

УДК: 615.322;615.281.9;615.214.2

НЕЙРОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА *LEONURUS QUINQUELOBATUS* GILIB.

**Зинаида Григорьевна Хабаева¹, Азамат Черменович Чивиев²,
Валентина Созыркеевна Гаппоева¹, Диана Артуровна Марзоева¹,
Изета Вячеславовна Бугулова¹**

¹ Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова,
362025, Республика Северная Осетия-Алания,
г. Владикавказ, ул. Ватутина, 44-46
E-mail: zinahabaeva@mail.ru

² Северо-Осетинская государственная медицинская академия,
362019, Республика Северная Осетия-Алания,
г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40
E-mail: a.chiviev@mail.ru

Оценку нейротропной активности экстракта пустырника пятилопастного (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.) осуществляли на белых лабораторных крысах линии Wistar, используя ряд поведенческих моделей: черно-белая камера, приподнятый крестообразный лабиринт, открытое поле. Динамика поведенческих актов у животных после приема растительного препарата свидетельствовала об уменьшении реакций страха и тревожности на всех использованных экспериментальных моделях, а также повышение поисково-ориентировочной активности, что в совокупности указывает на антистрессовый эффект исследуемого экстракта пустырника. На трех стрессогенных поведенческих тестах у пустырника пятилопастного наряду с известным седативным проявлением, выявлен анксиолитический эффект, проявляющийся в выраженном антифобическом воздействии на животных.

Ключевые слова: растительный экстракт; пустырник пятилопастной; нейротропные свойства; анксиолитическое действие; поведенческие модели.

Введение

Среди разнообразной номенклатуры препаратов с нейротропной активностью значительную нишу занимают лекарственные средства, изготовленные на основе растительного сырья (Woo et al., 2012; Sakkas, Papadopolou, 2017). Известно, что препараты с выраженным анксиолитическим действием оказывают антифобическое и седативное действие, способствуя снижению психоэмоционального напряжения, тревоги, беспокойства (Щербакова и др., 2017; Вуков, Беккер, 2023). Имеются данные, что основные эффекты анксиолитических препаратов достигаются за счет уменьшения возбудимости подкорковых эмоциогенных структур мозга, а основное нейрорхимическое воздействие реализуется через тормозную ГАМК-эргическую систему, менее выраженное – через норадренергическую, дофаминэргическую и серотонинэргическую системы. Различные растительные препараты оказывают неоднозначные по характеру воздействия и степени выраженности нейротропные эффекты.

Пустырник пятилопастной (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.) – многолетнее травянистое растение семейства *Lamiaceae* Martinov с широким ареалом распространения – относится к категории наиболее часто используемых растений с выраженным седативным действием. Лекарственное растительное сырье (травянистая часть и листья) пустырника – обладает седативным и, менее выраженным, антидепрессивным действием, что обусловлено содержанием в надземной массе растения целого ряда биологически активных веществ: флаваноидов, алкалоидов, иридоидов, дубильных веществ, сапонинов, сахаров, витамины группы С и А, эфирного масла. Нейротропные эффекты действия сырья пустырника обусловлены, в частности,

наличием иридоидов марубина, леонурида, гарпарида, азгола, аюгозида и др. (Самбукова, 2017).

Известно, что физиологические эффекты седативного действия на нервную систему осуществляются путем усиления процессов возбуждения или торможения и, в зависимости от стратегии действия препарата, могут проявляться различные его функциональные составляющие: проявление сонливости или повышение работоспособности, как крайние проявления, или промежуточные - в различных формах тонизирующего воздействия (Sarris, Panossian, 2011; Kim, Lim, 2022).

Считается, что препараты пустырника регулируют функциональное состояние ЦНС путем понижения возбудимости нервных клеток, оказывая успокаивающее и, в зависимости от дозы, снотворное действие. Имеющиеся данные о возможности использования пустырника пятилопастного в качестве составляющей комплексного растительного сбора определяет необходимость количественной оценки его фармакологической активности *in vivo*.

Доказано, что тесты «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», «тёмная/светлая камера» важны для оценки тревожности, которая является эндофенотипом депрессии и важна для скрининга антидепрессантов (Вуков, Becker, 2023).

Целью наших исследований стало изучение нейротропной активности пустырника пятилопастного с использованием поведенческих моделей животных.

