

ПРОТИВОСТРЕССОВОЕ И АНТИДЕПРЕССИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ УМЕРЕННОМ СТРЕССЕ

УДК 615.276
DOI: 10.17816/RCF16269-73

© **Б.А. Муруев, С.М. Гуляев, Л.Н. Шантанова, А.Г. Мондодоев**

ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, Улан-Удэ, Россия

Для цитирования: Муруев Б.А., Гуляев С.М., Шантанова Л.Н., Мондодоев А.Г. Противострессовое и антидепрессивное действие растительного средства при хроническом умеренном стрессе // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16. – № 2. – С. 69–73. doi: 10.17816/RCF16269-73

Поступила в редакцию 11.05.2018

Принята к печати 25.06.2018

◆ **Резюме.** В настоящей работе проведено исследование влияния комплексного растительного средства на функции ЦНС у крыс на модели хронического непредсказуемого умеренного стресса. Уровень стрессовых расстройств у животных определяли по поведенческим реакциям с помощью методов «открытое поле», «крестообразный приподнятый лабиринт», «тест принудительного плавания», «модель подвешивания за хвост»

и изменениям весовых показателей органов-мишеней при стрессе. Установлено, что комплексное растительное средство оказывает адаптогенное, противострессовое, антидепрессивное действие.

◆ **Ключевые слова:** хронический умеренный стресс; депрессия; растительное средство; адаптогены; антидепрессивный эффект.

ANTISTRESS AND ANTIDEPRESSANT ACTIVITY OF A PLANT DRUG IN A MILD CHRONIC STRESS MODEL

© *B.A. Muruev, S.M. Gulyaev, L.N. Shantanova, A.G. Mondodoev*

Institute of General and Experimental Biology of the SB RAS, Ulan-Ude, Russia

For citation: Muruev BA, Gulyaev SM, Shantanova LN, Mondodoev AG. Antistress and antidepressant activity of a plant drug in a mild chronic stress model. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(2):69-73. doi: 10.17816/RCF16269-73

Received: 11.05.2018

Accepted: 25.06.2018

◆ **Abstract.** The effect of a complex herbal remedy on the function of the central nervous system in rats on a model of chronic unpredictable mild stress was studied in the present work. The level of stress disorders was determined by the behavioral responses in rats using the methods of “open field”, “elevated plus maze”, “forced swimming test”

and “tail suspension model”, weights of target organs. It is established that the complex herbal remedy has adaptogenic, anti-stress and antidepressant effects.

◆ **Keywords:** chronic mild stress; depression; herbal remedy; adaptogenes; antidepressant effect.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический стресс, как результат длительного воздействия различных стрессовых факторов и напряжения защитных ресурсов организма человека, может являться главной причиной развития психосоматических заболеваний, а также невротических и глубоких депрессивных расстройств. Для уменьшения психоэмоциональных и депрессивных реакций на стрессовые факторы, главным образом у лиц, склонных к дистимии и депрессивным состояниям, обычно используют препараты узконаправленного действия. Однако прием, к примеру, антидепрессантов нередко сопровождается развитием побочных явлений и/или ответных реакций организма

после резкой отмены препарата [1]. В этой связи перспективным является разработка противострессовых/антидепрессивных средств из натурального сырья, в частности из растений. Широко используемые в фитотерапии растения обладают, как правило, мягким пролонгированным лечебным эффектом и малой токсичностью [6]. В институте общей и экспериментальной биологии СО РАН разработано комплексное средство из травы серпухи васильковой, листьев бадана толстолистного, травы эхинацеи пурпурной и др., направленное на коррекцию стрессовых/депрессивных состояний. По данным литературы, метод воспроизведения хронического, умеренного стресса у лабораторных животных (формирует устойчивые депрессивные поведенческие паттерны) используется в качестве эксперименталь-

ной модели депрессии для изучения антидепрессивных средств [10–12, 15]. Целью настоящего исследования явилось определение противострессового и антидепрессивного действия комплексного растительного средства при хроническом умеренном стрессе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служил сухой этанольный экстракт из растений (трава *Serratula centauroides* (L.) — 30 %, листья *Bergenia crassifolia* (L.) *Fritsch* — 10 %, трава *Echinacea purpurea* (L.) *Moench* — 20 % и др.), полученный путем трехкратной экстракции спиртом этиловым (30–70 %) и высушивания в вакуум-сушильном шкафу.

