

- дромом. *Пародонтология*. 2011;(2):28-31. [Orekhova L. Yu., Kuchumova Ye. D., Varmasheva A. A. Periodontal status in patients with metabolic syndrome. *Parodontologiya. – Periodontology*. 2011;(2):28-31. (In Russ.)].
8. Петросян Г. Г., Сирак С. В., Романенко Р. Г., Тарабрина А. Г., Щетинин Е. В. Стресс-индуцированные нарушения структуры тканей пародонта в эксперименте на животных. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1):73-77. [Petrosyan G. G., Sirak S. V., Romanenko R. G., Tarabrina A. G., Shchetinin E. V. Stress-induced disruption of the structure of periodontal tissues in animal experiments. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus*. 2018;13(1):73-77. (In Russ.)]. <http://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13001>
9. Быкова Н. И., Одольский А. В., Григорян В. А. Защитные ферментативные системы организма при экспериментальном воспалении тканей пародонта. *Cathedra – кафедра. Стоматологическое образование*. 2017;58:28-32. [Bykova N. I., Odolskiy A. V., Grigoryan V. A. Protective enzymatic systems of the body in experimental inflammation of periodontal tissues. *Kafedra – kafedra. Stomatologicheskoye obrazovaniye. – Cafedra – Cafedra. Dental education*. 2017;58:28-32. (In Russ.)].
10. Bertoldi C., Venuta M., Guaraldi G. Are periodontal outcomes affected by personality patterns? A 18-month follow-up study. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2018;76(1):48-57. <http://doi.org/10.1080/00016357.2017.1382714>

Сведения об авторах:

Сирак Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой стоматологии; тел.: (8652)350551; e-mail: sergejsirak@yandex.ru

Петросян Григорий Григорьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии; тел.: (8652)352684; e-mail: ev.cliph@rambler.ru

Щетинин Евгений Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой; тел.: (8652)352684; e-mail: ev.cliph@rambler.ru

Романенко Роман Геннадьевич; ассистент кафедры стоматологии; тел.: (8652)350551; e-mail: sergejsirak@yandex.ru

Тарабрина Анна Геннадьевна, ассистент; тел.: (8652)350551; e-mail: sergejsirak@yandex.ru

Миролюбов Александр Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, научный сотрудник научно-исследовательского центра

© О. В. Каминская, А. В. Попов, 2018
УДК 599.323.4:616.7:615.015
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13061>
ISSN – 2073-8137

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВВЕДЕНИЯ ФЛУОКСЕТИНА, МЕЛАТОНИНА И ИХ КОМБИНАЦИИ НА ДИНАМИКУ СУТОЧНОГО РИТМА ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КРЫС

О. В. Каминская, А. В. Попов

Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

EFFECT OF CHRONIC ADMINISTRATION OF FLUOXETINE, MELATONIN AND THEIR COMBINATION ON THE TIMECOURSE OF THE CIRCADIAN RHYTHM OF MOTOR ACTIVITY IN RATS

Kaminskaya O. V., Popov A. V.

Stavropol State Medical University, Russia

Исследовано изолированное и сочетанное действие мелатонина (0,5 мг/кг) и флуоксетина (5 мг/кг) на динамику суточного ритма двигательной активности крыс. Хронический инъекционный стресс вызывал у крыс дезорганизацию циркадианного ритма подвижности с возрастанием его амплитуды, повышением нестабильности акрофазы и изменением спектральных характеристик. При одновременном введении мелатонин оптимизировал активность флуоксетина и препятствовал развитию десинхроноза. Предполагается перспективным применение комбинации веществ в клинических условиях.

Ключевые слова: мелатонин, флуоксетин, комбинированное применение

Single and complex effects of melatonin (0.5 mg/kg) and fluoxetine (5 mg/kg) on the dynamics of the circadian rhythm of locomotor activity of rats were studied. Chronic injecting stress caused disruption of circadian rhythm of mobility with its amplitude, increase of acrophase instability and change of spectral characteristics. Melatonin in combination with fluoxetine better than single antidepressant administration prevented rhythm disruption. It was assumed that application of the above combination of substances in clinical practice is promising.

