

ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ПЕРСПЕКТИВНЫХ АКТОПРОТЕКТОРОВ НА РАЗВИТИЕ КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА У КРЫС НА ФОНЕ ИСТОЩАЮЩИХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК

А.В. Воронков¹, М.П. Ефремова¹, А.Д. Геращенко¹, М.П. Воронкова²

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проведено исследование, посвященное изучению ноотропного компонента актопротекторной активности соединений природного происхождения после перенесенных физических нагрузок. Эксперимент был выполнен на половозрелых крысах-самцах линии Wistar, массой 200–230 г. В ходе эксперимента было установлено, что курсовое введение препарата сравнения метапрот способствовало коррекции возникшего когнитивного дисбаланса, что отражается в сокращении времени достижения площадки на 61,6 % ($p < 0,05$) в тесте «Водный лабиринт Морриса» (ВЛМ) относительно группы негативного контроля (НК), а также превышало время достижения площадки у группы, получавшей АТАСЛ на 28,7 % ($p < 0,05$). Из всех исследуемых соединений природного происхождения наиболее выраженными ноотропными свойствами обладает субстанция АТАСЛ. Время достижения площадки было выше относительно группы НК на 46,1 % ($p < 0,05$), (число ненашедших площадку крыс составляло при этом 10 %) в тесте «ВЛМ». В тесте «Условный рефлекс пассивного избегания» (УРПИ) на фоне введения субстанции АТАСЛ, а также препарата сравнения метапрот после физической нагрузки наблюдалось снижение латентного периода, относительно показателя группы НК на 67,6 % (АТАСЛ) ($p < 0,05$) и на 67,9 % (метапрот) ($p < 0,05$). Курсовое введение крысам субстанции АТАСЛ и метапрот способствовало улучшению поведенческих реакций животных в тесте «ТЭИ».

Ключевые слова: физическая нагрузка, ноотропы, актопротекторы, метапрот, фенотропил.

DOI 10.19163/1994-9480-2018-2(66)-107-111

THE INFLUENCE OF NEW PROMISING ACTOPROTECTORS ON THE DEVELOPMENT OF COGNITIVE DEFICITS IN RATS ON THE BACKGROUND OF DEBILITATING PHYSICAL EXERTION

A.V. Voronkov¹, M.P. Efremova¹, A.D. Gerashchenko¹, M.P. Voronkova²

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –
affiliate of the FSBEI HE «The Volgograd State Medical University»
of Public Health Ministry of the Russian Federation,

²FSBEI HE «The Volgograd State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation

A study devoted to the study of the nootropic component of the actoprotective activity of compounds of natural origin after the physical exertion was carried out. The experiment was performed on mature male masculine Wistar lines, weighing 200–230 g. In the course of the experiment, it was found that the course administration of the metaprot drug compared to the correction of the resulting cognitive imbalance, which is reflected in the reduction in the time to reach the site by 61.6 % ($p < 0,05$) in the Morris Water Labyrinth Test (VLM) NK, and also exceeded the time to reach the site of the group receiving ATACL by 28,7 % ($p < 0,05$). Of all the naturally occurring compounds tested, ATACL substance has the most pronounced nootropic properties. Time to reach the site was higher relative to the ND group by 46,1 % ($p < 0,05$), (the number of non-rat rats was 10 % at that), in the «VLM» test. In the test «Conditional reflex of passive avoidance» (ADPI) against the background of the introduction of the substance ATACL, as well as the preparation of the metaprot compared, after physical exertion there was a decrease in the latent period, relative to the indicator of the NK group by 67,6 % (ATACL) ($p < 0,05$), and by 67,9 % (metaprot) ($p < 0,05$). Course introduction of ATACL and metaprot to rats promoted the improvement of behavioral reactions of animals in the «TEI» test.

Key words: physical activity, nootropics, actoprotectors, metaprot, fenotropil.