Объекты и методы исследования

Сырье пустырника отбирали в с. Зинцар на высоте 890 м. над у.м. Спиртовую вытяжку получали путем экстракции 70% этиловым спиртом в насадке Сокслета в течении 15-18 циклов. После экстракции полученный раствор отстаивали в течении 24 часов при температуре 3-4⁰С с целью осаждения балластных веществ. Далее вытяжку фильтровали в круглодонную колбу, затем отгоняли спирт на роторном испарителе, после чего доводили до исходного объема дистиллированной водой. Высокая валидность физиологических поведенческих тестов с учетом предыдущих опытов (Бзыков, Марзоева, 2022; Хабаева, Гаппоева, 2022; Гарроева, Khabayeva, 2023) использования такого рода тест-моделей определили выбор экспериментального подхода для оценки срочных эффектов воздействия пустырника на поведенческие реакции животных на трех тест-системах: «Черно-белая камера», «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Открытое поле». Статистическую обработку данных осуществляли по критерию t-Стьюдента в программном обеспечении Exsel и SPSS. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Тест «Черно-белая камера» позволяет оценить уровень тревожности подопытных животных, возникающий в результате стресса, обусловленного наличием освещенного открытого пространства, провоцирующего возникновение чувства опасности. Во время опыта животное помещали в светлую часть камеры и в течение пяти минут фиксировали, совершаемые ими поведенческие акты (рис. 1).

В поведенческой активности интактных животных были отмечены свойственные для тревожности реакции, вызванные стрессогенностью экспериментальной модели. Животные предпочитали находиться в темной части камеры, редко выглядывали оттуда, на протяжении тестируемого периода происходили урикации и дефекации.

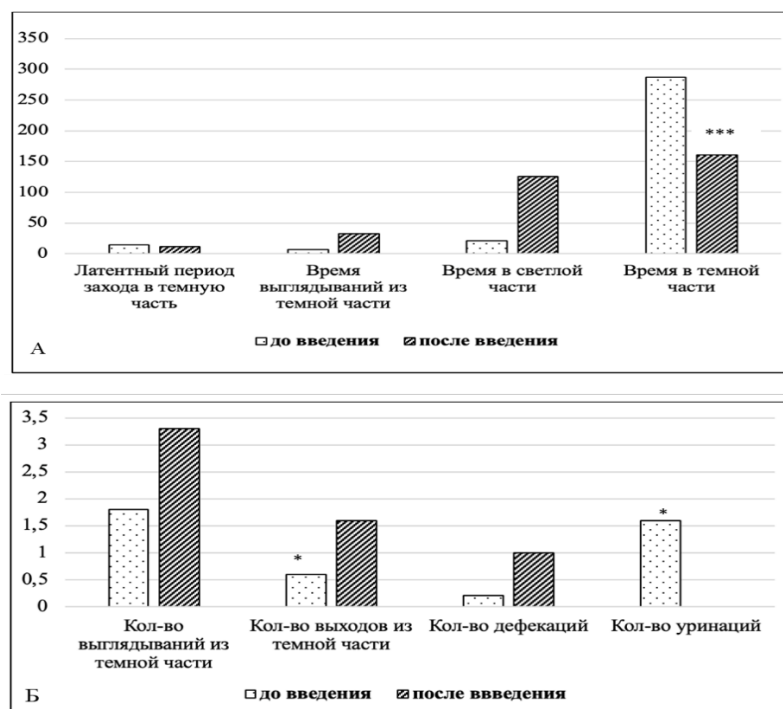
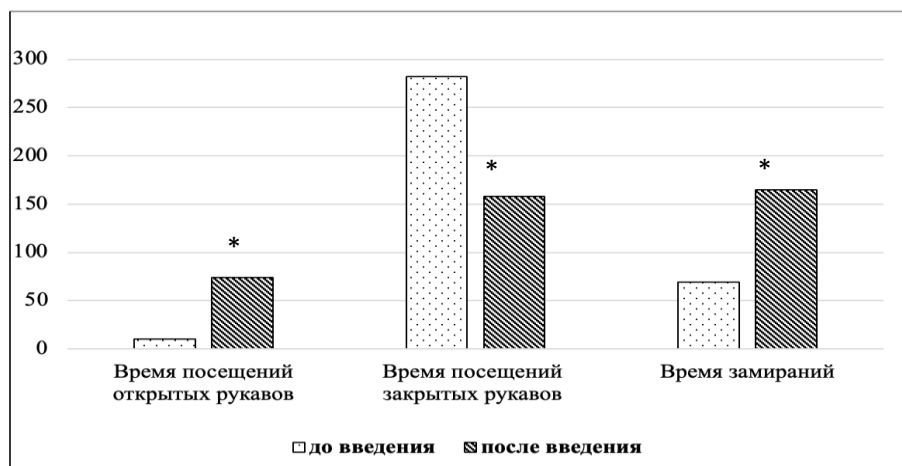


