

**СОСТОЯНИЕ ОРИЕНТИРОВОЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ПОВЕДЕНИЯ У КРЫС С ГИПЕРЛИПИДЕМИЕЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОМБИНАЦИИ ЭКСТРАКТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ**

И.В. СИМОНОВА

ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМНУ», Украина, г. Киев

**ЎСИМЛИК ДОРИ ЭКСТРАКТЛАРИНИ ҚЎШМА ҚЎЛЛАШ НАТИЖАСИДА ГИПЕРЛИПЕДЕМИЯСИ БЎЛГАН КАЛАМУШЛАРДА МЎЛЖАЛ ОЛИШ ҲОЛАТИ**

И.В. СИМОНОВА

Украина Тиббиёт фанлар Миллий Академияси, фармакология ва токсикология институти, Украина, Киев

**STATE OF POSITION-FINDING BEHAVIOR OF RATS WITH HYPERLIPIDEMIA AT APPLICATION OF COMBINATION OF HERBAL EXTRACT**

I.V. SIMONOVA

SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of NAMSU», Ukraine, Kiev

Гиперлипидемия моделидаги иккала жинс каламушларда мўлжал олиш ҳолати ўсимлик дори экстрактларини қўшма қўллаш натижалари ўрганилди. Тадқиқот ишида гинг билоба, клевер ва каштан ўсимлик экстрактларининг уч компонентли фитокомбинацияси ўрганилди. Мўлжал олиш ҳолатини баҳолаш куйидаги кўрсаткичлар катталигига кўра олиб борилди: биринчи ҳаракатнинг латент даври, горизонтал ва вертикал ҳаракат фаоллиги, каламуш «ини»га интилиш, груминг ва дефекация актларининг миқдори. 14 кун давомида ўрганилаётган ўсимлик экстрактларини гиперлипидемия фонида комбинирланган ҳолатда перорал қўллаш натижасида ҳайвонлар мўлжал олиш ҳолатига ижобий таъсир кўрсатилиши тажрибада исботланди. Ўрганилаётган фитопрепаратлар комбинацияси жинсларга алоҳида таъсир кўрсатиши аниқланди. Гиперлипидемия фонида келиб чиқадиган миёча фаолиятининг бузилишида ушбу фитокомбинацияни даволаш ва профилактика мақсадида қўллашни чуқурроқ ўрганиш мақсадга мувофиқ.

**Калит сўзлар:** *Гингго билоба, каштан, клевер, гиперлипидемия, «очиқ майдон».*

The paper studied the effect of three-component phytocombination of extracts of Ginkgo biloba, Red clover and Horse chestnut in the test "open field" for state of orienting-exploratory behavior (OEB) in rats of both sexes on the model of hyperlipidemia. The evaluation of OEB was carried out on values of the following indicators: the latent period of the first movement, the horizontal and vertical motor activity, looking into the "hole", the number of acts of grooming and defecation. Experimentally proved, that oral administration for 14 days studied combination of extracts of medicinal plants on the background of a simulated hyperlipidemia realized a favorable impact on OEB animals. Revealed sex differences of pharmaco-correcting impact of the studied combination of herbal remedies, as a motor, and the research activity. Shown the expediency of further in-depth of the pharmacological studies this phytocombination as pharmaceuticals drugs for the prevention and treatment of cognitive disorders, emerging for hyperlipidemia.

**Keywords:** *ginkgo biloba, horse chestnut, red clover, hyperlipidemia, test the "open field".*

**Актуальность.** Атеросклероз сосудов головного мозга занимает одно из ведущих мест в структуре сердечно-сосудистых заболеваний и является серьезной медико-социальной проблемой, поскольку прогрессирование цереброваскулярных нарушений атеросклеротического генеза приводит к инвалидизации и высокой смертности населения в различных странах мира. Уже на ранних этапах развития данное заболевание проявляется нарушением когнитивной деятельности головного мозга (снижение памяти, концентрации внимания, ухудшение мыслительных процессов, повышение раздражительности и уровня тревожности). Поэтому фармакотерапия и лекарственная профилактика церебрального атеросклероза является актуальной медицинской проблемой [3].