Исследования были проведены на крысах линии Wistar обоего пола с исходной массой 170–190 г в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и иных научных целях. Животные были распределены на четыре группы: 1-я группа — интактные животные ($n = 10$); 2-я — контрольные животные, подвергнутые хроническому стрессу ($n = 10$); 3-я — животные опытной группы I, получавшие испытуемое средство + хронический стресс ($n = 10$), 4-я — животные опытной группы II, получавшие препарат сравнения + хронический стресс ($n = 10$). Животным опытной группы I вводили внутривенно испытуемое средство в дозе 100 мг/кг однократно со второй недели эксперимента в течение 3 недель; животным опытной группы II — деалкоголизованный экстракт из корней левзеи сафлоровидной в дозе 5 мл/кг, служивший препаратом сравнения, по вышеуказанной схеме. Контрольным крысам вводили воду, очищенную в эквивалентном количестве по аналогичной схеме.

В работе использовали модель хронического непредсказуемого умеренного стресса в модифи-

кации [15]. Крыс подвергали разным видам стрессовых воздействий однократно в сутки в утренние часы (с 8 до 10 часов) или вечером (с 16 часов), например: 1-й день недели — крыс помещали на возвышенную тесную сухую площадку (20 × 30 см), расположенную в бассейне с холодной водой — 8–10 °C (1 час); 2-й день — иммобилизация крыс в пенале (1 час); 3-й — подвешивание крыс за шейную складку (5 мин); 4-й день — крыс помещали в клетку с полом, залитым холодной водой (1 час); 5-й день — депривация воды и пищи (с вечера); 6-й день — наклон «домашней» клетки под углом в 45° (с вечера), 7-й день — без стресса. Стрессовые процедуры осуществляли в стохастическом режиме (чередую время проведения и вид стрессора) в течение 4 недель по одинаковой для каждой группы схеме. Через 4 недели после завершения серий стрессовых воздействий проводили тестирование крыс с помощью методов: «крестообразный приподнятый лабиринт» (КПЛ), «открытое поле» (ОП), «тест принудительного плавания», «модель подвешивания за хвост» (МПХ) [4, 13]. После окончания эксперимента крыс декапитировали, извлекали надпочечники, тимус, селезенку и определяли их относительную массу (в мг на 100 г массы крысы).

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с применением t -критерия Стьюдента [5]. Различия показателей считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследований установлено, что у животных контрольной группы отмечался высокий уровень тревожности: время пребывания в открытых рукавах КПЛ и количество заходов в них было значительно меньше по сравнению с таковыми показателями интактных крыс (табл. 1).

■ Таблица 1. Влияние растительного средства на поведение животных в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» при хроническом стрессе