Keywords: melatonin, fluoxetine, combined use

Для цитирования: Каминская О. В., Попов А. В. ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВВЕДЕНИЯ ФЛУОКСЕТИНА, МЕЛАТОНИНА И ИХ КОМБИНАЦИИ НА ДИНАМИКУ СУТОЧНОГО РИТМА ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КРЫС. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(2):399-402. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13061>

For citation: Kaminskaya O. V., Popov A. V. EFFECT OF CHRONIC ADMINISTRATION OF FLUOXETINE, MELATONIN AND THEIR COMBINATION ON THE TIMECOURSE OF THE CIRCADIAN RHYTHM OF MOTOR ACTIVITY IN RATS. *Medical News of North Caucasus*. 2018;13(2):399-402. (In Russ.). DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13061>

ИХП – индивидуальный хронобиологический показатель

Важной составной частью депрессии является хронобиологический дефект, обусловленный фазовым рассогласованием между собой циркадианных ритмов [4]. У эпифизарного гормона мелатонина обнаружена собственная ритмостабилизирующая активность и показана универсальная способность модифицировать фармакологическую активность психотропных средств, минимизируя их побочные эффекты [5]. В связи с этим представляется интересным исследовать влияние сочетанного применения мелатонина и антидепрессанта флуоксетина в субтерапевтических дозах на перестройку ритма циркадианной локомоции крыс.

Материал и методы. Опыты выполнены на 50 белых беспородных крысах-самцах массой 180–240 г. Для регистрации циркадианной (суточной) активности животных помещали в изолированные подвижные боксы с автоматической подачей пищи и воды. Это позволяло на протяжении длительного времени производить компьютерную оценку локомоторной активности крыс. После 3-дневной адаптации их к условиям бокса в дальнейшем непрерывно (на протяжении 6 суток) количественно учитывали число переходов по клетке. Животных содержали при фиксированном световом режиме (свет-темнота 12:12 с включением освещения в 8.00 и выключением в 20.00) и максимально стандартизированной окружающей температуре. Предварительно всех животных поделили на 5 групп (по 10 особей): интактные, получавшие инъекции физиологического раствора (контрольная серия), флуоксетина (5 мг/кг), мелатонина (0,5 мг/кг массы тела) в виде препарата «Мелаксен» (фирмы Юнифарм, США), а также их комбинацию. Все вещества применялись ежедневно, в течение 10 суток, внутривенно, в эквивалентных объемах жидкости. Оценку циркадианной локомоции производили методом косинор-анализа, позволявшим учитывать амплитуду и акрофазу ритма, спектральный анализ использовали для определения мощности колебательного процесса и его частотных составляющих. Кроме того, на протяжении всего срока регистрации рассчитывали общую двигательную активность животных и отдельно число совершаемых движений за световой и темновой периоды. Для оценки степени адекватности (оптимальности) циркадианного ритма локомоции вычисляли индивидуальный хронобиологический показатель (ИХП). Он строится на учёте всех основных параметров околосуточной подвижности животных (двигательной активности, акрофазы, спектральных характеристик). Смысл расчёта состоит в следующем. Исходно у большой популяции интактных животных для каждого изучаемого параметра находили среднегрупповую величину (M), ошибку средней ($M \pm m$) и среднее квадратичное отклонение ($M \pm \text{СКО}$), после чего показатели у каждой особи опытной серии сравнивали с исходными контрольными данными. Если они находились в пределах ошибки средней, выделялась зона нормы (0 баллов), если в пределах $M \pm \text{СКО}$, то это рас-

сматривали как умеренное отклонение в 1 балл, а когда выходили за эти рамки, то фиксировали выраженное отклонение от условной нормы (+2 балла). По сумме баллов (абсолютных значений, без учёта знака) для каждой крысы отдельно определяли величину ИХП, которые затем суммировались по группе в целом [4]. Полученные результаты оценивали статистически посредством пакета программ «Bio-stat» с использованием t -критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. У интактных крыс рисунк первичных хронограмм околосуточной подвижности отличался заметной индивидуальной вариативностью. Тем не менее в целом он имел типичный для ночных животных вид с максимумом подвижности в тёмное время суток. Подтверждением тому служил и паттерн сглаженных суммарных хронограмм. При этом можно было отметить, что в первые 2–3 дня циркадианный ритм локомоции носил менее организованный характер, постепенно стабилизируясь в последующем, с некоторым понижением амплитуды. Кривая ритма чаще имела две акрофазы в форме усиления подвижности в начале и в конце темнового периода, усреднённая же акрофаза приходилась на 01 ч 18 мин. По данным спектрального анализа, в структуре нормального ритма были представлены все гармоники при явном преобладании волн в самом высоко- (2–4) и низкочастотном (25–50) диапазонах спектрограммы.