Проблема реабилитации в спорте высоких достижений стоит в настоящее время очень остро и остается одной из актуальных в спортивной медицине. Спорт высоких достижений требует мобилизации всех физических и психических резервов [9]. Известно, что запредельные физические нагрузки приводят к срыву не только адаптационных возможностей, но и к недовосстановлению организма. К факторам, лимитирующим

работоспособность, можно отнести не только оксидативный стресс, ишемию, лакта-ацидоз [10, 4], но также в условиях перегрузок спортсмены могут испытывать глубокое истощение медиаторов в мозге, что приводит к когнитивным нарушениям. Поддержание физической формы сегодня немыслимо без должной фармакологической поддержки. По этой причине особый интерес вызывает относительно новый класс лекарственных

препаратов – актопротекторы [6, 2]. Однако данная фармакотерапевтическая группа представлена ограниченным количеством лекарственных препаратов [5]. Поэтому целесообразным является поиск фармакологических средств с поливалентным механизмом действия, в частности, природного происхождения (природные субстанции обладают значительно лучшим профилем безопасности, при сопоставимой эффективности применения, по сравнению с их химическими аналогами), так как значительно возрастает безопасность применения данных веществ.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить ноотропный компонент актопротекторной активности некоторых природных соединений на фоне физических нагрузок крыс.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Предварительно была произведена рандомизация лабораторных крыс на основе следующих тестов: принудительное плавание с нагрузкой, водного лабиринта Морриса (ВЛМ) [3], экстраполяционного избавления (ТЭИ) [11] и условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) [9]. После этого было сформировано семь равных экспериментальных групп ($n = 10$). Первая группа интактных животных (плавали по 3 животных в группе); вторая – негативный контроль (НК), получавшая хлорид натрия в эквимольном объеме; третья группа – 100 мг/кг [1]; четвертая – комбинацию АК-17 (АТАСЛ + катехин гидрат), в дозировке 100 мг/кг + 50 мг/кг [1]; пятая – катехин гидрат в дозировке 100 мг/кг [1]; шестая и седьмая группы получали препараты сравнения метапрот и фенотропил в дозировке 25 мг/кг [8] и 200 мг/кг соответственно. Экспериментальные дозы фенотропила были выбраны с учетом межвидового коэффициента пересчета (использовались эффективные дозы для человека). Изучаемые вещества животным вводили интрагастрально за один час до тестирования.

Физические перегрузки воспроизводили в тесте принудительное плавание с нагрузкой 20 % от массы тела животного на протяжении 10 дней. Впоследствии оценивали изменения когнитивных функций исследуемых соединений в тестах ВЛМ [3], «УРПИ» [9] и «ТЭИ» [1].

Результаты обрабатывали методом вариационной статистики. Межгрупповые различия анализировались параметрическими или непараметрическими методами, в зависимости от типа распределения. В качестве параметрического критерия использован критерий Стьюдента. В качестве непараметрического критерия – U-критерий Манна-Уитни. Различия определены при $p > 0,05$ уровне значимости. Для статистической обработки результатов использовали пакет программ «StatPlus 2009».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные показатели теста «Водный лабиринт Морриса» приведены в табл. 1. Как видно по латентному периоду достижения площадки, статистически

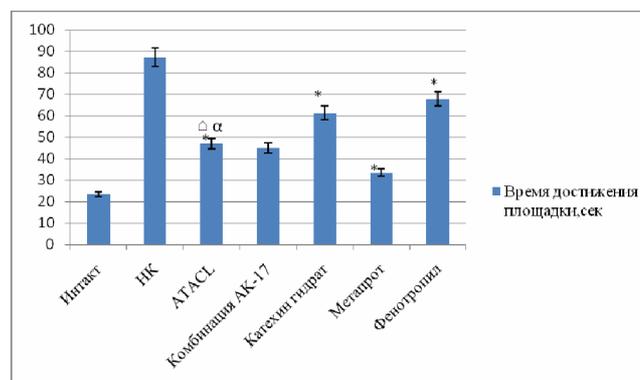
значимых отличий между всеми экспериментальными группами установлено не было.

Таблица 1

Исходные показатели латентного периода достижения площадки в тесте «ВЛМ»

Группа	ЛП достижения площадки, с
Интакт	23,430 ± 0,169
Негативный контроль	24,500 ± 0,248
АТАСЛ	24,110 ± 0,313
Комбинация АК-17	24,330 ± 0,299
Катехин гидрат	23,930 ± 0,282
Метапрот	23,530 ± 0,222
Фенотропил	23,670 ± 0,229

После проведения эксперимента установлено, что у группы интактных животных значимых различий, относительно первоначальных показателей данной группы крыс, установлено не было. В группе негативного контроля, лишенных фармакологической коррекции, время достижения площадки составляло (87,25 ± 9,12) с. В то же время необходимо отметить, что число не достигших платформы крыс было равно 20 % (рис. 1).



*Достоверно относительно группы негативного контроля ($p < 0,05$); [†]достоверно относительно группы, получавшей Метапрот ($p < 0,05$); [‡]достоверно относительно группы, получавшей Фенотропил ($p < 0,05$).

