов лабазника обыкновенного и валерианы на ориентировочно-исследовательское поведение мышей в «открытом поле»
во вторую-третью минуту эксперимента ($X \pm m$; $n = 12$)**

Группа	Суммарная двигательная активность	Горизонталь- ная актив- ность	Горизонтальная активность в центре	Вертикаль- ная актив- ность	Норковый рефлекс	Груминг	Дефекация	Кoeffи- циент асим- метрии, %
	Балл							
Контрольная	56,0 ± 6,3	27,9 ± 3,8	2,9 ± 0,8	5,9 ± 1,1	18,3 ± 1,9	0,6 ± 0,1	0,4 ± 0,1	55 ± 4
Экстракт лабазника водный	59,1 ± 5,2	31,1 ± 3,2	1,8 ± 0,4 ⁺	5,2 ± 0,9	18,4 ± 1,3 ⁺	0,7 ± 0,2	0,4 ± 0,1 ⁺	55 ± 2 ⁺
40%-й водно- этанольный	49,8 ± 5,3	26,8 ± 2,6	2,1 ± 0,5 ⁺	5,2 ± 0,9	14,0 ± 2,5	0,8 ± 0,1	1,0 ± 0,2	59 ± 3 ⁺
70%-й водно- этанольный	47,4 ± 8,9	25,5 ± 4,8	2,6 ± 0,7 ⁺	3,4 ± 1,0	14,2 ± 2,2	0,8 ± 0,2	1,0 ± 0,3	60 ± 3 ⁺
95%-й водно- этанольный	62,5 ± 3,8 ⁺	35,8 ± 2,8*	2,8 ± 0,5 ⁺	6,7 ± 0,8 ⁺	16,6 ± 1,4 ⁺	0,7 ± 0,1	0,4 ± 0,1	61 ± 2* ⁺
Экстракт валерианы	50,1 ± 5,5	33,7 ± 3,5	0,6 ± 0,1*	3,0 ± 0,9*	10,7 ± 2,4*	1,0 ± 0,2*	1,0 ± 0,3*	68 ± 2*

При введении экстрактов, полученных извлечением 40%-м и 70%-м этанолом, коэффициенты асимметрии увеличивались на 16 и 31% соответственно по сравнению с этими показателями в контроле. У животных, получавших экстракт валерианы, в первую минуту эксперимента суммарное число локомоторных актов существенно не изменялось. Показатель норкового рефлекса уменьшался на 38%, количество вертикальных стоек становилось в 2,6 раза меньше, чем в контроле. Горизонтальная активность возрастала в 1,5 раза, коэффициент асимметрии поведения увеличивался на 35%. На 2-й и 3-й мин эксперимента показатели поведения мышей, получавших экстракты лабазника, приближались к значениям в контрольной группе. Изменения вызывал 95%-й водно-этанольный экстракт, что выражалось повышением горизонтальной активности на 28% и коэффициента асимметрии на 11%. При введении экстракта валерианы на фоне неизменной суммарной двигательной активности уменьшалось количество вертикальных стоек и обследований отверстий в 2 и 1,7 раза соответственно (табл. 3).

При попадании животного в незнакомые условия активируются механизмы тревоги. Тревога в условиях стресса новизны инициирует поведение, направленное на исследование и освоение окружающего простран-

ва, получение полезного для жизнедеятельности приспособительного результата. С другой стороны, тревога приводит к деформации (чаще всего торможению) эксплоративного и ориентировочно-исследовательского поведения с ростом немотивированных фобических либо агрессивных реакций и вегетативных нарушений. Анксиолитические средства уменьшают симптомы тревоги, увеличивают экстинкцию страха, снижают уровень немотивированной агрессии, что улучшает поведение.

В первую минуту пребывания мышей в установке «открытое поле» наибольшее влияние на ориентировочно-исследовательское поведение оказывает стресс новизны. Экстракты лабазника обыкновенного, в особенности водный и 95%-й водно-этанольный, активировали локомоцию мышей на фоне повышенного психоэмоционального возбуждения. Показатель общей двигательной активности увеличивается 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%-й водно-этанольный экстракты лабазника обыкновенного активируют эксплоративное поведение в условиях стресса новизны, не подавляя ориентировочно-исследовательской активности. Экстракт

валерианы увеличивал горизонтальную активность, но тормозил такие важные проявления ориентировочно-исследовательского поведения, как вертикальная активность и норковый рефлекс. В связи с этим у мышей, получавших экстракт валерианы, развивалась значительная асимметрия поведения.