Учитывая, что основу патогенеза атеросклероза составляет гиперлипидемия, то целесообразность коррекции липидного спектра крови в лечении и профилактике развития данного заболевания очевидна [12].

В последнее время большое внимание уделяется гендерным различиям в кардиологии. Отмечено, что атеросклероз определенно ассоциирован с полом, поэтому изучение половых особенностей при фармакологической коррекции данного заболевания является важной задачей, стоящей перед исследователями различных специальностей [1, 9].

Несмотря на имеющийся в арсенале врачей широкий набор атеросклеротических, в т.ч. и гиполипидемических лекарственных средств, потребность в новых высокоэффективных и без-

опасных препаратах, особенно с корректирующим действием на когнитивно-мнестическую деятельность мозга, остается по-прежнему высокой. К сожалению, существующие антисклеротические синтетические средства не всегда отвечают современным требованиям, в частности, из-за наличия у них выраженных побочных эффектов, что, собственно, и обозначило новые направления поиска и разработки препаратов данной фармакологической группы. В этом плане, в настоящее время, особое внимание специалистов привлекают лекарственные средства растительного происхождения, среди которых в качестве перспективных фармакокорректирующих препаратов при цереброваскулярной недостаточности атеросклеротического генеза, следует особо отметить экстракты гинкго билоба (ГБ), клевера лугового (КЛ) и каштана конского (КК). Особенностью этих лекарственных растений является наличие в их составе комплекса биологически активных веществ (БАВ), которые обладают гиполипидемическим, антиаггеггационным и антитромботическим эффектами и имеют определенную тропность к цереброваскулярной системе, и, непосредственно, к нейронам головного мозга [2, 4, 8, 10]. Эти сведения легли в основу теоретического обоснования целесообразности и перспективности экспериментального изучения ГБ, КЛ и КК в качестве трехкомпонентной комбинации с целью лечебно-профилактического применения в условиях гиперлипидемии.

**Материалы и методы.** Исследования проведены на 84 белых нелинейных крысах обоих полов, массой  $190 \pm 15$  г, находящихся на общем рационе вивария. Все экспериментальные процедуры осуществляли согласно «Положению об использовании животных в биомедицинских исследованиях» [13]. Ориентировочно-исследовательское поведение (ОИП) животных изучали в тесте «открытое поле». При тестировании крыс помещали в центр установки и в течение 3-х минутной экспозиции определяли показатели: латентный период первого перемещения (ЛПП, с), горизонтальную двигательную активность (количество пересеченных центральных (ЦКв, шт) и периферических (ПКв, шт) квадратов), вертикальную двигательную активность (число стоек в центральных квадратах (ЦСт, шт) и количество стоек с опорой на стенки установки (ПСт, шт)), заглядывания в «норку» (шт), количество актов груминга (шт) и дефекации (шт) [7]. Крысы методом рандомизации были разделены на группы: интактную (здоровые животные), группа контроля патологии (гиперлипидемия без лечения), опытная группа – крысы с моделируемой гиперлипидемией, которым в

лечебно-профилактическом режиме вводили комбинацию изучаемых фитопрепаратов, и референтная группа, животные которой в аналогичном опытной группе режиме принимали препарат сравнения. Число крыс в группах составляло от 8 до 12 особей.

Гиперлипидемию моделировали путем внутрибрюшинного введения тритона WR-1339 (Sigma-Aldrich, USA) в дозе 500 мг/кг [14]. Водный раствор изучаемой трехкомпонентной фитокомбинации (ГБ+КЛ+КК, в дозе 50+50+70 мг/кг, соответственно) крысам вводили перорально на протяжении 14 дней. В качестве препарата сравнения использовали «Гинкго билоба - Астрафарм» (ТОВ «Астрафарм»), в дозе 120 мг/кг в аналогичном с опытной группой режиме введения. Интактные животные получали в эквивалентных количествах 0,9 % раствор хлорида натрия.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Результаты исследования влияния трехкомпонентной фитокомбинации (ГБ+КЛ+КК) на состояние ОИП у крыс с тритониндуцированной гиперлипидемией на 14-й день курсового применения представлены в таблице.