Рис. 1. Влияние исследуемых соединений и препаратов сравнения на время достижения площадки в тесте «ВЛМ»

На фоне применения препаратов сравнения – фенотропила и метапрота время достижения площадки достоверно сокращается на 22,4 % ($p < 0,05$) и на 61,6 % ($p < 0,05$) соответственно аналогичного времени группы крыс НК. В группе, получавшей фенотропил, у 30 % крыс латентный период не был установлен, чего не сказать о группе, получавшей метапрот, где все крысы достигли «спасательного острова».

Следует также отметить, что у группы, получавшей метапрот, время достижения площадки было быстрее на 28,7 %, относительно группы, получавшей АТАСЛ ($p < 0,05$).

У животных, которым вводили субстанцию АТАСЛ, время достижения площадки было выше относительно группы НК на 46,1 % ($p < 0,05$), (число не нашедших площадку крыс составляло при этом 10 %.).

У крыс, получавших комбинацию АК-17, наблюдается сокращение латентного периода достижения площадки на 48,4 % ($p < 0,05$), (относительно группы НК), отмечено также, что 30 % животных не нашли за установленное время «спасательный остров».

Этап исследования показал, что на фоне введения крысам катехин гидрата 20 % лабораторных животных не находят возвышающуюся платформу в течение эксперимента. У достигших платформы крыс наблюдалось снижение времени достижения платформы на 30,1 % ($p < 0,05$), табл. 2.

Таблица 2

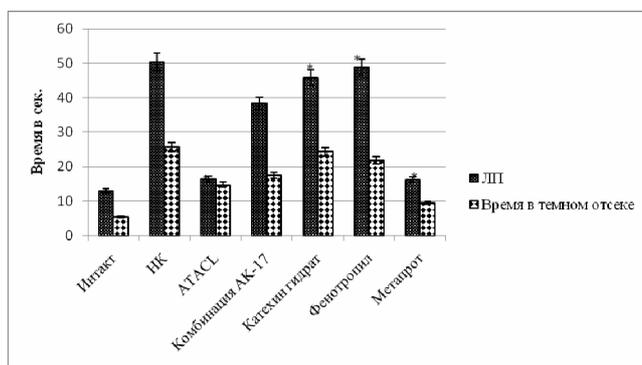
Исходные показатели поведенческой активности экспериментальных животных в тесте «УРПИ»

Группа	ЛП, с	Время в темном отсеке, с	Время в светлом отсеке, с	Количество заходов
Интакт	12,1 ± 0,3	8,4 ± 0,4	99,5 ± 0,7	1
Негативный контроль	11,44 ± 0,40	9,3 ± 0,5	99,26 ± 0,70	1
АТАСЛ	13,93 ± 0,30	8,4 ± 0,5	97,67 ± 0,60	1
Комбинация АК-17	13,6 ± 0,50	10,8 ± 0,5	95,6 ± 0,3	1
Катехин гидрат	11,8 ± 0,4	8,2 ± 0,4	100,0 ± 0,8	1
Метапрот	11,5 ± 0,5	9,5 ± 0,6	99,0 ± 0,6	1
Фенотропил	14,3 ± 0,5	9,9 ± 0,7	95,8 ± 1,1	1

После воспроизведения физической нагрузки поведенческий статус интактных крыс статистически значимо не отличался от исходных показателей (рис. 2). У группы животных негативного контроля отмечено удлинение латентного интервала захода в темный отсек по сравнению с исходными показателями на 340 % ($p < 0,05$), также увеличилось время пребывания животного в темном отсеке на 176 % ($p < 0,05$). Время нахождения в светлом отсеке снизилось незначительно.

На фоне введения субстанции АТАСЛ, а также препарата сравнения метапрот, после физической нагрузки наблюдалось снижение латентного периода, относительно показателя группы НК на 68 % (АТАСЛ) ($p < 0,05$) и на 67,9 % (метапрот) ($p < 0,05$).

У крыс, получавших комбинацию АК-17, было установлено незначительное снижение латентного периода первого захода в темный отсек 23,8 % ($p < 0,05$) по сравнению с группой НК.



*Достоверно относительно группы негативного контроля ($p < 0,05$).

Рис. 2. Влияние исследуемых соединений и препаратов сравнения на поведенческий статус животных в тесте «УРПИ» после физической нагрузки

На фоне введения лабораторным животным катехин гидрата и фенотропила статистически значимых отличий от группы НК отмечено не было (рис. 2).