Наряду с активацией эксплоративного поведения в условиях «открытого поля» экстракты лабазника обыкновенного существенно изменяли эмоциональную реакцию мышей, оцененную по методике J. Brady. Во всех

экспериментальных группах снижалась эмоциональная реакция мышей на первое воздействие — захват в клетке (табл. 4). Это объясняется тем, что для животных, уже испытавших 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.

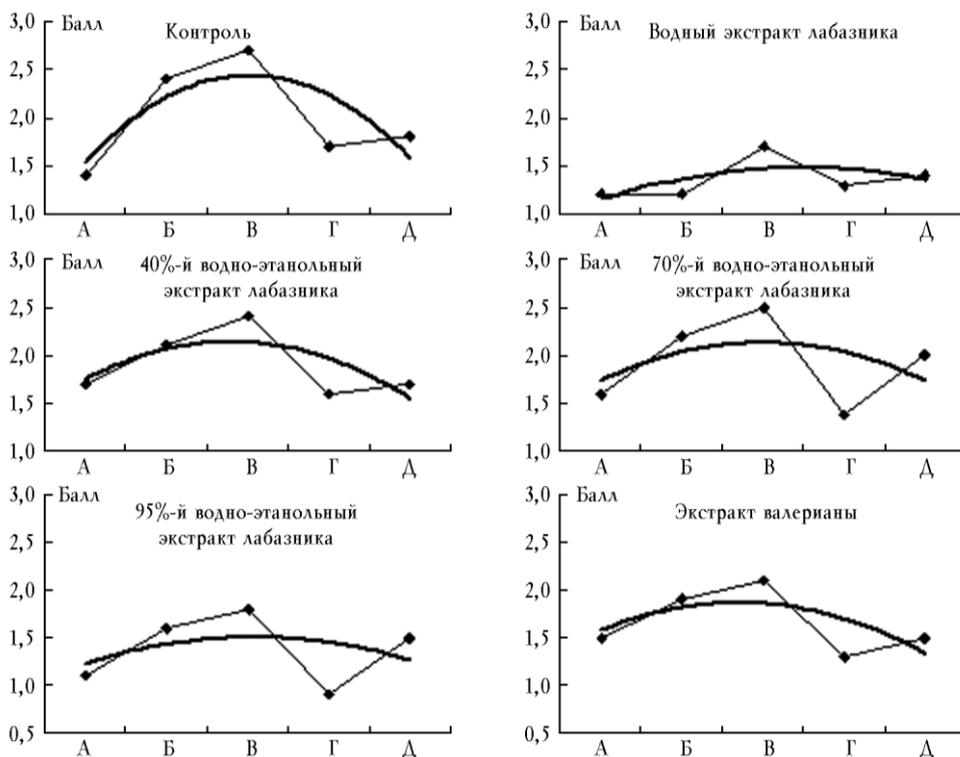
Таблица 4

Влияние экстрактов лабазника обыкновенного и валерианы на эмоциональную реакцию мышей ($X \pm m$; $n = 12$)

Группа	Величина эмоциональной реакции, балл						
	Суммарная эмоциональная реакция	Захват в клетке	Захват на ровной поверхности	Мышечный тонус	Приближение пинцета	Толчок пинцетом	Вокализация
Контрольная	10,8 ± 0,9	1,4 ± 0,3	2,4 ± 0,2	2,7 ± 0,2	1,7 ± 0,2	1,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2
Экстракт лабазника водный	7,4 ± 0,7* ⁺	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,3* ⁺	1,7 ± 0,1* ⁺	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,2	0,6 ± 0,1
40%-й водно-этанольный	10,3 ± 0,9	1,7 ± 0,1	2,1 ± 0,3	2,4 ± 0,3	1,6 ± 0,2	1,7 ± 0,2	0,9 ± 0,2
70%-й водно-этанольный	10,5 ± 1,1	1,6 ± 0,3	2,2 ± 0,3	2,5 ± 0,3	1,4 ± 0,2	2,0 ± 0,2 ⁺	0,8 ± 0,2
95%-й водно-этанольный	7,3 ± 0,4* ⁺	1,1 ± 0,2 ⁺	1,6 ± 0,2*	1,8 ± 0,1*	0,9 ± 0,1* ⁺	1,5 ± 0,2	0,4 ± 0,1
Экстракт валерианы	9,1 ± 0,4*	1,5 ± 0,1	1,9 ± 0,2*	2,1 ± 0,2*	1,3 ± 0,2	1,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1

У мышей, получавших водный и 95%-й водно-этанольный экстракты, 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 водно-этанольных (40%-й и 70%-й этанол) экстрактов на эмоциональную реакцию было незначительным. Экстракт валерианы снижал суммарный показатель эмоциональной реакции только на 16%.