Анализ полученных данных показал, что у животных опытной группы регистрируется достоверное увеличение горизонтальной двигательной активности, как у самцов, так и у самок, в 3,33 и в 3,58 раз, соответственно, в центральных квадратах, а также в 1,68 и в 1,70 раз, соответственно, в периферических квадратах «открытого поля» в сравнении с крысами контроля патологии. Важно подчеркнуть, что показатели ЦКв у самцов и самок опытной и интактной групп достоверно различались. В то же время, величины ПКв во всех группах животных по половым признакам различий не имеют (см. табл. 1). При этом уровни ЦКв и ПКв у крыс обоих полов под влиянием изучаемой комбинации фитопрепаратов имели тенденцию к увеличению, в сравнении с аналогичными показателями у животных интактной и референтной групп. Следовательно, курсовое применение трехкомпонентной фитокомбинации (ГБ+КЛ+КК) у крыс с моделированной гиперлипидемией достоверно увеличивало показатели горизонтальной активности, особенно, в центральных квадратах, что, указывает на более выраженное снижение уровня тревожности у опытных животных, чем у интактных крыс, а также при применении препарата сравнения.

Анализ влияния изучаемой трехкомпонентной фитокомбинации на количество стоек в центральных квадратах и с опорой на стенки установки показывает, что у животных с моделированной гиперлипидемией после курсовой

фитотерапии (опытная группа) фиксируется достоверное увеличение количества стоек в центре установки в в 3,33 раз у самцов и в 3,00 раза у самок, а число стоек с опорой в 2,37 раз у самцов и в 2,22 раза у самок в сравнении с группой крыс с контролем патологии. При этом выявлены половые различия ( $p < 0,05$ ) в показателях вертикальной деятельности крыс в центральных квадратах «открытого поля» в сторону больших значений у самок. Установленные половые различия в двигательной активности животных с гиперлипидемией, вероятно, связаны с гормональным фоном у животных, а точнее, с различным уровнем эстрогена в их крови, что способствует модификации ориентационной и исследовательской активностей у самок в тесте «открытое поле» [6]. Не исключено также, что половые различия в параметрах горизонтальной и вертикальной активностей крыс обусловлены тем, что среди самок наблюдается большее, чем среди самцов, количество особей с более высокой поведенческой активностью, которая обеспечивает самкам преимущество в борьбе за выживание, воспитание детенышей и т.п. [5, 11]. В порядке обсуждения представляется возможным сделать достаточно аргументированное предположение, что комбинация экстрактов изучаемых растений обладает определенной стероидной активностью. Показано также, что количество заглядываний в норку крыс опытной группы больше, чем в группе контроля патологии в 2,04 и в 1,73 раза (у самцов и самок, соответственно). Полученные данные указывают на способность комбинированного применения экстрактов лекарственных растений стимулировать исследовательскую активность (вертикальные стойки, за-

глядывания в норки) у животных с гиперлипидемией.

Итак, многократное введение трехкомпонентной фитокомбинации значительно улучшает исследовательскую деятельность у крыс на фоне гиперлипидемии, в основе чего, как нам представляется, лежат антитревожные свойства экстрактов растений. Сравнительная оценка эмоционального состояния животных опытной и контрольной групп по величинам ЛПП, актов груминга и дефекации показала достоверное уменьшение этих показателей у самцов в 1,69, в 1,20 и в 1,25 раз, соответственно, а у самок в 1,53, в 1,20 и в 1,20 раз, соответственно, в сравнении с крысами контроля патологии.

Таким образом, сравнительный анализ полученных результатов свидетельствует о корригирующем влиянии изучаемого трехкомпонентного фитопрепарата на основе ГБ, КЛ и КК на эмоциональное состояние и тревожность крыс с тритон-индуцированной гиперлипидемией. Экспериментально доказана способность изучаемой фитокомбинации уменьшать уровень тревожности у животных с гиперлипидемией, что может быть объяснено с одной стороны реализацией экстрактами растений своей гиполлипидемической активности, о чем свидетельствуют ранее полученные нами данные [2, 10] о снижении содержания общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, а также проявлением гипокоагулирующего действия компонентов комбинации фитопрепаратов за счет уменьшения протромбинового времени и уровня фибриногена в крови крыс. В пользу такого рода рассуждений свидетельствуют результаты других авторов [4, 8].