Повторное введение физиологического раствора контрольной группе животных, которое можно рассматривать как стрессующую процедуру, сопровождалось реорганизацией хронограмм циркадианной локомоции. По сравнению с интактными животными происходило некоторое усиление общей двигательной активности с постепенным увеличением амплитуды ритма, которое было особенно заметным на последних днях регистрации (табл.). Акрофаза подвижности смещалась на более ранние часы, зато её лабильность в виде показателя миграции акрофазы (m) возрастала статистически достоверно. Точно так же значимым оказывалось повышение мощности колебательного процесса с ростом числа волн в диапазоне от 2–4 до 14–25 ч. В результате у стрессированных животных ИХП всегда оказывался выше (табл.).

Флуоксетин. Антидепрессант флуоксетин в исследованной дозе (5 мг/кг) при сравнении с контрольной группой ограничивал спонтанную двигательную активность животных, смещал акрофазу ритма на более ранние ночные часы, незначительно увеличивал её миграцию (m). По данным спектрального анализа, использование флуоксетина препятствовало развитию на фоне инъекционной процедуры дезорганизации ритма, что можно расценивать как специфическую хронотропную активность.

В частности, после введения флуоксетина отсутствовали присущие инъекциям резкое увеличение общей мощности колебательного процесса. А в структуре спектра препарат снижал мощность ультрадианных (14–25 ч) и короткопериодных (2–4 ч) волн. Такое вмешательство в структуру циркадианного ритма ограничивало профиль хронотропной актив-

ности флуоксетина, и ИХП оказывался ниже, чем при контрольных инъекциях физиологического раствора. Указанные сдвиги, приближаясь к нормальному уров-

ню, однако ни по одному из исследованных параметров статистически достоверно не отличались от результатов первой серии опытов (табл.).

Таблица

Влияние инъекционного стресса, флуоксетина, мелатонина и их комбинации на основные параметры ритма циркадианной локомоции крыс

Группа	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Интakтные крысы	631,9± 40,10	3,8± 0,25	1,3± 0,17	1,1± 0,07	38,0± 4,26	10,1± 1,20	1,8± 0,35	5,6± 0,98	12,8± 1,53	4,5± 0,55
Физиологический раствор	773,8± 97,54	4,9 ⁺⁺⁺ ± 0,75	1,2± 0,39	1,8 ⁺⁺⁺ ± 0,29	86,4± 25,02	21,5± 5,03	4,7 ⁺⁺⁺ ± 1,47	11,5 ⁺⁺⁺ ± 4,39	32,8 ⁺ ± 11,25	7,6 ⁺⁺⁺ ± 1,50
Флуоксетин	571,6± 79,20	3,4± 0,47	1,1± 0,38	1,5± 0,31	36,0± 8,17	8,5± 2,12	2,1 [±] 1,60	5,7 [±] 3,01	13,0± 2,85	6,7± 1,49
Мелатонин	577,5± 42,51	3,8± 0,34	1,3± 0,24	1,0 ^{**} ± 0,13	31,1± 4,35	8,2 ^{**} ± 1,48	1,3 ^{**} ± 0,19	2,8 ^{**} ± 0,39	12,9 [*] ± 1,71	4,6 ^{**} ± 0,59
Флуоксетин совместно с мелатонином	671,9± 68,86	4,0± 0,41	2,0± 0,31	0,6 ^{**x} ± 0,18	32,4± 7,12	7,7 ^{**} ± 1,79	1,6 ^{**} ± 0,45	3,3 ^{**} ± 0,9	3,5 ^{**x} ± 1,55	3,0 ^{**} ± 0,94

Примечание: цифры – средние значения (M±m); 1 – двигательная активность, 2 – амплитуда ритма, 3 – положение акрофазы, 4 – миграция акрофазы, 5 – общая мощность колебаний; мощность волн: 6 – (25–50 ч), 7 – (14–25 ч) 8 – (8–12 ч), 9 – (2–4 ч), 10 – ИХП. +, ++, +++ – показатели достоверности при сравнении с интактными животными для p соответственно <0,05, <0,01 и <0,001; ** – достоверный сдвиг (для p<0,01) при сравнении фармакологического эффекта с реакцией на физиологический раствор; x – достоверные изменения при сравнении с фармакологическим эффектом мелатонина (для p<0,05).

