© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020
УДК 616.89, 615.214

Е. В. Епифанцева[1], М. А. Романова[2], Р. Б. Сейдахметова[2], С. М. Адекенов[2], Е. В. Позднякова[1], Т. Т. Китова[3]

ВЛИЯНИЕ ГАРМИНА ГИДРОХЛОРИДА НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ КРЫС С МОДЕЛЬЮ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОГО РАССТРОЙСТВА

[1]Медицинский университет Караганды (Караганда, Казахстан),
[2]АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия» (Караганда, Казахстан),
[3]Медицинский университет Пловдива (Пловдив, Болгария)

Цель: изучение антидепрессивного и противотревожного действия гармина гидрохлорида у крыс с моделью стресс-индуцированного расстройства.

Материалы и методы: 30 самцов беспородных крыс ежедневно, в течение 21 сут подвергали стрессовому воздействию согласно модели хронического непредсказуемого умеренного стресса. С 22 сут дня животные с моделью стресс-индуцированного расстройства были разделены на 3 группы и получали лечение с 22 по 42 сут эксперимента соответственно принадлежности к группе: плацебо, гармина гидрохлорид, амитриптилин. Животные проходили исследование в поведенческих тестах «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт» до эксперимента, после формирования модели стресс-индуцированного расстройства и по завершению лечения.

Результаты и обсуждение: у крыс с моделью стресс-индуцированного расстройства отмечается изменение поведенческих реакций. Результаты показывают достоверное снижение показателей депрессивного и тревожного поведения животных в группах, получавших гармина гидрохлорид и амитриптилин, по сравнению с группой, получавшей плацебо. Это подтверждается статистически значимым увеличением количества перемещений, ориентировочно-исследовательских реакций, времени пребывания на открытом пространстве.

Выводы: у крыс с моделью стресс-индуцированного расстройства применение гармина гидрохлорида способствует купированию депрессивных и тревожных проявлений.

Ключевые слова: стрессовые расстройства, стресс-индуцированные расстройства, поведенческие расстройства, депрессия, тревога

Воздействие стресса является одним из ведущих факторов риска, наносящих ущерб здоровью и способствующих развитию поведенческих расстройств депрессивного и тревожного спектра [7]. Стресс-индуцированные расстройства разнообразны по своим проявлениям и представлены депрессивными, тревожными, диссоциативными, соматоформными и другими реакциями, в том числе смешанными реакциями на стресс и нарушениями адаптации [8]

Депрессия является одним из основных заболеваний в мировом масштабе, приводящих к инвалидности, количество зарегистрированных случаев которого составляет около 264 млн во всем мире [10]. Депрессия может быть описана как состояние, включающее в себя отсутствие мотивации, чувство безнадежности и потерю физической энергии.

Основные классы препаратов, использующиеся в лечении депрессивных и тревожных расстройств, представлены антидепрессантами, транквилизаторами, нормотимиками и малыми нейролептиками. Однако при всем имеющемся арсенале психотропных средств проблема фармакотерапии стресс-индуцированных расстройств остается открытой ввиду многогранности симптоматики и значительной фармакорезистентности.

Длительное время для лечения устойчивых и комбинированных форм стрессовых расстройств применяется группа ингибиторов моноаминооксидазы, основным механизмом действия которых является подавление инактивации моноаминовых медиаторов [2]. Особый интерес представляют селективные ингибиторы моноаминооксидазы, отличающиеся от традиционных неселективных меньшим набором побочных эффектов и сохранением высокого качества жизни.

В настоящее время в Республике Казахстан проводится изучение свойств гидрохлорида гармина (7-Метокси-1-метил-9Н-пиридо[3,4-b]индол-2N-гидрохлорид) – водорастворимой формы индольного алкалоида гармина, выделенного из этанольного экстракта корней *Peganum harmala L*. Проведенное доклиническое скрининг-исследование малых доз гармина гидрохлорида показало наличие у него антигипоксической, антидепрессивной и антипаркинсонической активности [5].

