© Коллектив авторов, 2019

УДК 616-092.9:615.015.35:615.099.036.11

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14004>

ISSN – 2073-8137

ВЛИЯНИЕ ОПЫТНОГО ОБРАЗЦА ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО СЕДАТИВНОГО ГЕЛЯ НА ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

И. А. Базиков, А. Н. Мальцев, Э. В. Бейер, О. И. Боев, О. И. Седых

Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

THE EFFECT OF THE EXPERIMENTAL SAMPLE OF TRANSDERMAL SEDATIVE GEL ON THE PSYCHOPHYSIOLOGICAL STATE OF EXPERIMENTAL ANIMALS

Bazikov I. A., Maltsev A. N., Beyer E. V., Boyev O. I., Sedykh O. I.

Stavropol State Medical University, Russia

Изучалось влияние трансдермального седативного геля на психофизиологическое состояние экспериментальных животных. На моделях «открытое поле», «условная реакция пассивного избегания», «приподнятый крестообразный лабиринт», «экстраполяционное избегание», «принудительное плавание» выявлены седативный и антистрессорный эффекты трансдермального геля с ярко выраженной стимуляцией двигательной активности.

Ключевые слова: ниосомы, седативный гель, растительные экстракты

The effect of transdermal sedative gel on the psycho-physiological state of experimental animals was studied. On the models «open field», «conditional reaction of passive avoidance», «elevated plus-maze», «extrapolation disposal», «forced swimming» revealed sedative and anti-stress effects of a transdermal gel with a pronounced effect on locomotor activity.

Keywords: niosomes, sedative gel, plant extracts

Для цитирования: Базиков И. А., Мальцев А. Н., Бейер Э. В., Боев О. И., Седых О. И. ВЛИЯНИЕ ОПЫТНОГО ОБРАЗЦА ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО СЕДАТИВНОГО ГЕЛЯ НА ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(1.2):156-158.

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14004>

For citation: Bazikov I. A., Maltsev A. N., Beyer E. V., Boyev O. I., Sedykh O. I. THE EFFECT OF THE EXPERIMENTAL SAMPLE OF TRANSDERMAL SEDATIVE GEL ON THE PSYCHOPHYSIOLOGICAL STATE OF EXPERIMENTAL ANIMALS. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(1.2):156-158. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14004> (In Russ.)

Многие лекарственные растения обладают сильным воздействием на человека, некоторые из них равны по своим фармакологическим эффектам аналогам, их фармакологические эффекты объясняются комплексным воздействием различных веществ, входящих в фитодобавки и другие лекарственные формы [1].

В настоящее время все чаще используются лекарственные формы, в состав которых входят компоненты из нескольких растений. В основе фармакологического действия экстракта листьев гинкго билоба лежит его способность угнетать процессы свободно-радикального окисления, важного элемента повреждения тканей при ишемии и гипоксии. Благодаря антиоксидантным свойствам препараты гинкго билоба влияют на образование вазоактивных медиаторов и медиаторов воспаления, улучшая кровообращение и оказывая противовоспалительное действие [2]. Известно комплексное влияние экстрактов пустырника и зверобоя на ткани с высокой терапевтической эффективностью при широком спектре патологических состояний нервной системы [1]. Однако низкая липо-

фильность флавоноловых гликозидов снижает способность проходить через гематоэнцефалический барьер при традиционных способах приема. Для нивелирования этой проблемы нами была разработана методика инкапсулирования фитоэкстрактов в кремнийорганические биodeградируемые везикулы-ниосомы [3].

Целью данного исследования явилось изучение влияния опытного образца препарата с нанокапсулированными в кремнийорганических биodeградируемых везикулах-ниосомах экстрактами пустырника, зверобоя и гинкго билоба на психофизиологическое состояние экспериментальных животных.

Материал и методы. Опытный образец трансдермального геля седативного действия наносили на выбритую поверхность кожи экспериментальных животных в области шеи в непосредственной близости прохождения сонной артерии в дозе 100 мкл на 1 см². Общая площадь поверхности кожи для трансдермального переноса активных компонентов геля в эксперименте составляла 6 см². Аналогично применялся и служивший в качестве контроля 20 % спир-

товой раствор настойки пустырника. Оба препарата по эффективности влияния на психоэмоциональное состояние сравнивались с физиологическим раствором, применявшимся в тех же режимах и дозах введения.

Локомоторную, ориентировочную и эмоциональную активность регистрировали в тестах «открытое поле», «условная реакция пассивного избегания», «приподнятый крестообразный лабиринт», «экстраполяционное избавление», «принудительное плавание».

Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 for Windows с предварительной проверкой выборок на нормальность распределения. Применяли критерий Крускала – Уоллиса. Все расчеты велись по общепринятым формулам [4]. Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – выборочное среднее, σ – стандартное отклонение от среднего. Различия считались статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Оценка эмоциональной и двигательной активности в тесте «открытое поле» показала эффективность назначенных комбинаций. После непродолжительной адаптации контрольные животные обычно пересекали от 18 до 26 периферических сегментов и практически не заходили в центральные. Они также совершали от 12 до 17 вертикальных стоек. Введение физиологического раствора существенно не влияло на психоэмоциональное состояние крыс, несмотря на стрессорный характер самой процедуры инъекции.

Показатель «горизонтальная двигательная активность» для животных, получавших седативный гель, составил $37,1 \pm 0,3$. В группе животных, получавших настойку пустырника, данный показатель составил $32,5 \pm 0,3$, в то время как в контрольной группе и в группе интактных животных он составил $22,0 \pm 0,5$ и $28,7 \pm 0,3$ соответственно (табл.). Таким образом, введение животным седативного геля и настойки пустырника достоверно ($p < 0,05$) увеличивает показатель «горизонтальная двигательная активность».

Таблица

Показатели поведения крыс в тесте «открытое поле» ($M \pm \sigma$)

Группы животных	Горизонтальная активность	Вертикальная активность	Умывания (груминг)	Дефекации
Интактные	$22,0 \pm 0,5$	$14,0 \pm 1,5$	$13,4 \pm 0,8$	$6,8 \pm 0,6$
Физ. раствор (контроль)	$28,7 \pm 0,3$	$13,5 \pm 1,2$	$12,2 \pm 0,6$	$8,4 \pm 0,3$
Настойка пустырника	$32,5 \pm 0,3^*$	$12,7 \pm 1,7^*$	$25,3 \pm 1,1^*$	$5,8 \pm 1,1$
Трансдермальный гель	$37,1 \pm 0,3^{* \#}$	$9,6 \pm 1,8^*$	$26,5 \pm 0,9^*$	$3,5 \pm 1,6^*$

* – $p < 0,05$ – по сравнению с контрольной группой (физ. р-р).

– $p < 0,05$ – по сравнению с группой, получавшей раствор настойки пустырника.

По показателю «вертикальная двигательная активность» наблюдается снижение в группах, получавших седативный гель – до $9,6 \pm 1,8$ ($p < 0,05$) и настойку пустырника – до $12,7 \pm 1,7$ ($p < 0,05$), по сравнению с контролем, где данный показатель составил $13,5 \pm 1,2$, и группой интактных животных. В данной группе данный показатель составил $14,0 \pm 1,5$ (табл.).

Введение трансдермального седативного геля заметно увеличивало подвижность крыс, приводило к достоверному росту числа пересеченных периферических сегментов. Чаще совершались вертикальные стойки, отражая рост исследовательской активности. Крысы, получившие настойку пустырника, быстрее перемещались по периферии открытого поля, пересекая большее число сегментов, чем интактные и контрольные животные.

Седативное и антистрессорное действие оценивали по грумингу (число умываний) и числу дефекаций. На фоне приема седативного геля данные показатели составили $26,5 \pm 0,9$ и $3,5 \pm 1,6$ соответственно ($p < 0,05$). В группе, получавшей препарат сравнения (настойку пустырника), груминг также достоверно увеличивался до $25,3 \pm 1,1$ (табл.).

В тесте «крестообразный лабиринт» крысы контрольной группы большую часть времени тестирования проводили в закрытых отделах лабиринта. В центр устройства и открытые рукава они заходили редко и крайне неохотно, а находились там недолго. Исследовательская активность, измеряемая вертикальными стойками или свешиваниями, выявлена лишь у 50 % животных.

После однократного нанесения испытуемого седативного геля несколько возросла длительность пребывания крыс в открытых рукавах лабиринта и число вертикальных стоек. Длительное использование седативного геля заметно повышало исследова-

тельную активность животных. Статистически достоверно увеличивалось время пребывания крыс в открытых рукавах лабиринта и его центральной части. Количество вертикальных стоек также возрастало, но этот сдвиг не носил статистически значимого характера. Согласно полученным данным, седативный гель после повторного введения оказывает анксиолитическое действие, судя по результатам тестирования крыс в «открытом поле» и «крестообразном лабиринте».

Плавательное поведение интактных крыс обнаруживало заметные индивидуальные колебания. У одних особей доминировало активное плавание, у других – неподвижность, а у части животных все основные состояния плавания были представлены примерно равными временными интервалами. Однако в целом в ритмической структуре поведения преобладали циклы малой и средней продолжительности при умеренных величинах индекса депрессивности [5].

Однократное нанесение трансдермального седативного геля не оказало влияния на плавательное поведение животных и его ритмическую структуру, а хроническое применение трансдермального геля повышало плавательную активность крыс. Возрастанию общего времени активного плавания сопутствовало ограничение доли пассивного плавания и иммобилизации. Одновременно перестраивалась ритмическая структура поведения с преимущественным увеличением количества более продолжительных периодов активности. В итоге процентное соотношение между основными гармониками ритма также смещалось в пользу длительных эпизодов. В результате описанных изменений статистически достоверно снижался ритмологический показатель депрессивности ($p < 0,05$).