Рис. 1 Изменение поведенческих характеристик белых лабораторных крыс в тесте «Черно-белая камера» при однократном введении экстракта пустырника пятилопастного.
Примечание: * - $p<0,05$; *** - $p<0,001$

Fig. 1 Changes in the behavioral characteristics of white laboratory rats in the “Black and White Chamber” test with a single injection of motherwort pentaloba extract. Note: * - $p<0.05$; *** - $p<0.001$

Прием экстракта пустырника пятилопастного приводил к увеличению времени пребывания в светлой части камеры практически в 6 раз и одновременно наблюдалось достоверное снижение продолжительности нахождения животных в темной камере ($p<0,001$). Существенно повышалось время и количества выходов из темной части системы ($p<0,05$), снижение числа уринаций ($p<0,01$). В совокупности полученные данные свидетельствует о снижении показателей тревожности и проявления реакций вегетативной нервной системы на стрессовую ситуацию после приема экстракта пустырника.

Особенности построения тест-системы ПКЛ, с наличием высоты, открытого пространства, наряду с определением тревожности у животных, позволяли оценивать исследовательскую активность и уровень эмоциональной реактивности (рис. 2).



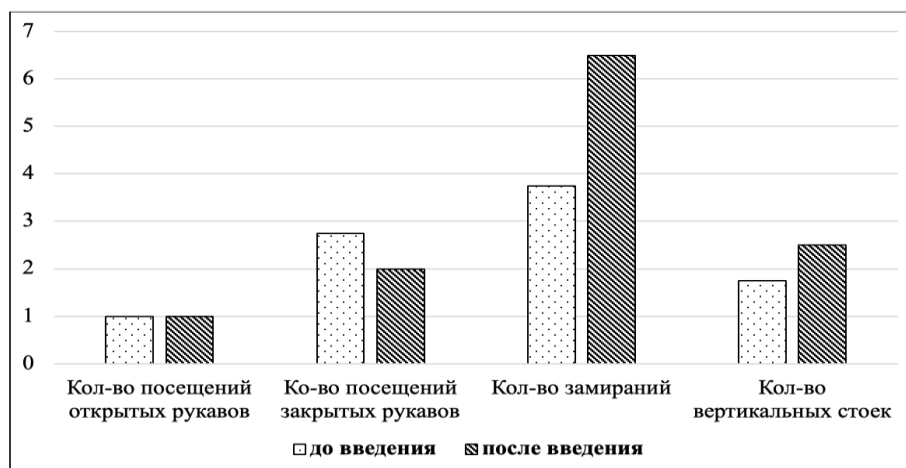


Рис. 2 Изменение поведенческих характеристик белых лабораторных крыс в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» при однократном введении экстракта пустырника пятилопастного.

Примечание: * - $p < 0,05$

Fig. 2 Changes in the behavioral characteristics of white laboratory rats in the test “Elevated plus labyrinth” with a single injection of motherwort pentaloba extract.

Note: * - $p < 0.05$

Прием фитопрепарата обусловил достоверное снижение латентного периода, что указывает на уменьшение времени принятия решения к активной или пассивной стратегии поведения. Достоверно изменилось число замираний, повышение которого говорит о возможном седативном эффекте экстракта пустырника пятилопастного. Изменение всех остальных параметров не имело статистически значимого характера.

Поведенческая модель ОП позволили оценить двигательную активность крыс, выражающуюся в числе пересечения квадратов и стойках; исследовательскую активность – по числу обследований отверстий в дне арены (рис. 3).

Из трех, использованных в работе моделей, ОП обладает наиболее выраженной стрессогенностью, что связано, как с размерами камеры, так и ее освещённостью: яркое открытое пространство является для крыс генетически детерминированным экстремальным раздражителем, формирующим соответствующие для реакции страха и стресса психомоторные и вегетативные реакции.

