

УДК 615.014.672

**ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ФИТОИЗВЛЕЧЕНИЯ И МИКРОКАПСУЛ  
НА ОРИЕНТИРОВОЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЕ И ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ  
ПОВЕДЕНИЕ КРЫС В ТЕСТЕ «ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ»**

**INFLUENCE OF COMPLEX PHYTOEXTRACTION AND MICROCAPSULES ON  
APPROXIMATE AND RESEARCH AND EMOTIONAL BEHAVIOR OF RATS IN THE  
«OPEN FIELD» TEST**

**В.Э. Ким, Э.Ф. Степанова  
V.E. Kim, E.F. Stepanova**

*Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО «ВолгГМУ» Минздрава России  
Россия, 357500, г. Пятигорск, проспект Калинина, 11*

*Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – branch of the SGEI HPT VolgSMU of Ministry of Health of Russia  
Russia, 357532, Pyatigorsk, Kalinin Av., 11*

*E-mail: vl\_kim@bk.ru*

*Ключевые слова:* фармакология, седативный эффект, фитопрепарат, микрокапсулы, корни племника байкальского, трава пустырника, корневища с корнями синюхи голубой.

*Key words:* pharmacology, sedation, herbal drug, the microcapsules, Baikal skullcap, Jacob's ladder, Motherwort.

*Аннотация.* В статье приведены экспериментальные данные по доказательству фармакологической активности композитного фитопрепарата седативного действия, представляющего собой пролонгированные капсулы с микрокапсулами на основе лекарственного растительного сырья отечественного происхождения. Изучение поведения лабораторных животных крыс-самцов линии Wistar массой 200–250 г. по методике «открытого поля» показало наличие седативного эффекта исследуемого фитопрепарата по отношению к группе контроля, а также по отношению к препарату сравнения таблеткам сухого экстракта пустырника. Достоверность различий определяли с помощью программы Statgraphics.

*Resume.* The article presents experimental data on evidence of pharmacological activity of composite herbal sedative action, presented as prolonged capsules with microcapsules on the basis of medicinal vegetative raw materials of domestic origin. The study of the behavior of laboratory animals male rats of Wistar weighing 200 to 250 g by the method of «open field» showed the sedative effect of the investigated drug in relation to the control group, as well as in relation to the comparison drug tablets dry extract of motherwort. The significance of differences was determined using the program Statgraphics.

## **Введение**

В настоящее время исследования в области разработки лекарственных средств, в особенности растительного происхождения, по-прежнему актуальны. По данным Всемирной организации здравоохранения патологии центральной нервной системы связаны прежде всего с бессонницей, стрессами и нарушением общего ритма жизни.

В последнее время актуальность использования фитопрепаратов резко возросла, что связано прежде всего с ростом токсико-аллергических заболеваний при применении синтетических лекарственных средств, а также с тем, что потенциал использования растений и их фармакотерапевтический диапазон намного выше. Большинство растений менее ксеногенны по сравнению с синтетическими веществами и не оказывают на организм выраженного побочного действия при длительном применении, так как более мягко включаются в метаболические процессы животных клеток и по своему биологическому эффекту приближаются к действию естественных метаболитов, участвующих в процессах внутреннего обмена. Поэтому при применении лекарственных и космецевтических средств, содержащих извлечения из лекарственного растительного сырья, достигаемый эффект от их использования зачастую не отягощен нежелательными побочными эффектами, что и определяет в том числе их широкое использование [Андреева и др., 2011].

Седативные средства используются для лечения нервных болезней и невротических состояний. По сравнению с современными транквилизаторами, особенно бензодиазепинами, седативные средства оказывают менее выраженный успокоительный и антифобический эффект. Препараты этой группы могут оказывать регулирующее влияние на ЦНС, усиливая процесс торможения или понижая процесс возбуждения. Как правило, они усиливают действие снотворных, анальгетиков и других нейротропных успокаивающих средств. К седативным средствам относятся вещества различной природы, в том числе и препараты растительного происхождения [Севастьянова, 2006].