Мелатонин. Мелатонин не нарушал динамики суточного ритма двигательной активности крыс. При сравнении направленности полученных сдвигов с инъекционным стрессом можно было констатировать в большинстве случаев разнонаправленность таких изменений. В частности, снижалось общее число переходов по клетке. Своеобразно перестраивалась активность на протяжении суток. Она имела тенденцию к ограничению днем и постепенному усилению ночью.

В целом можно констатировать, что за счет своих хронотропных свойств эпифизарный гормон предупреждал стрессорную перестройку циркадианной ритмики. В сравнении с дезорганизующим ритм эффектом контрольных инъекций физиологического раствора гормон явно стабилизировал положение его акрофазы, значимо ограничивая миграцию последней (табл.). В этих условиях наблюдалась синхронизация колебательного процесса. Величина ИХП была достоверно ниже, чем в случае инъекционного стресса (4,6 против 7,6 при введении физиологического раствора).

Флуоксетин в сочетании с мелатонином. Комбинация исследуемых веществ напоминала действие мелатонина, т. е., подобно гормону, предупреждала стрессорную перестройку циркадианной ритмики (табл.). Однако обнаружились и определённые различия между типами вмешательств. В конечном счёте это сводилось к тому, что мелатонин в комбинации с антидепрессантом оказывал более чёткое, оптимизирующее действие на волновые характеристики ритма. В частности, основные показатели (двигательная активность, амплитуда колебаний, акрофаза ритма, ее миграция) приближались к значениям интактной группы (табл.).

В сравнении с дезорганизующим ритм эффектом контрольных инъекций комбинация веществ стабилизировала положение его акрофазы, значимо ограничивая миграцию последней. Особенно интересным представляется еще один факт – оптимизирующее влияние комбинации веществ на волновые характеристики суточного ритма. Уменьшение мощности спектрограммы совпадало с понижением мощности высокочастотной (2–4 ч) составляющей, и такой сдвиг оказался значимым при сравнении с

эффектом мелатонина (табл.), волны данного периода являются своеобразными маркерами развития десинхроноза. Ограничение мощности короткопериодных осцилляций – свидетельство стабилизации ритма. Вполне логично на таком фоне и самое низкое значение ИХП.

Заключение. Результаты проведённого исследования указывают на то, что мелатонин в низкой дозе способен оптимизировать хронотропный эффект флуоксетина, предупреждая развитие стрессорной дизритмии. По-видимому, тесно взаимосвязанное антидепрессивное и ритмстабилизирующее действие веществ не только имеет причинно-следственную обусловленность, но и базируется на едином нейрофизиологическом фундаменте. В основе того и другого эффектов могут лежать сходные нейрохимические и нейрофизиологические механизмы [1].

В частности, как флуоксетин, так и мелатонин способны влиять на одни и те же мозговые структуры, в равной степени заинтересованные в организации эмоционального поведения и биологических ритмов. К ним принадлежат эмоциогенные лимбические образования (ядра амигдалы, перегородки, гипоталамуса, гиппокамп и др.) и ритморганизующие центры, подобные пейсмекеру циркадианного периодизма супрахиазматическим ядрам гипоталамуса [3].

Стрессорная дизритмия с хронобиологических позиций представляется сложным, интегративным феноменом, зависящим от вовлечения разных ритмогенных механизмов мозга, притом в результате диаметрально противоположных сдвигов в их функциональном состоянии [1].

При нормальной деятельности мозга, как очевидно, наблюдается определённое равновесие в работе запускающих и ограничивающих стресс механизмов, своего рода функциональные «качели» [5]. Подбором адекватных дозировок отдельных элементов использованной комбинации представляется вероятным минимизировать разбалансировку для поддержания равновесия. В частности, по-видимому, в силу универсальных ритмстабилизирующих, анксиолитических, адаптогенных, ноотропных и антиоксидантных свойств мелатонина с его помощью оказалось возможным усилить хронотропную составляющую фармакологического эффекта флуоксетина.