Исходные показатели теста «ТЭИ» приведены табл. 3. Можно заметить, что статистически достоверных различий между экспериментальными группами крыс установлено не было.

Таблица 3

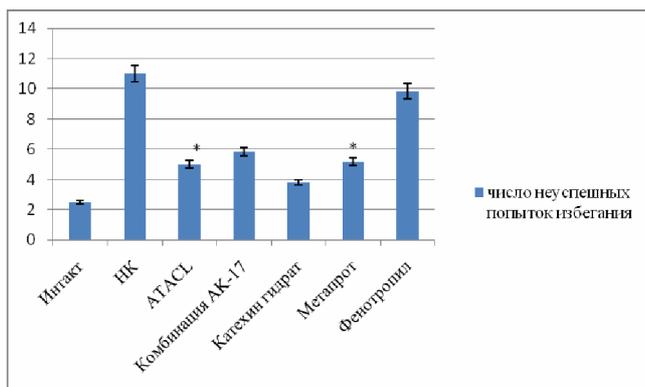
Исходная поведенческая активность экспериментальных животных в тесте «ТЭИ»

Группа	Число неуспешных попыток избегания	Латентный период подныривания, с
Интакт	3,2 ± 0,2	29,7 ± 0,7
НК	3,7 ± 0,4	32,3 ± 0,6
АТАСЛ	4,1 ± 0,5	30,0 ± 0,5
Комбинация АК-17	4,4 ± 0,5	30,9 ± 0,5
Катехин гидрат	5,3 ± 0,4	31,4 ± 0,4
Метапрот	4,9 ± 0,5	32,8 ± 0,4
Фенотропил	5,1 ± 0,5	32,1 ± 0,5

Интенсивные физические и психоэмоциональные перегрузки не вызвали изменения в поведенческих реакциях интактных крыс в тесте «экстраполяционного избавления». На фоне физических нагрузок у группы крыс негативного контроля наблюдается увеличение число прыжков на 197,3 %, а также увеличение латентного периода на 125,1 % относительно исходных показателей (рис. 3).

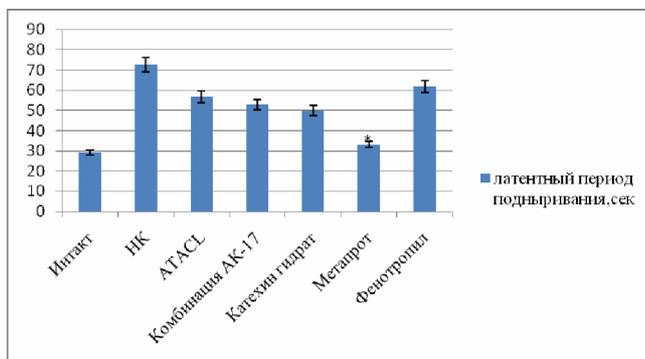
При применении АТАСЛ, комбинации АК-17 и метапрота были получены схожие результаты. А именно, наблюдалось снижение числа «прыжков» относительно группы НК на 54,5 % ($p < 0,05$), 47 % и 53 % ($p < 0,05$) соответственно. Аналогичная тенденция в снижении наблюдалась и в латентном периоде подныривания. Так, в группе, получавших АТАСЛ, ЛП был ниже

относительно группы негативного контроля на 22,1 %. В группе получавших комбинацию АК-17 латентный период подныривания был ниже на 27,3 %, а в получавшей препарат сравнения метапрот – на 54,4 % ($p < 0,05$) относительно группы негативного контроля.



а

*Достоверно относительно группы негативного контроля ($p < 0,05$).



б

*Достоверно относительно группы негативного контроля ($p < 0,05$).

Рис. 3. Изменение поведенческих реакций крыс в тесте «ТЭИ» на фоне интенсивных физических и психоэмоциональных перегрузок

Курсовое введение крысам катехин гидрата способствовало улучшению поведенческих реакций животных в тесте «ТЭИ». Так, число «прыжков», относительно группы негативного контроля, снизилось на 65,4 %, а также сократился латентный период подныривания на 31,4 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В условиях истощающих физических нагрузок у крыс наблюдается развитие психоэмоционального дисбаланса, а также снижение когнитивного потенциала, что подтверждается полученными в тестах «ВЛМ», «УРПИ» и «ТЭИ» данными. Курсовое введение препарата сравнения метапрот способствовало коррекции

возникшего когнитивного дисбаланса, в то время как на фоне введения фенотропила статистически значимых отличий от группы негативного контроля установлено не было. Из всех исследуемых природных соединений наибольшее влияние на когнитивные функции оказывала субстанция АТАСЛ в вводимой дозировке 100 мг/кг. В тесте «ВЛМ» время достижения площадки было ниже относительно группы НК на 46,1 % ($p < 0,05$), (число не нашедших площадку крыс составляло при этом 10 %).