Таким образом, водорастворимая форма гармина – гармина гидрохлорид может рассматриваться как перспективный препарат для лечения депрессивных и тревожных расстройств.

Цель работы – изучение антидепрес-

сивного и противотревожного действия гармина гидрохлорида у крыс с моделью хронического непредсказуемого умеренного стресса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментах и других научных целях (Страсбург 1986 г), требованиями GLP OECD, Правилами надлежащей лабораторной практики ЕАЭС №81, приказ МЗСР РК №392 от 25 мая 2015 года. Исследование было одобрено решением Комитета по биоэтике «Медицинского университета Караганды» 17.06.2019 г, протокол № 65.

Экспериментальное исследование было проведено на 30 самцах беспородных крыс массой 450-500 гр. Все животные были подвергнуты испытанию в модели хронического непредсказуемого умеренного стресса (ХНУС) длительностью 21 сут, согласно модифицированной методике по Willner [4]. Модель предотвращает привыкание и адаптацию животных к конкретному виду стрессового фактора. Деление на группы осуществлялось путем рандомизированного отбора после формирования у животных модели стрессового расстройства. Животные были разделены на 3 группы: I группа – животные, которые получали препарат-плацебо (NaCl 0,9%), II группа – гармина гидрохлорид, III группа – амитриптилин в течение 21 сут.

После формирования модели и оценки в поведенческих тестах с 22 сут ежедневно в 10:00 крысам с помощью катетера внутрижелудочно вводили плацебо, гармина гидрохлорид, амитриптилин из расчета 4,5 мг/кг для гармина гидрохлорида и 4,5 мг/кг для амитриптилина индивидуально. Длительность лечения составляла 21 сут как время, рекомендованное для достижения психотерапевтического эффекта препарата [11].

Всем животным проводилось обследование в поведенческих тестах «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт» до начала формирования модели, на 7, 14, 21, 28, 35 и 42 сут эксперимента. Анализ и сравнение результатов поведенческих тестов проводилась по данным, полученным до начала эксперимента (0 сут), после формирования модели стресса (21 сут) и по завершению эксперимента (42 сут), выбранных контрольными точками.

Тест «Открытое поле». Исследование является информативной методикой, позволяющей адекватно оценивать психотропные эффекты повреждающих факторов окружающей среды. В этом тесте оцениваются двигательная и ориентировочно-исследовательская активность. Снижение общей подвижности животных в данном тесте является следствием повышения уровня их стрессированности, поскольку крысы реагируют замиранием на новые, потенциально опасные стимулы.

В тесте оценивалось количество горизонтальных перемещений (КГП), вертикальная двигательная активность (КВП), груминг, количество дефекаций (КД) и уринаций (КУ). Классическая модель исследования поведения, основанная на конфликте двух мотиваций – инстинктивной тенденции к исследованию нового окружения и тенденции минимизировать возможную опасность со стороны такового [9].

Тест «Приподнятый крестообразный лабиринт». Оценка тревожности подопытных животных в приподнятом крестообразном лабиринте основывается на рефлексе предпочтения темного пространства и боязни высоты.

Регистрируемые показатели: длительность пребывания в темных (ТРДлит) и светлых рукавах (СРДлит), число заходов в темные (КПТР) и светлые рукава (КПСР), длительность центровых посещений (ЦДлит) в секундах, количество стоек (Стойки) и свешиваний (Свеш) с рукава, уринаций (У), дефекаций (Д) [1]. Метод позволяет оценить степень тревожности, возникающую в результате стресса, вызванного высотой и необычностью ситуации – помещением на открытое освещенное пространство [3, 6].

Статистическая обработка результатов проведена по алгоритмам программы «Statistica 6.0» после предварительной проверки предположения о нормальном характере распределения полученных данных по тесту Колмогорова – Смирнова.