На фоне воздействия тестируемого растительного препарата у животных наблюдалось повышение горизонтальной и вертикальной двигательной активности ($p < 0,05$); увеличилось количество груминга и его продолжительность ($p < 0,005$) и повысилось время нахождения в центре ($p < 0,05$). Достоверно повысилось количество обследованных лунок, количество пересеченных центральных и периферических квадратов ($p < 0,05$). Одновременно с этим также достоверно понизились число дефекаций и уринаций ($p < 0,05$).

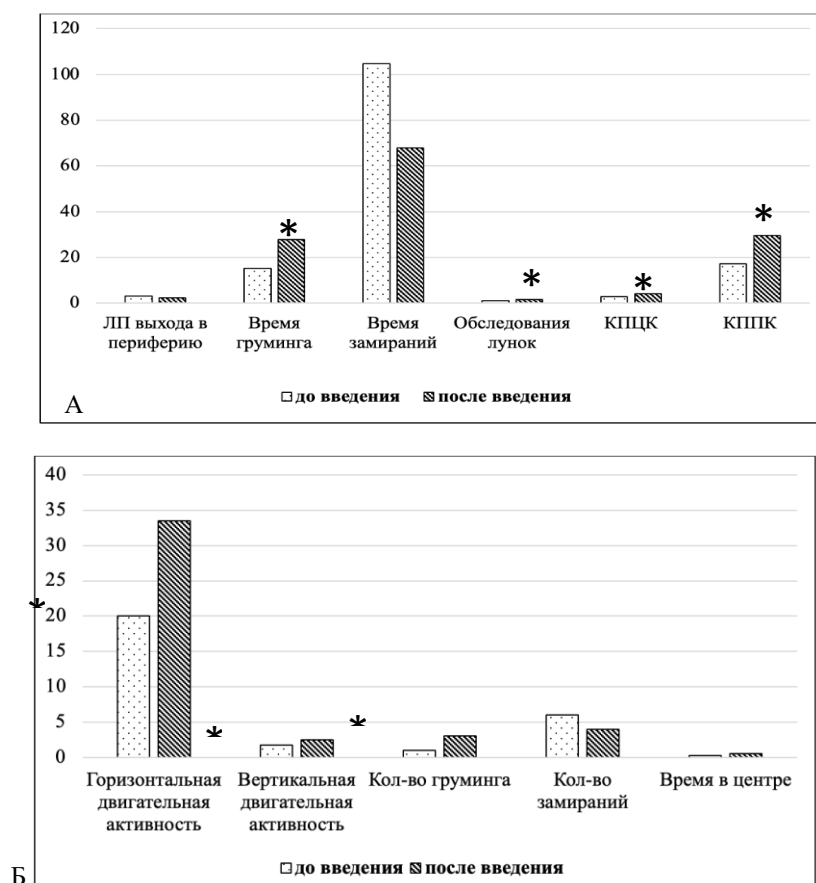


Рис. 3 Изменение поведенческих характеристик белых лабораторных крыс в тесте «Открытое поле» при однократном введении экстракта пустырника пятилопастного.

Примечание: * - $p < 0,05$. ЛП – латентный период, КПЦК – количество пересечений центральных квадратов, КППК – количество пересечений периферических квадратов

Fig. 3 Changes in the behavioral characteristics of white laboratory rats in the “Open field” test with a single injection of motherwort pentaloba extract.

Note: * - $p < 0.05$. LP – latent period, CPCC – number of intersections of central squares, CPPC – number of intersections of peripheral squares

Учитывая возможность проявления у пустырника, наряду с седативным эффектом, направленного анксиолитического действия, были проанализированы особенности поведенческих и вегетативных реакций животных в стрессовых для них ситуациях при приеме экстракта. Использование батареи экспериментальных моделей поведения позволило выявить совокупность поведенческих и вегетативных реакций крыс, наиболее четко проявляющихся под воздействием растительного препарата. Сами экспериментальные модели в соответствии с особенностями их построения (большие светлые, открытые пространства, высота) оказывали мощное стрессовое воздействие на животных, вызывая проявления страха, беспокойства, тревоги и т.д.