2. На фоне введения субстанции АТАСЛ в тесте «УРПИ» наблюдалось снижение ЛП, относительно показателя группы НК на 67,6 % ($p < 0,05$) (АТАСЛ) и на 67,9 % (метапрот) ($p < 0,05$). Курсовое введение крысам субстанции АТАСЛ способствовало улучшению поведенческих реакций животных в тесте «Экстраполяционного избавления». Статистически значимых отличий между группой, получавшей субстанцию АТАСЛ, и группой, получавшей препарат сравнения метапрот, установлено не было.

3. В ходе проведенного исследования было установлено, что изучаемая субстанция АТАСЛ не превосходила препарат сравнения по показателю латентный период достижения площадки (в тесте «ВЛМ») и имело схожие показатели в тестах «УРПИ» и «ТЭИ». Таким образом, целесообразно дальнейшее изучение ноотропного компонента актопротекторной активности данной субстанции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронков А.В., Абаев В.Т., Оганесян Э.Т., Поздняков Д.И. Изучение влияния субстанции АТАСЛ на физическое и психическое состояние животных в условиях длительных истощающих нагрузок // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 628.
2. Воронков А.В., Оганесян Э.Т., Герашенко А.Д. Аспекты актопротекторной активности некоторых природных соединений различной химической структуры // Спортивная медицина: наука и практика. – 2017. – Т. 7. – № 1. – С. 92–96.
3. Зоц М.А., Ивашкина О.И., Иванова А.А., Анохин К.В. Формирование у мышей пространственной и непространственной памяти в разных версиях краткого обучения в водном лабиринте Морриса // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 156, № 11.
4. Кулиенков О.С. Фармакологическая помощь спортсмену: Коррекция факторов, лимитирующих спортивный результат. – М.: Советский спорт, 2006. – 240 с.
5. Лебедева С.А., Бабаниязова З.Х., Бабаниязов Х.Х. Изучение комбинированного действия металлокомплексных соединений производных винилимидазола на физическую работоспособность // Вестник Брянского государственного университета. – 2010. – № 4. – С. 182–185.
6. Малахов В.А., Ромешвили Е.С. Актопротекторы // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 1. – С. 39–42.
7. Тимофеев Н.Н., Королев Ю.Н., Голубев В.Н. Динамика показателей физической работоспособности под влиянием гипоксических тренировок // Актуальные проблемы физической подготовки силовых структур. – 2012. – № 4.

8. Трошина М.В., Иванова Т.Г., Люты Р.Ю. и др. Исследование влияния новых производных гетероциклических соединений и аминокислот на физическую работоспособность животных в обычных условиях // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2015. – № 4 (201). – Выпуск 29.

9. Тушмалова Н.А., Прагина Л.Л., Мальцева Е.Л., Воеводина Е.Б., Бурлакова Е.Б. Влияние малых доз Полидана на условный рефлекс пассивного избегания (как модели памяти) у крыс // Вестник Московского университета. Сер.16. Биология. – 2008. – № 4.

10. Шустов Е.Б., Капанате Г.Д., Станкова Н.В., Ревякина А.О. Гипоксия физической нагрузки у спортсменов и лабораторных животных // Биомедицина. – 2014. – № 4. – С. 4–16.

11. Якимова Н.Л., Соседова Л.М. Дофамин-зависимое нарушение поведения белых крыс с интоксикацией сулемой в тесте экстраполяционного избегания // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 1 (89).

REFERENCES

1. Voronkov A.V., Abaev V.T., Oganessian E.H.T., Pozdnyakov D.I. Izuchenie vliyaniya substancii ATACL na fizicheskoe i psicheskoe sostoyanie zhivotnyh v usloviyah dlitel'nyh istoshchayushchih nagruzok [The study of the influence of ATACL substance on the physical and mental state of animals under conditions of prolonged depleting loads]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2015, no 3. pp. 628. (In Russ.; abstr. in Engl.).