Показатели		Группы			
		Интактные	Контроль	Опыт I	Опыт II
Количество заходов	Открытый рукав	1,9 ± 0,2	0,2 ± 0,1 [#]	1,0 ± 0,2 [*]	0,5 ± 0,1 [*]
	Закрытый рукав	2,8 ± 0,3	0,7 ± 0,2 [#]	2,0 ± 0,2 [*]	2,2 ± 0,4 [*]
Время нахождения	Открытый рукав	70,3 ± 5,6	13,2 ± 2,1 [#]	63,3 ± 7,4 [*]	22,8 ± 2,5 [*]
	Закрытый рукав	216,5 ± 30,0	280,5 ± 5,6 [#]	226 ± 21,5 [*]	259,8 ± 6,0 [*]
	Центральная площадка	13,2 ± 1,5	6,3 ± 0,7 [#]	10,7 ± 0,3 [*]	17,4 ± 2,1 [*]
Вертикальная активность		7,3 ± 0,2	2,6 ± 0,4 [#]	6,7 ± 0,5 [*]	3,5 ± 1,1
Свешивание		2,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1 [#]	2,4 ± 0,6 [*]	1,7 ± 0,5
Грумминг		0,8 ± 0,1	1,9 ± 0,2 [#]	1,0 ± 0,3 [*]	0,9 ± 0,2 [*]
Дефекации		0,1 ± 0,1	2,1 ± 0,2 [#]	0,4 ± 0,2 [*]	0,6 ± 0,1 [*]
Примечание: здесь и далее знак # означает, что различия значимы по сравнению с показателями интактной группы при $p < 0,05$; * различия значимы по сравнению с контролем при $p < 0,05$					

Уровень двигательной, поисковой активности у контрольных крыс и количество болюсов в тесте ОП также заметно отличались от показателей интактных животных (табл. 2).

Введение испытуемого средства крысам оказывало противострессовое действие: время пребывания в открытых рукавах КПЛ, количество заходов в них было больше контрольных значений ($p < 0,05$). Уровень двигательной, поисково-исследовательской активности в ОП были выше, а количество болюсов — меньше по сравнению с контролем ($p < 0,05$). При этом показатели опытной группы I были сопоставимы с таковыми показателями опытной группы II. В тесте принудительного плавания и МПХ отмечали увеличение времени иммобильности у крыс контрольной группы по сравнению с показателями интактных крыс, что свидетельствовало о развитии у них депрессивного состояния. Введение испытуемого средства и препарата сравнения крысам обеих опытных групп (I и II) уменьшало период иммобильности в 2–3 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$) (табл. 3 и 4). Хронический стресс у контрольных животных приводил к увеличению массы надпочечников, уменьшению массы тимуса

и селезенки (табл. 5). У животных опытных групп эти показатели значительно отличались от контроля и мало отличались от таковых показателей интактных животных ($p < 0,05$).

В результате исследований установлено, что хронический непредсказуемый умеренный стресс у крыс контрольной группы приводит к стрессовым тревожным реакциям, формированию устойчивых депрессивных состояний и изменению относительной массы органов — тимуса, надпочечников и селезенки. Курсовое введение испытуемого средства препятствовало развитию у крыс стрессовых тревожно-депрессивных состояний, изменениям весовых показателей органов-мишеней при стрессе.

Формирование у крыс стресс-индуцируемых устойчивых поведенческих изменений в виде депрессивных расстройств в условиях эксперимента согласуется с литературными данными [11, 15], обусловлено активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [16]. Введение испытуемого средства животным оказывало противострессовое, антидепрессивное действие благодаря содержанию в его составе комплекса растений. Известно, что серпуха васильковая, бадан толстолист-

■ Таблица 2. Влияние растительного средства на поведение животных в тесте «открытое поле» при хроническом стрессе

Показатели	Группы			
	Интактные	Контроль	Опыт I	Опыт II
Горизонтальная активность	29,9 ± 3,0	17,9 ± 1,4 [#]	26,8 ± 3,0*	24,3 ± 2,3*
Периферические квадраты	25,3 ± 2,4	15,9 ± 1,3 [#]	22,8 ± 2,5*	20,8 ± 1,9*
Центральные квадраты	4,6 ± 0,7	2,0 ± 0,2 [#]	4,0 ± 0,6*	3,5 ± 0,5*
Вертикальная активность	6,1 ± 0,8	3,4 ± 0,5 [#]	5,0 ± 0,4*	4,1 ± 0,3
Норковый рефлекс	2,8 ± 0,3	1,2 ± 0,1 [#]	2,1 ± 0,2*	1,8 ± 0,2*
Грумминг	0,9 ± 0,1	1,9 ± 0,2 [#]	1,1 ± 0,1*	1,5 ± 0,1
Дефекации	1,3 ± 0,1	2,2 ± 0,1 [#]	1,5 ± 0,2*	1,8 ± 0,1*