Сравнение показателей поведенческих тестов в 1 и 2 контрольной точках проводилось с использованием рангового Т-критерия Уилкоксона (α=0,05). Множественные сравнения показателей в трех контрольных точках проводилось с использованием Н-критерия Краскела – Уоллиса (α=0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате формирования стресс-индуцированного расстройства в модели ХНУС по данным оценки поведенческих реакций выявлены статистически достоверные отличия по всем показателям теста «Приподнятый крестообразный лабиринт» и по 3 показателям теста «Открытое поле», которые к завершению эксперимента имели достоверно значимые различия по параметрам, характеризующим депрессивную либо тревожную направленность поведенческих реакций.

Таблица 1 – Описательные статистики (Me, Q1, Q3) в тесте «Открытое поле»

Показатель	**До эксперимента**			**Стресс**			**После лечения**								
							I группа			**II группа**			**III группа**		
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3
КГП	21	18	25	6	3	7	3	2	4	6	5	7	4	3	4
КВП	11	8	12	2	1	3	1	0	2	1	1	2	1	1	1
Груминг	2	0	4	2	1	3	1	1	2	2	1	2	1	0	1
КД	2	1	2	2	1	3	1	0	1	2	1	3	1	0	1
КУ	1	1	2	0	0	1	0	0	1	2	1	2	1	0	1

Таблица 2 – Сравнение показателей в тесте «Открытое поле» до начала эксперимента и после формирования модели стрессового расстройства с использованием рангового Т-критерия Уилкоксона (α=0,05)

Показатель	**Т**	**р-уровень**
КГП	0,000	0,000
КВП	0,000	0,000
Груминг	117,5	0,353
КД	85,50	0,297
КУ	5,500	0,000

статистически значимые различия выделены жирным шрифтом (p≤0,05)

Таблица 3 – Множественные сравнения показателей в тесте «Открытое поле» после формирования модели стрессового расстройства и по завершению эксперимента с использованием Н-критерия Краскела – Уоллиса (α=0,05)

Н-критерий Краскела – Уоллиса (3, N= 60) = 18,02 p=0,000				
КГП	I группа	II группа	III группа	после стресса
I группа		0,006	1,000	0,013
II группа	0,006		0,027	1,000
III группа	1,000	0,027		0,067
Н-критерий Краскела – Уоллиса (3, N= 60) =12,40 p=0,006				
КВП	I группа	II группа	III группа	после стресса
I группа		1,000	1,000	0,071
II группа	1,000		1,000	0,972
III группа	1,000	1,000		0,028
Н-критерий Краскела – Уоллиса (3, N= 60) =7,532 p =0,057				
Груминг	I группа	II группа	III группа	после стресса
I группа		1,000	1,000	1,000
II группа	1,000		0,201	1,000
III группа	1,000	0,201		0,088
Н-критерий Краскела – Уоллиса (3, N= 60) =8,151 p =0,043				
КД	I группа	II группа	III группа	после стресса
I группа		0,174	1,000	0,126
II группа	0,174		0,756	1,000
III группа	1,000	0,756		0,789
Н-критерий Краскела – Уоллиса (3, N= 60) =12,29 p =0,006				
КУ	I группа	II группа	III группа	после стресса
I группа		0,044	1,000	1,000
II группа	0,044		0,615	0,017
III группа	1,000	0,615		1,000

статистически значимые различия выделены жирным шрифтом (если p≤α)

Таблица 4 – Множественные сравнения показателей в тесте «Открытое поле» до начала и по завершению эксперимента с использованием Н-критерия Краскела – Уоллиса (α=0,05)