При использовании теста «экстраполяционное извлечение» оказалось, что при повторном помещении животных в экспериментальную установку наблюдается некоторое уменьшение латентных периодов начала аверсивных реакций и подныривания без изменения общего количества прыжков. В контрольной группе, а также после однократного нанесения трансдермального седативного геля каких-либо изменений в поведении животных не обнаружено.

На фоне повторного использования седативного геля поведение животных выглядело более рациональным. Попадая в цилиндр, они короткое время оценивали ситуацию и после нескольких прыжков покидали экспериментальную установку. В результате латентный период подныривая достоверно сокращался.

Как свидетельствуют полученные результаты при использовании теста «условная реакция пассивного избегания», крысы контрольной группы заходили в темный отсек в среднем через 30 секунд. Однократное использование седативного геля не сколько увеличивало латентный период перехода, но этот сдвиг не носил статистически значимого характера. Более выраженное действие отмечено после хронического применения трансдермального седативного геля – латентный период перехода возрастал более чем на 50 % ($p < 0,05$). Тест экстраполяционного извлечения и оценка выработки условной реакции пассивного избегания свидетельствовали о том, что повторное использование трансдермального геля способствует улучшению памяти экспериментальных животных.

Заключение. Разработанный ниосомальный седативный гель с фитоэкстрактами гинкго билоба, пустырника и зверобоя обеспечивал выраженное

психотропное и церебропротекторное действие, что может свидетельствовать о высоком уровне прохождения фенольных соединений через кожу в кровеносное русло и далее через гематоэнцефалический барьер. Опытный образец трансдермального седативного геля по своей эффективности превосходил применяемые для этих целей аналоги. Применение ниосомального седативного геля позволило снизить расход растительных лекарственных компонентов, снижая себестоимость препарата и нежелательные эффекты длительного применения спиртовых экстрактов. При длительном использовании (10 дней) ниосомальный седативный гель оказывает анксиолитическое действие и улучшает память экспериментальных животных. При этом получены экспериментальные данные об антистрессорном воздействии на организм животных с ярко выраженным поисковым эффектом.

Информированное согласие: Исследование проведено в соответствии с Международными рекомендациями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985), а также национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р-53434–2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», правилами GLP. При проведении экспериментов соблюдались принципы гуманности, изложенные в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Арушанян Э. Б., Бейер Э. В. Адаптогены растительного происхождения. Ставрополь; 2017. [Arushanyan E. B., Beyer E. V. Adaptogeny rastitel'nogo proiskhozhdeniya. Stavropol; 2017. (In Russ.)].
2. Арушанян Э. Б., Бейер Э. В. Ноотропные свойства препаратов Гинкго Билоба. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2008;71(4):57-63. [Arushanyan E. B., Beyer E. V. Nootropnyye svoystva preparatov Ginkgo Biloba. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. – *Experimental and clinical pharmacology*. 2008;71(4):57-63. (In Russ.)].
3. Базиков И. А., Боев И. В. Трансдермальный седативный фармацевтический гель для лечения психоэмоциональных расстройств. Патент на изобретение RUS 2560668 от 22.07.2015. [Bazikov I. A., Boev I. V. Patent RUS 2560668 et 22.07.2015. (In Russ.)].
4. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Ленинград: Медицина; 1978. [Gubler E. V. Vychislitelnye metody analiza i raspoznavaniya patologicheskikh prosessov. Leningrad; 1978. (In Russ.)].
5. Батурин В. А., Манжикова Г. И., Щетинин Е. В., Арушанян Э. Б. Ритмическая организация принудительного плавания и ее связь с особенностями поведения крыс. *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*. 1988;38(2):293-297. [Baturin V. A., Manzhikova G. I., Shchetinin E. V., Arushanyan E. B. Ritmicheskaya organizatsiya prinuditelnogo plavaniya i yeye svyaz s osobennostyami povedeniya krys. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I. P. Pavlova*. 1988;38(2):293-297. (In Russ.)].

Сведения об авторах:

Базиков Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии; тел.: 88652352475; e-mail: bazikov@list.ru

Мальцев Александр Николаевич, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией биотехнологии биологически активных веществ; тел.: 88652352475; e-mail: maltsev7@rambler.ru

Бейер Эдуард Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии; тел.: 88652 354881; e-mail: karokris@mail.ru

Боев Олег Игоревич, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой психиатрии; тел.: 88652560490

Седых Ольга Ивановна, младший научный сотрудник лаборатории биотехнологии биологически активных веществ; тел.: 89614515577; e-mail: sedih.olya7@yandex.ru