■ Таблица 3. Влияние растительного средства на время иммобильности животных в тесте принудительного плавания при хроническом стрессе

Показатель	Группы			
	Интактные	Контроль	Опыт I	Опыт II
Время иммобильности, с	8,4 ± 0,5	42,6 ± 2,1 [#]	14,6 ± 1,1*	17,7 ± 1,8*

■ Таблица 4. Влияние растительного средства на время иммобильности животных в МПХ при хроническом стрессе

Показатель	Интактные	Контроль	Опыт I	Опыт II
Время иммобильности, с	6,9 ± 0,8	15,4 ± 1,6 [#]	7,2 ± 0,7*	8,1 ± 0,6*

■ Таблица 5. Влияние растительного средства на относительную массу органов крыс при хроническом стрессе

Относительная масса органов, мг/100г	Группы			
	Интактные	Контроль	Опыт I	Опыт II
Надпочечники	17,5 ± 1,5	24,56 ± 2,2 [#]	18,0 ± 1,65*	19,0 ± 1,4*
Тимус	105,7 ± 10,7	69,9 ± 7,85 [#]	91,0 ± 6,0*	104,0 ± 9,3*
Селезенка	394,25 ± 15,08	348,91 ± 10,01 [#]	390,0 ± 15,19*	388 ± 15,72*

ный и эхинацея пурпурная обладают адаптогенной, противострессорной активностью [3, 7, 8, 14]. Наличие в серпухе экидистероидных соединений способствует стимуляции адаптивных реакций в организме, оказывает нейромодулирующее влияние [2]; содержание фенольных соединений, флавоноидов в бадане толстолистном и эхинацее пурпурной обеспечивает адаптогенный, иммуномодулирующий и антиоксидантный эффекты [9, 14]. Комплекс содержащихся в указанных растениях биологически активных веществ оказывает потенцирующее/поли-модальное противострессовое и антидепрессивное действие.