Водный и 95%-й водно-этанольный экстракты лабазника обыкновенного значимо ослабляли эмоциональную реакцию мышей при захвате рукой вне клетки, что указывает на ослабление симптомов тревоги. На рисунке показано, что характер эмоциональной реакции мышей в динамике был сходным во всех экспериментальных группах. У животных, получавших водный, 95%-й водно-этанольный экстракты лабазника обыкновенного и экстракт валерианы, существенно уменьшалась амплитуда реакции, что обусловлено воздействием преимущественно на актуальную составляющую тревоги.



Динамика эмоциональной реакции у контрольных мышей и 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.

Жирные кривые отражают полиномиальную линию тренда

Заключение

Исследования психофармакологических свойств экстрактов надземной части лабазника обыкновенного выявили их противотревожную активность. Наиболее выраженное противотревожное действие оказывают экстракты, полученные при экстрагировании водой и 95%-м этанолом. Вероятно, противотревожный эффект этих экстрактов связан со снижением преимущественно актуальной тревоги. По противотревожной активности они превосходят экстракт валерианы.

Литература

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 708 с.
2. Воробьева О.В. Психовегетативный синдром, ассоциированный с тревогой (вопросы диагностики и терапии) // Рус. мед. журн. 2006. Т. 14, № 23. С. 1696—1699.
3. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Экспериментальное изучение препаратов с транквилизирующим (анксиолитическим) действием: методические рекомендации // Ведомости Фармакологического комитета МЗ РФ. 1998. № 2. С. 19—25.
4. Кьосев П.А. Полный справочник лекарственных растений. М.: Эксмо, 2007. 992 с.
5. Мосолов С.Н., Калинин В.В. Некоторые закономерности

формирования, коморбидность и фармакотерапия тревожно-фобических расстройств // Тревога и обсессии /

Результаты исследований молодых ученых и студентов

- под ред. А.Б. Смулевича. М.: Медицина, 1998. С. 217—222.
6. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств* / под ред. Р.У. Хабриева. М.: Медицина, 2005. 832 с.
7. *Суслов Н.И.* Патогенетическое обоснование психофармакологических эффектов препаратов природного происхождения (экспериментальное исследование): дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 1995. 406 с.
8. *Carobrez A., Bertoglio L.* Ethological and temporal analyses of anxiety-like behavior: the elevated plus-maze model 20 years on // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2005. V. 29, № 8. P. 1193—1205.
9. *Davidson J.* Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder // *J. Clin. Psychiatry.* 2001. V. 62, № 11. P. 46—50.
10. *Fricchione G.* Generalized anxiety disorder // *New Engl. J. Med.* 2004. V. 351 № 7. P. 675—682.
11. *Roerig J.* Diagnosis and management of generalized anxiety disorder // *J. Am. Pharm. Assoc.* 1999. V. 39, № 6. P. 811—821.
12. *Rouillon F.* Long term therapy of generalized anxiety disorder // *Eur. J. Psychiatry.* 2004. V. 19, № 2. P. 96—101.
13. *Sansone R., Hendricks C., Sellbom M., Reddington A.* Anxiety symptoms and healthcare utilization among a sample of outpatients in an internal medicine clinic // *Int. J. Psychiatry Med.* 2003. V. 33, № 2. P. 133—139.
14. *Semaan W., Hergueta T., Bloch J. et al.* Cross-sectional study of the prevalence of adjustment disorder with anxiety in general practice // *Encephale.* 2001. V. 27, № 3. P. 238—244.

Поступила в редакцию 08.09.2010 г.

Утверждена к печати 28.09.2010 г.

Сведения об авторах

А.В. Кайгородцев — аспирант кафедры фармакологии СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Кайгородцев Алексей Владимирович, тел. 8-952-806-2807; e-mail: kaigorodzev@sibmail.com