В целом, совокупность реакций животных, оцениваемых по данным тест-системам можно сгруппировать в три поведенческих блока: локомоторная или двигательная активность (горизонтальная двигательная активность, латентный период первого движения), поисково-исследовательская активность (вертикальные стойки и свешивания с открытых рукавов, обследование норок-отверстий) и эмоциональная реактивность (время, количество посещений открытых и закрытых рукавов, время в центре, количество и продолжительность замираний, частоты мочеиспусканий и дефекаций). В разной степени выраженности такого рода поведенческие и вегетативные

реакции наблюдались в трех использованных для тестирования экспериментальных моделях.

Так, по тесту ЧБК после приема препарата существенно менялась продолжительность нахождения в темной/светлой отсеках камеры: возрастала продолжительность выглядываний и выходов из темной части, возрастало время, проведенное в светлой части (и соответственно уменьшалось время в темном отсеке). Одновременно наблюдали снижение дефекаций и уменьшение мочеиспусканий. Такую динамику поведения животного в стрессовой для него ситуации можно расценивать как проявление значительного антифобического эффекта, опосредованного действием экстракта пустырника пятилопастного. Естественно, что снижение реакции страха сопровождалось и другими антистрессовыми проявлениями (уменьшение беспокойства, тревоги). В пользу данного факта свидетельствуют изменения проявлений вегетативных реакций (мочеиспускание, дефекация).

В тесте ПКЛ на фоне приема растительного препарата изменения носили менее выраженный характер, однако уменьшение латентного периода нахождения в центре, согласно принятой интерпретации поведения в тесте, расценивается как увеличение скорости принятия решения в стрессовой ситуации.

По тесту ОП достоверные различия до и после приема фитопрепарата были получены практически по всем регистрируемым параметрам, проявляясь и в поведении животного, и в его вегетативных реакциях. Повышение частоты горизонтальной (сумма пересеченных квадратов) и вертикальной двигательной активности свидетельствует о повышении локомоторной активности, увеличение числа обследованных лунок, обнюхивание отверстий и вертикальной двигательной активности является отражением возрастания поисково-исследовательской реакции (Бзыков и др., 2022; Garpoeva et al., 2023).

На фоне этих поведенческих реакций у крыс снижалась частота мочеиспускания, уменьшалось количество дефекаций, число актов замираний, что свидетельствует об изменении эмоционального статуса животных, проявляющееся в уменьшении тревоги, страха, депрессивного состояния, обусловленного неадекватной для животных ситуацией экспериментальной модели. Такого рода динамика поведенческих и вегетативных реакций белых лабораторных крыс на фоне приема экстракта пустырника свидетельствует о его выраженном анксиолитическом эффекте. Повышение локомоторной, поисково-исследовательской активности, характер динамики вегетативных реакций после приема препарата являются отражением выхода животных из стрессового состояния, обусловленного неадекватными для них условиями экспериментальных установок.

Заключение

Настойка пустырника пятилопастного обусловила у крыс наряду с седативным действием проявление анксиолитического эффекта, проявившегося в различных поведенческих и вегетативных реакциях во всех трех стрессогенных поведенческих моделях. Поведенческие реакции, свидетельствующие о снижении времени принятия решения независимо к активной или пассивной стратегии поведения (латентный период) позволяют говорить о сохранности достаточной работоспособности корковых клеток при воздействии растительного лекарственного препарата с выраженным седативным статусом.

Литература / References

Бзыков О.Р., Марзоева З.Р., Хабаева З.Г., Ганноева В.С., Оказова З.П., Скупневский С.В. Поведенческие реакции крыс в условиях воздействия отрицательных аэроионов с использованием различных поведенческих моделей // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2022. Т. 14. №6. С. 92-106. DOI: 10.12731/2658-6649-2022-14-6-92-106.

[Bzykov O.R., Marzoeva Z.R., Khabaeva Z.G., Gappoeva V.S., Okazova Z.P., Skupnevsky S.V. Behavioral reactions of rats under exposure to negative air ions using various behavioral models // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2022. (14)6:92-106. DOI: 10.12731/2658-6649-2022-14-6-92-106]

Самбукова Т.В., Овчинников Б.В., Ганапольский В.П., и др. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017. Т. 15. № 2. С. 56–63. DOI: 10.17816/RCF15256-63.