Литература/References

1. Арушанян Э. Б. Уникальный мелатонин. Ставрополь, 2006. [Arushanian E. B. Unikalnii melatonin. Stavropol, 2006. (In Russ.)].
2. Арушанян Э. Б. Ограничение окислительного стресса как основная причина универсальных защитных свойств мелатонина. *Эксперим. и клинич. фармакология*. 2012;75(5):44-49. [Arushanian E. B. Ogranichenie oksislitel'nogo stressa kak osnovnaya prichina universalnih zashitnih svoistv melatonina. *Experimentalnaya i klinicheskaya farmacologiya*. – *Exp. and Clin. Pharmacol.* 2012;75(5):44-49. (In Russ.)].
3. Арушанян Э. Б., Батуринов В. А. Хронофармакология антидепрессантов. *Фармакология и токсикология*. 1990;1(3-4):158-166. [Arushanian E. B., Baturin V. A. Hronofarmakologiya antidepressantov. *Pharmacologiya and toksikologiya*. – *Pharmacology and toxicology*. 1990;1(3-4):158-166. (In Russ.)].
4. Арушанян Э. Б., Попов А. В. В низкой дозе мелатонин усиливает психотропную и хронотропную активность тофизопама у крыс. *Эксперим. и клинич. фармакология*. 2013;76(4):15-17. [Arushanian E. B., Popov A. V. V nizkoi doze melatonin usilivaet psihotropnuu i hronotropnuu aktivnost tofizopama u kris. *Experimentalnaya i klinicheskaya farmacologiya*. – *Exp. and Clin. Pharmacol.* 2013;76(4):15-17. (In Russ.)].
5. Батуринов В. А., Арушанян Э. Б. Особенности синхронизирующего действия мелатонина на динамику циркадианной подвижности крыс. *Журн. высш. нервн. деятельности им. И. П. Павлова*. 1991;41(4):822-827. [Baturin V. A., Arushanian E. B. Osobennosti sinhroniziruyushchego deistvia melatonina na dinamiku cirkodiantnoi podvignosti kris. *Zhurnal visshei nervnoi deyatelnosti im. I. P. Pavlova*. – *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I. P. Pavlova*. 1991;41(4):822-827. (In Russ.)].

Сведения об авторах:

Каминская Ольга Владимировна, ассистент, заочный аспирант кафедры фармакологии; тел.: (8652)354881; e-mail: kaminskaya.olga2014@yandex.ru

Попов Алексей Викторович, доктор медицинских наук, профессор; тел.: (8652)354881

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616-003.215:616.718.19-08

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13062>

ISSN – 2073-8137

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТИОЛОВОГО МЕТАБОЛИЗМА ПЛАЗМЫ КРОВИ БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АНТИОКСИДАНТНОЙ КОРРЕКЦИИ

И. М. Быков, К. А. Попов, И. А. Егорова, А. П. Сторожук

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

ASSESSMENT OF INDICATORS OF THE THIOL METABOLISM OF BLOOD PLASMA OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY DISEASES OF THE SMALL PELVIS ORGANS AT ANTIOXIDANT CORRECTION

Bykov I. M., Popov K. A., Egorova I. A., Storozhuk A. P.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

В исследовании показаны возможности повышения информативности определения содержания тиоловых групп больных воспалительными заболеваниями органов малого таза. Для этого в плазме крови определяли с помощью реактива Элмана содержание легкодоступных и труднодоступных тиоловых групп с последующим расчетом их соотношения. Лабораторные исследования проводили с intactным биологическим материалом или после действия на него пероксида водорода в тест-системе *in vitro*. Исследование содержания и соотношения разных фракций тиоловых групп показало увеличение доли фракции легкодоступных SH-групп при развитии патологического процесса. У больных разных групп было зафиксировано увеличение количества окисляемых пероксидом водорода тиоловых групп, что косвенно свидетельствует о сниженной антиоксидантной активности. Анализ эффективности проводимой терапии у больных хроническим эндометритом с двусторонним сальпингоофоритом показал наибольшую эффективность введения тиосульфата натрия, витаминов А и Е в дополнение к стандартной терапии.

Ключевые слова: тиоловые группы, тиолсодержащие белки, реактив Элмана, антиоксиданты

The study has demonstrated the possibility of increasing the informative value of the determination of the thiol group content in patients with inflammatory diseases of the small pelvis organs. The content of easily accessible and inaccessible thiol groups was determined in blood plasma with the aid of the Ellman reagent with the subsequent calculation of their ratio. The experiment has been performed with intact biological material or after exposure to hydrogen peroxide in the *in vitro* test system. The investigation of the content and ratio of different fractions of thiol groups showed an increase of the fraction of easily accessible SH-groups. In patients of different groups an increased amount of thiol groups oxidized by peroxide was recorded, which indirectly indicates a decreased antioxidant activity. Analysis of the therapy effectiveness in patients with chronic endometritis with bilateral salpingo-oophoritis showed the greatest efficacy of sodium thiosulfate, vitamins A and E in addition to standard therapy.

Keywords: thiol groups, thiol-containing proteins, Ellman's reagent, antioxidants