Таблица 1.

Влияние трехкомпонентной фитокомбинации на состояние поведенческой активности самцов и самок нелинейных крыс с гиперлипидемией ( $n=8-12$ )

| Показатели ОИП | Стать | Интakтная группа | Контроль патологии | Опытная группа | Референтная группа |
|----------------|-------|------------------|--------------------|----------------|--------------------|
| ЦКв            | ♂     | 3,1±0,32         | 0,9±0,24*          | 3,2±0,43*      | 3,2±0,46*          |
|                |       | 3,9±0,41*        | 1,2±0,31*          | 4,3±0,36*/*    | 3,5±0,33*          |
| ПКв            | ♂     | 22,3±2,87        | 13,5±0,95*         | 22,7±2,53*     | 20,5±1,68*         |
|                |       | 26,4±3,15        | 16,1±1,24*         | 27,3±2,37*     | 21,6±1,92*         |
| ЦСт            | ♂     | 1,5±0,24         | 0,3±0,10*          | 1,0±0,34*      | 1,0±0,25*          |
|                |       | 2,6±0,17*        | 0,7±0,16*/*        | 2,1±0,25*/*    | 1,8±0,27*/*        |
| ПСт            | ♂     | 5,8±0,57         | 2,4±0,43*          | 5,7±0,62*      | 5,5±0,60*          |
|                |       | 6,2±0,61         | 2,7±0,47*          | 6,0±0,53*      | 5,6±0,51*          |
| «Норки»        | ♂     | 6,1±0,52         | 2,6±0,23*          | 5,3±0,34*      | 5,0±0,47*          |
|                |       | 6,6±0,55         | 3,7±0,16*          | 6,4±0,46*      | 6,0±0,30*          |
| ЛПП            | ♂     | 3,4±0,42         | 4,9±0,37*          | 2,9±0,39*/*    | 3,9±0,37*          |
|                |       | 4,5±0,45         | 5,8±0,36*          | 3,8±0,42*      | 4,6±0,43*          |
| Груминг        | ♂     | 3,1±0,17         | 4,2±0,53*          | 3,5±0,32*      | 3,8±0,47           |
|                |       | 3,8±0,22*        | 4,8±0,45*/*        | 4,0±0,35*      | 4,2±0,38           |
| Дефекации      | ♂     | 2,1±0,36         | 3,5±0,23*          | 2,8±0,45       | 2,9±0,43*          |
|                |       | 1,8±0,43         | 3,0±0,31*          | 2,5±0,42*      | 2,8±0,41*          |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с интактным контролем, • –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем патологии, ♦ –  $p < 0,05$  по сравнению с самцами той же группы; ♂ – самцы, ♀ – самки.

**Выводы.** Таким образом, полученные в психофармакологическом эксперименте комплексные данные позволяют прийти к заключению, что трехкомпонентная комбинация экстрактов лекарственных растений на основе гинкго билоба, клевера лугового и каштана конского, применяемая перорально в течении 14 дней на фоне моделируемой гиперлипидемии оказывает достоверно значимый фармакокорректирующий эффект в отношении ориентировочно-исследовательского поведения животных. Полученные результаты обосновывают целесообразность проведения дальнейших углубленных фармакологических исследований данной фитокомпозиции в качестве средства для фармакокоррекции мнестических нарушений гиперлипидемического генеза.