### Цель

Нами был разработан комбинированный фитопрепарат седативного действия – пролонгированные капсулы с микрокапсулами на основе отечественного лекарственного растительного сырья: корни шлемника байкальского, трава пустырника, корневища с корнями синюхи голубой. Заключительным этапом наших исследований стала фармакологическая оценка разработанного препарата с использованием теста «открытое поле» [Ким, Степанова, 2015]. Известно, что в основе психо-эмоциональной реакции на стресс лежит эмоционально-негативное состояние, страх и тревога. Характер и сила эмоционально-стрессовой реакции является наследственно контролируемой.

Поведение животных в условиях «открытого поля» определяет эмоциональное состояние, возникающее у крыс при попадании в незнакомую ситуацию [Прагина и др. 1992].

При этом горизонтальная и вертикальная двигательная активность может быть показателем общей возбудимости. Реакция груминга в эмоциогенных ситуациях является смешанной реакцией, отражающей наличие эмоциогенного напряжения [Хабриев, 2005].

### Материалы и методы исследования

Исследование было выполнено на самцах крыс линии Wistar массой 200.0–250.0 г. Животные были получены из лабораторного вивария и содержались в стандартных условиях (температура окружающего воздуха  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , синхронизированная смена светового периода «день» с 8:00 по 20:00, «ночь» с 20:00 по 8:00) в индивидуальных клетках. Животные получали стандартный корм ПК-121-2 (ООО «ИНФОРМКОРМ») и питье в стандартных питьевых бутылочках *ad libitum*.

Животные были подвергнуты двухнедельному карантину, в течение которого проводили внешний осмотр, включающий: двигательную активность, темперамент, конституцию, состояние шерсти, глаз, ушей, носа, конечностей. Наблюдали также за потреблением пищи и воды.

### Результаты и их обсуждение

Расчет суточной дозы для исследования седативной активности производился методом эквивалентного межвидового переноса доз по площади тела с использованием коэффициентов пересчета по Freireichatal., 1966.

Расчет дозы:

Микрокапсулы рекомендованы в дозе 2 г раз в сутки на ночь, что соответствует 2 капсулам. Коэффициент пересчета для взрослого человека с массой тела 70 кг равен 39. Для крысы с массой тела 200.0–250.0 г – 5.9.

Для обеспечения более комфортного введения рассчитанного количества микрокапсул провели разведение 1:10.

Экспериментальная группа с капсулами отсутствовала ввиду технической сложности.

Таблица 1  
Table. 1

#### Экспериментальные группы Experimental groups

№ группы	Число животных	Название группы
1	7	Контроль (0.9 % раствор натрия хлорида)
2	7	Препарат сравнения (таблетки с экстрактом пустырника)
3	7	Спирто-водное извлечение из корней шлемника байкальского, травы пустырника, корней с корневищами синюхи голубой
4	7	Раствор микрокапсул



Исследуемые препараты вводили за 1 час до проведения теста в жидком виде внутривентриально с помощью атравматичного металлического зонда с напаянной на конец металлической оливой. Контрольной группе водили 0.9 % раствор хлорида натрия.

Открытое поле представляло собой квадратную площадку размером 60×60 см с бортиками высотой 30 см, разделенную на квадраты 10×10 см. В качестве оценочных единиц выбраны дискретные поведенческие акты, регистрируемые с помощью наблюдения и хронометрически.

Каждое животное подвергали тестированию однократно в сутки. Тестирование проводилось в звукоизолированном помещении в течение 3 минут. Проводились следующие манипуляции: животное вынимали за хвост из клетки содержания и помещали в стакан головой ко дну, крысу в перевернутом стакане переносили в центр освещенного «Открытого поля». В момент ее высадки запускали часы и секундомер, регистрировали в течение 3 минут время в центре (в секундах), горизонтальную активность (количество пройденных квадратов, штук), вертикальную активность (количество вертикальных стоек, штук), реакцию груминга (число проявлений и общую продолжительность, в секундах), мочеиспускание и дефекацию (по количеству болюсов).