Работа выполнена в рамках темы госзадания № 0337-2017-0001.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2010. [Mashkovskiy MD. Lekarstvennye sredstva. Moscow: Novaya volna; 2010. (In Russ.)]
2. Пчеленко Л.Д., Метелкина Л.Г., Володина С.О. Адаптогенный эффект экидистероидсодержащей фракции *Serratula coronata* L. // Химия растительного сырья. – 2002. – №1. – С. 69–80. [Pchelenko LD, Metelkina LG, Volodina SO. Adaptogennyy effect ekdisteroidsoderzhashchei fraktsii *Serratula coronata* L. *Khimiya rastitel'nogo syrya*. 2002;(1):69-80. (In Russ.)]
3. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность / Под ред. А.Л. Буданцева. – СПб.: КМК, 2010. – Т. 3. [Rastitelnye resursy Rossii: dikoras-tushchie tsvetkovye rasteniya, ikh komponentnyy sostav i biologicheskaya aktivnost. Ed by A.L. Budantsev. Saint Petersburg: KMK; 2010. Vol. 3. (In Russ.)]
4. Руководство по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. – М.: Медицина, 2005. [Rukovodstvo po eksperimental'nomu izucheniyu novykh farmakologicheskikh sredstv. Ed by R.U. Khabriev. Moscow: Meditsina; 2005. (In Russ.)]
5. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. [Sergienko VI, Bondareva IB. Matematicheskaya statistika v klinicheskikh issledovaniyakh. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. (In Russ.)]
6. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитотерапевтика: Руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агентство; 2000. [Sokolov SY. Fitoterapiya i fitofarmakologiya. Rukovodstvo dlya vrachey. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2000. (In Russ.)]
7. Шантанова Л.Н., Дашиев Д.Б., Раднаева Д.Б., Петрова Т.Г. Адаптогены в тибетской медицине // *Acta biomedica scientifica*. – 2008. – № 3. – С. 175. [Shantanova LN, Dashiev DB, Radnaeva DB, Petrova TG. Adaptogens in Tibetan medicine. *Acta biomedica scientifica*. 2008;(3):175. (In Russ.)]
8. Яременко К.В. Адаптогены в фитотерапии / I Российский фитотерапевтический съезд: сборник научных трудов; Москва, 14–16 марта 2008 г. – М., 2008. – С. 363–364. [Yaremenko KV. Adaptogeny v fitoterapii. In: Proceedings of the 1st Russian Phytotherapeutic Congress; Moscow, 14-16 Mar 2008. Moscow; 2008. p. 363-364. (In Russ.)]
9. Soley BD, Urchuk LJ, Tywin C, et al. Comparison of chemical components and antioxidant capacity of different *Echinacea* species. *J Pharm Pharmacol*. 2001;53(6):849-857. doi: 10.1211/0022357011776009.
10. Duman CH. Models of Depression. *Vitam Horm*. 2010;82:1-21. doi: 10.1016/s0083-6729(10)82001-1.
11. Hill MN, Hellems KG, Verma P, et al. Neurobiology of chronic mild stress: parallels to major depression. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(9):2085-2117. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.07.001.
12. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev*. 2007;87(3):873-904. doi: 10.1152/physrev.00041.2006.
13. Porsolt RD, Anton G, Blavet N, Jalfre M. Behavioural despair in rats: A new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur J Pharmacol*. 1978;47(4):379-391. doi: 10.1016/0014-2999(78)90118-8.
14. Shikov AN, Pozharitskaya ON, Makarova MN, et al. *Bergenia crassifolia* (L.) Fritsch pharmacology and phytochemistry. *Phytomedicine*. 2014;21(12):1534-1542. doi: 10.1016/j.phymed.2014.06.009.
15. Papp M, Willner P, Muscat R. An animal model of anhedonia: attenuation of sucrose consumption and place preference conditioning by chronic unpredictable mild stress. *Psychopharmacology*. 1991;104(2):255-259. doi: 10.1007/bf02244188.
16. Willner P. The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. *Neurobiol Stress*. 2017;6:78-93. doi: 10.1016/j.yjnstr.2016.08.002.

♦ Информация об авторах

Баир Андреевич Муруев — аспирант лаборатории экспериментальной фармакологии. ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН», Улан-Удэ. E-mail: s-gulyaev@inbox.ru.

Сергей Миронович Гуляев — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии. ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН», Улан-Удэ. E-mail: s-gulyaev@inbox.ru.

♦ Information about the authors

Bair A. Muruev — Post-Graduate Student of the Laboratory of Experimental Pharmacology. Institute of General and Experimental Biology of the SB RAS, Ulan-Ude, Russia. E-mail: s-gulyaev@inbox.ru.

Sergey M. Gulyaev — Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Experimental Pharmacology. Institute of General and Experimental Biology of the SB RAS, Ulan-Ude, Russia. E-mail: s-gulyaev@inbox.ru.

♦ Информация об авторах

Лариса Николаевна Шантанова — д-р биол. наук, заведующий лабораторией безопасности биологически активных веществ. ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН», Улан-Удэ. E-mail: s-gulyaev@inbox.ru.

Александр Гаврилович Мондодоев — д-р мед. наук, заведующий лабораторией экспериментальной фармакологии. ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН», Улан-Удэ. E-mail: s-gulyaev@inbox.ru.

♦ Information about the authors

Larisa N. Shantanova — Doctor of Biological Sciences, head of the laboratory of biologically active substances safety. Institute of General and Experimental Biology of the SB RAS, Ulan-Ude, Russia. E-mail: s-gulyaev@inbox.ru.

Alexander G. Mondodoev — Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Experimental Pharmacology. Institute of General and Experimental Biology of the SB RAS, Ulan-Ude, Russia. E-mail: s-gulyaev@inbox.ru.