2. Voronkov A.V., Oganessian E.T., Gerashchenko A.D. Aspekty aktoprotektoynoy aktivnosti nekotoryh prirodnyh soedinenij razlichnoj himicheskoy struktury [Aspects of actioprotective activity of some natural compounds of different chemical structure]. *Sportivnaya medicina: nauka i praktika* [Sports Medicine: Science and Practice], 2017, Vol. 7, no. 1, pp. 92–96. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Zoc M.A., Ivashkina O.I., Ivanova A.A., Anohin K.V. Formirovaniye u myshey prostranstvennoy i neprostranstvennoy pamyati v raznyh versiyah kratkogo obucheniya v vodnom labirinte Morrisa [Formation of spatial and non-spatial memory in mice in different versions of brief training in Morris water labyrinth]. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2013, Vol. 156, no. 11. (In Russ.; abstr. in Engl.).

4. Kulienkov O.S. Farmakologicheskaya pomoshch' sportmenu: Korrekciya faktorov, limitiruyushchih sportivnyj rezul'tat [Pharmacological assistance to the athlete:

Correction of factors that limit the athletic performance]. Moscow: Sovetskij sport, 2006. P. 240.

5. Lebedeva S.A., Babaniyazova Z.H., Babaniyazov H.H. Izuchenie kombinirovannogo dejstviya metallokompleksnyh soedinenij proizvodnyh vinilimidazola na fizicheskuyu rabotosposobnost' [Study of the combined action of metal-complex compounds of vinylimidazole derivatives on physical performance]. *Vestnik Bryanskogo gosudarstvennogo universiteta* [Bulletin of Bryansk State University], 2010, no. 4, pp. 182–185. (In Russ.; abstr. in Engl.).

6. Malahov V.A., Romeshvili E.S. Aktoprotektory [Actoprotectors]. *Novosti mediciny i farmacii* [News of Medicine and Pharmacy], no. 1, 2011, pp. 39–42. (In Russ.; abstr. in Engl.).

7. Timofeev N.N., Korolev Y.N., Golubev V.N. Dinamika pokazatelej fizicheskoy rabotosposobnosti pod vliyaniem gipoksicheskikh trenirovok [Dynamics of indicators of physical working capacity under the influence of hypoxic training]. *Aktual'nye problemy fizicheskoy podgotovki silovyh struktur* [Actual problems of physical training of power structures], 2012, no. 4. (In Russ.; abstr. in Engl.).

8. Troshina M.V., Ivanova T.G., Lyutyj R.YU., et al. Issledovanie vliyaniya novyh proizvodnyh geterociklicheskih soedinenij i aminokislot na fizicheskuyu rabotosposobnost' zhivotnyh v obychnykh usloviyah [Investigation of the effect of new derivatives of heterocyclic compounds and amino acids on the physical working capacity of animals under normal conditions]. *Nauchnye vedomosti Seriya Medicina. Farmaciya* [Scientific bulletins. Series Medicine. Pharmacy], 2015, no. 4 (201), Ed. 29. (In Russ.; abstr. in Engl.).

9. Tushmalova N.A., Pragina L.L., Mal'tseva E.L., Voevodina E.B., Burlakova E.B. Vliyaniye malyh doz Polidana na uslovnnyj refleks passivnogo izbeganiya (kak modeli pamyati) u krysov [Influence of small doses of Polydane on the conditioned reflex of passive avoidance (as a memory model) in rats]. *Vestnik Moskovskogo universiteta ser. 16. Biologiya* [Bulletin of Moscow University. Ser. 16. Biology], 2008, no. 4. (In Russ.; abstr. in Engl.).

10. Shustov E.B., Kapanade G.D., Stankova N.V., Revyakina A.O. Gipoksiya fizicheskoy nagruzki u sportsmenov i laboratornyh zhivotnyh [Hypoxia of physical activity in athletes and laboratory animals]. *Biomedicina* [Biomedicine], 2014, no. 4, pp. 4–16. (In Russ.; abstr. in Engl.).

11. Yakimova N.L., Sosodova L.M. Dofamin-zavisimoye narusheniye povedeniya belyh krysov s intoksikaciey sulemoy v teste ehkstrapolyacionnogo izbavleniya [Dopamine-dependent impairment of the behavior of white rats with intoxicant intoxication in the extrapolation disposal test]. *Byulleten' VSNC SO RAMN* [Bulletin VSSC of the RAMS], 2013, no. 1 (89). (In Russ.; abstr. in Engl.).

Контактная информация

Герашенко Анастасия Дмитриевна – аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: anastasia_gerashchenko@mail.ru