Содержание экспериментальных животных соответствовало правилам лабораторной практики и Приказу МЗ РФ №267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». При проведении экспериментов учитывались требования Комиссии по проблеме этики отношения к животным Российского национального Комитета по биоэтике при Российской академии наук и этические нормы, признанные мировым сообществом и изложенные в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных», опубликованных в 1985 г. Советом международных медицинских организаций.

Данные тестирования обрабатывали на IBM PC/AT при помощи набора стандартных программ «STATGRAPHICS».

Параметры поведения крыс линии Wistar в «Открытом поле» представлены в таблице 2.

Таблица 2  
Table. 2

**Параметры поведения крыс линии Wistar в тесте «Открытое поле»  
Parameters of behavior of rats of the Wistar line in the Open field test**

Исследуемый объект, n=7	Время в центре, с	Груминг, с	Дефекация, шт	Мочеиспускание, шт	Число пройденных квадратов (горизонтальную активность), шт	Число вертикальных стоек (вертикальную активность), шт	Заглядывание
Контроль	0	13.3±4.3	3.9±1.3	3.0±1.6	35.7±3.9	12.7±2.7	14.8 ± 1.3
Таблетки пустырника экстракта	10.3±1.1 p≤0.05*	3.4±1.7 p≤0.05*	0.4±0.5 p≤0.05*	0.4±0.5 p≤0.05*	12.1±1.6 p≤0.05*	7.4±1.7 p≥0.05	4.6 ± 0.9 p≥0.05
Комплексное извлечение	16.3±3.03 p≤0.05* p <sub>1</sub> ≤0.05*	0.6±0.5 p≤0.05* p <sub>1</sub> ≤0.05*	0 p≤0.05* p <sub>1</sub> ≤0.05*	0 p≤0.05* p <sub>1</sub> ≤0.05*	4.0±1.8 p≤0.05* p <sub>1</sub> ≥0.05	1.3±1.1 p≤0.05* p <sub>1</sub> ≥0.05	0 p≤0.05* p <sub>1</sub> ≤0.05*
Раствор микрокапсул	16.9±2.9 p≤0.05* p <sub>1</sub> ≤0.05* p <sub>2</sub> ≥0.05	0.3±0.5 p≤0.05* p <sub>1</sub> ≤0.05* p <sub>2</sub> ≥0.05	0 p≤0.05* p <sub>1</sub> ≤0.05* p <sub>2</sub> ≤0.05*	0 p≤0.05* p <sub>1</sub> ≤0.05* p <sub>2</sub> ≤0.05*	3.9±1.3 p≤0.05* p <sub>1</sub> ≥0.05 p <sub>2</sub> ≥0.05	0.6±0.8 p≤0.05* p <sub>1</sub> ≥0.05 p <sub>2</sub> ≥0.05	0 p≤0.05* p <sub>1</sub> ≤0.05* p <sub>2</sub> ≤0.05*

Примечание: \* – различия достоверны,  
p – достоверность различий по отношению к контролю,  
p<sub>1</sub> – достоверность различий по отношению к препарату сравнения,  
p<sub>2</sub> – достоверность различий по отношению к комплексному извлечению.

Из таблицы 2 следует, что у животных в контрольной группе число пройденных квадратов, характеризующих горизонтальную активность, составляла 35.7±3.9. Горизонтальная двигательная активность в группах, запоеванных таблетками экстракта пустырника (препарат сравнения), комплексным извлечением и раствором микрокапсул имела значительную тенденцию к снижению, что может свидетельствовать об адаптации животных к новым условиям. Различия между контрольной группой и группами, запоеванными препаратами, были статистически достоверными (p≤0.05\*). Различия меж-



ду группой, запоемной комплексным извлечением и раствором микрокапсул, статистически не достоверны, что характеризует их соизмеримый эффект ( $p_2 \geq 0.05$ ).