[Sambukova T.V., Ovchinnikov B.V., Ganapolsky V.P., et al. Prospects for the use of herbal medicines in modern pharmacology // *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2017. 15(2):56–63. DOI: 10.17816/RCF15256-63]

Хабаева З.Г., Ганноева В.С., Чивиев А.Ч. Исследование функциональной активности Melissa лекарственной (*Melissa officinalis* L.) с использованием поведенческих моделей // *Научно-теоретический журнал Известия Горского государственного аграрного университета*. 2022. № 4 (59). DOI: 10.54258/20701047_2022_59_4_207.

[Khabaeva Z.G., Gappoeva V.S., Chiviev A.Ch. Study of the functional activity of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) using behavioral models // *Scientific and theoretical journal Proceedings of the Mountain State Agrarian University*. 2022. 4(59). DOI: 10.54258/20701047_2022_59_4_207]

Щербакowa И.В., Крылатых В.Ю., Бардеништейн Л.М. Психофармакотерапия тревожных расстройств: современный взгляд на проблему // *Российский медицинский журнал*. 2017. 23 (2). С. 107–112.

[Shcherbakova I.V., Krylatykh V.Yu., Bardenshtein L.M. Psychopharmacotherapy of anxiety disorders: a modern view of the problem // *Russian Medical Journal*. 2017. 23(2):107–112]

Gappoeva V., Khabayeva Z., Gagloeva A.R., Agayeva F., Bugulova I. Features of the functional activity of *Melissa officinalis* (*Melissa officinalis* L.) and medicinal mixture based on it // В сборнике: BIO Web of Conferences. International Scientific and Practical Conference “VAVILOV READINGS-2023” (VVRD 2023). 2023. Vol. 67. EDP Sciences, 2023. С. 01011.

[Gappoeva V., Khabayeva Z., Gagloeva A.R., Agayeva F., Bugulova I. Features of the functional activity of *Melissa officinalis* (*Melissa officinalis* L.) and medicinal mixture based on it // *BIO Web of Conferences. International Scientific and Practical Conference “VAVILOV READINGS-2023”* (VVRD 2023). 2023. 67:01011]

Kim S.H., Lim J.H. Traditional East Asian Herbal Medicine for Post-Stroke Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Int J Environ Res Public Health*. 2022. Feb 3. Vol. 19. №3. P. 1754. DOI: 10.3390/ijerph19031754. PMID: 35162777; PMCID: PMC8834856.

[Kim S.H., Lim J.H. Traditional East Asian Herbal Medicine for Post-Stroke Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Int J Environ Res Public Health*. 2022. 3.19(3):1754. DOI: 10.3390/ijerph19031754. PMID: 35162777; PMCID: PMC8834856]

Sarris J., Panossian A., Schweitzer I., Stough C., Scholey A. Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: a review of psychopharmacology and clinical evidence // *Eur*

Neuropsychopharmacol. 2011. Vol. 21. № 12. P. 841-60. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.04.002. Epub 2011 May 23. PMID: 21601431.

[Sarris J., Panossian A., Schweitzer I., Stough C., Scholey A. Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: a review of psychopharmacology and clinical evidence // *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011. 21(12):841-60. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.04.002. Epub 2011 May 23. PMID: 21601431]

Khabaeva Z.G., Gappoeva V.S., Marzoeva D.A., Chiviev A.Ch., Bugulova I.V. Analysis of the functional activity of plants with known antibacterial and neurotropic properties // Plant Biology and Horticulture: theory, innovation. 2024. № 3 (172). P. 79-86.

The neurotropic activity of motherwort tincture in alcohol was assessed on white Wistar laboratory rats using a battery of behavioral models: CBC, PCL, OP. The dynamics of behavioral reactions in animals after taking the herbal preparation indicated a decrease in fear and anxiety reactions in all experimental models used, as well as an increase in search and orientation activity, which together indicate the anti-stress effect of the studied extract. In addition to the known sedative effect, motherwort in a battery of stress-producing behavioral tests also showed an anxiolytic effect, manifested in a pronounced antiphobic effect of the test drug. The results of a comparative analysis of the antibacterial activity of the tested medicinal plants revealed more significant biological effects in plants growing at an altitude of over 1900 m above sea level. in relation to pharmaceutical raw materials.

Key words: *Verkhniy Tsey village; Staphylococcus aureus; Escherichia coli; behavioral activity; infusion; extract; experimental behavior models*