#### Литература:

1. Каменская О.В. и др. Половые особенности развития атеросклероза и нарушений кислородного обеспечения мозга при избыточной массе тела // Кардиология. – 2012. – № 8. – С. 48-53.
2. Козир В.А., Солеймані Алігударзі М.В., Ярош О.К. Вплив стандартизованого екстракту конюшини лучної на вміст ліпідів в крові щурів в умовах моделі атеросклеротичної гіперліпідемії // Фармакол. та лікар. токсикол. -2012. – № 2. - С. 44-48.
3. Кузнецов В.В., Лисяной М.И., Долгопала Т.М. Новые стратегии в лечении церебрального атеросклероза // Журнал неврологии им. Б.М. Маньковского. – 2013. – № 2. – С. 61-68.
4. Куркин В.А., Буланкин Д.Г. Флавоноиды листьев гинкго билоба // Химия растительного сырья. – 2012. – № 2. – С.85-88.
5. Курьянова Е.В., Укад А.С., Жукова Ю.Д. Половые и типологические различия поведенческой активности нелинейных крыс в тесте «открытое поле» // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №1. – С. 75-80.
6. Ломтева Н.А. Изменение эстральной функции и ориентировочного поведения самок крыс в условиях длительного круглосуточного освещения // Вест. Астрах. Гос. Тех. Универ. – 2006. – № 3 – С. 218-223.
7. Пермяков А.А., Елисеева Е.В., Юдицкий А.Д. Поведенческие реакции у экспериментальных животных с различной прогностической устойчивостью к стрессу в тесте «открытое поле» // Вестник урдумурского университета. – 2013. – № 3. – С. 83-90.
8. Пизова Н.М. Венозное кровообращение головного мозга: диагностика и принципы терапии // Врач. – 2015. - №4. – С.7-10.
9. Сердобинская-Канивец Э.Н., Исаева А.С., Волков В.И. Атеросклероз и его гендерные отличия // Український медичний альманах. – 2013. – Т.16, №1. – С. 196-198.
10. Симонова І.В., Ярош О.К. Вплив екстракту конюшини лучної на пам'ять щурів за умов гіперліпідемії // Фітотерапія. – 2014. – №4. – С. 34-39.
11. Смагулова Т.Б., Разуваева Я.Г., Николаев С.М. Исследование нейропротективной активности растительного средства «Фитотон» // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – №6. – С. 80-84.
12. Терешина Е.В., Плетнева О.П., Осокина Н.Е. и др. Дислипидемия в старших возрастных группах: гендерные различия // Атеросклероз. – 2013. – Т.9, № 1. – С. 14-20.
13. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasbourg: Council of Europe, 1986. – 53 p.
14. Sivaelango G., Senthil Kumaran P., Kumaravel P. [and ets] Antihyperlipidaemic Activity of Spermacoce Hispida Ethanolic Extract in Triton WR-1339 Induced Hyperlipidaemic Rats // Journal of Applied Pharmaceutical Science. –2012. – 02 (02). – P. 95-98.

#### СОСТОЯНИЕ ОРИЕНТИРОВОЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ПОВЕДЕНИЯ У КРЫС С ГИПЕРЛИПИДЕМИЕЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОМБИНАЦИИ ЭКСТРАКТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

И.В. СИМОНОВА

В работе изучено влияние трехкомпонентной фитокомбинации экстрактов гинкго билоба, клевера лугового и каштана конского в тесте «открытое поле» на состояние ОИП у крыс обоего пола на модели гиперлипидемии. Оценку ОИП проводили по величинам следующих показателей: латентный период первого перемещения, горизонтальная и вертикальная двигательная активности, заглядывания в «норку», количество актов груминга и дефекации. Экспериментально доказано, что пероральное применение в течении 14 дней изучаемой комбинации экстрактов лекарственных растений на фоне моделируемой гиперлипидемии реализуется благоприятным влиянием на ОИП животных. Выявлены половые различия фармакокорректирующего влияния исследуемой комбинации фитопрепаратов, как на двигательную, так и на исследовательскую активности. Показано целесообразность дальнейших углубленных фармакологических исследований данной фитокомбинации в качестве фармакотерапевтического средства для профилактики и лечения когнитивных нарушений, формирующихся при гиперлипидемии.

**Ключевые слова:** Гинкго билоба, каштан конский, клевер луговой, гиперлипидемия, открытое поле