Вертикальная двигательная активность по сравнению с исходными показателями угнеталась во всех группах животных. Динамика изменений вертикальной двигательной активности у крыс в группах, запоемных комплексным извлечением и раствором микрокапсул, может свидетельствовать о наличии противотревожного эффекта изучаемых лекарственных форм. Также о снижении эмоционального компонента поведенческой активности свидетельствует отсутствие мочеиспускания и фекальных болюсов.

Изменения эмоциогенного напряжения в ходе эксперимента нашло отражение в изменении продолжительности и частоты груминга. Следует указать, что снижение груминга в исследуемых группах по сравнению с контролем, по мнению ряда исследователей, свидетельствует о снижении развития сильного стресса и тревожно-депрессивных изменений поведения за счет седативного эффекта. Груминг в группе, запоемной раствором микрокапсул, в 4.43 раза меньше, чем в контрольной группе, различия статистически достоверны ( $p \leq 0.05^*$ ).

Заглядывание – тест, характеризующий также исследовательскую активность животных в данном эксперименте, из которого следует, что под действием седативных препаратов число заглядываний уменьшается.

### Выводы

Таким образом, исходя из указанного фармакологического анализа поведения экспериментальных животных, можно заключить, что спектр психофармакологической активности разработанных микрокапсул и, косвенно, капсул на их основе, характеризуется наличием седативного эффекта, при этом действие спирто-водного извлечения и микрокапсул на их основе сопоставимо, а в некоторых моментах и превосходит действие препарата сравнения – таблеток экстракта пустырника.

### Список литературы References

Андреева Н.А., Ивченко О.Г., Кабакова Т.И. 2011. Маркетинговый анализ рынка лекарственных препаратов седативного действия. *Фундаментальные исследования*. 10 (3): 604–607.

Andreeva N.A., Ivchenko O.G., Kabakova T.I. 2011. Marketingovyj analiz rynka lekarstvennyh preparatov sedativnogo dejstvija. *Fundamental'nye issledovanija* [Marketing analysis of the market of medicines of sedative action. Basic researches]. 10 (3): 604–607. (in Russian)

Севастьянова Т.В. 2006. Фармакологическая характеристика седативных препаратов. *Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия «Медицина»*. 13 (738).

Sevast'janova T.V. 2006. *Farmakologicheskaja harakteristika sedativnyh preparatov* [Pharmacological characteristic of sedative preparations]. *Vestnik Har'kovskogo nacional'nogo universiteta imeni V.N. Karazina. Serija «Medicina»*, 13 (738). (in Russian)

Ким В.Э., Степанова Э.Ф. 2015. Разработка и исследование микрокапсулированной лекарственной формы с комплексным фитоизвлечением седативного действия. *Молодые ученые в решении актуальных проблем науки. Материалы V международной научно-практической конференции. Владикавказ*, 149–152.

Kim V.E., Stepanova E.F. 2015. *Razrabotka i issledovanie mikrokapsulirovannoj lekarstvennoj formy s kompleksnym fitoizvlecheniem sedativnogo dejstvija*. *Molodye uchenye v reshenii aktual'nyh problem nauki* [Development and research of the microencapsulated dosage form with complex phytoextraction of sedative action. Young scientists in the solution of actual problems of science]. *Materialy V mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii. Vladikavkaz*, 149–152. (in Russian)

Прагина Л.Л., Иноземцев А.Н., Тупмалова Н.А. 1992. Влияние вновь синтезированных психотропных препаратов на поведение крыс в «открытом поле». *Биологич. Науки*, 6: 84–87.

Pragina L.L., Inozemcev A.N., Tushmalova N.A. 1992. *Vlijanie vnov' sintezirovannyh psihotropnyh preparatov na povedenie krysv v «otkrytom pole»* [Influence of again synthesized psychotropic drugs on behavior of rats in «open field»]. *Biologich. Nauki*, 6: 84–87. (in Russian)

Хабриев Р.У. 2005. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. М., 458.

Habrieu R.U. 2005. *Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv* [Guide to experimental (preclinical) studying of new pharmacological substances]. М., 458. (in Russian)