Н-критерий Краскела – Уоллиса (3, N= 60) =48,09 p=0,000				
КГП	I группа	II группа	III группа	до начала эксперимента
I группа		0,483	1,000	0,000
II группа	0,483		0,835	0,004
III группа	1,000	0,835		0,000
Н-критерий Краскела – Уоллиса (3, N= 60) =45,79 p =0,000				
КВП	I группа	II группа	III группа	до начала эксперимента
I группа		1,000	1,000	0,000
II группа	1,000		1,000	0,000
III группа	1,000	1,000		0,000
Н-критерий Краскела – Уоллиса (3, N= 60) =6,413 p =0,093				
Груминг	I группа	II группа	III группа	до начала эксперимента
I группа		1,000	1,000	1,000
II группа	1,000		0,339	1,000
III группа	1,000	0,339		0,129
Н-критерий Краскела – Уоллиса (3, N= 60) =5,976 p =0,113				
КД	I группа	II группа	III группа	до начала эксперимента
I группа		0,171	1,000	0,533
II группа	0,171		0,775	1,000
III группа	1,000	0,775		1,000
Н-критерий Краскела – Уоллиса (3, N= 60) =12,98 p =0,005				
КУ	I группа	II группа	III группа	до начала эксперимента
I группа		0,036	1,000	0,020
II группа	0,036		0,539	1,000
III группа	1,000	0,539		0,595

статистически значимые различия выделены жирным шрифтом (если p≤α)

Таблица 5 – Описательные статистики (Me, Q1, Q3) в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт»

Показатель	До эксперимента			Стресс			После лечения								
							I группа			II группа			III группа		
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3
КПСР	2	1	2	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
КПТР	4	2	5	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1
СРДлит	16	9	25	0	0	8	8	0	12	16	14	20	10	7	13
ТРДлит	243	206	259	286	280	294	287	282	289	267	266	276	277	272	287
ЦДлит	51	13	67	12	4	17	7	4	11	13	9	16	12	9	14
Стойки	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1
Свеш	6	2	9	1	0	1	0	0	0	1	1	2	1	0	1
У	1	0	3	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1
Д	1	0	2	0	0	1	2	1	2	2	0	2	1	0	2

Таблица 6 – Сравнение показателей в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» до начала эксперимента и после формирования модели стрессового расстройства с использованием рангового Т-критерия Уилкоксона (α=0,05)

Показатели	Т	р-уровень
КПСР	0,000	0,000
КПТР	0,000	0,000
СРДлит	6,500	0,000
ТРДлит	0,000	0,000
ЦДлит	38,00	0,000
Стойки	10,00	0,023
Свеш	10,50	0,000
У	18,00	0,001
Д	42,50	0,108

статистически значимые различия выделены жирным шрифтом (если p≤α)

По завершению формирования у животных модели стрессового расстройства выявлено повышение уровня тревожности и депрессивного поведения в тесте «Открытое поле», что подтверждено сравнением показателей (табл. 1).

Наличие поведенческих расстройств (табл. 2) достоверно подтверждаются с использованием рангового Т-критерия Уилкоксона (α=0,05) снижением количества горизонтальных перемещений, вертикальной двигательной активности и частоты уринаций.

При проведении медикаментозной терапии результаты теста показали снижение уровня тревожности и депрессивного поведения в группах животных, получавших гармина гидрохлорид и амитриптилин.

По завершении эксперимента животные группы плацебо продолжали избегать открытого пространства, предпочитая нахождение в темных рукавах. Количество перемещений и длительность нахождения в темных рукавах не имело отличий от постстрессовых показателей с тенденцией к увеличению длительности пребывания в них. Данный тип поведения может характеризоваться как депрессивность с проявлениями апатии и тревожность, определяемая по избеганию светлых участков и снижению исследовательской деятельности. У животных I группы можно было отметить прогрессирование признаков поведенческих расстройств с некоторой компенсацией вегетативной дисфункции (табл. 3).

Результаты показали пролонгацию формирования стрессового расстройства у животных I группы на фоне прекращения воздействия стрессовых факторов. В группе плацебо у крыс продолжалось снижение КГП, достоверно отличное от постстрессовых показателей (0,013) и показателей 2 группы (0,006). КУ в I группе сохранялось на прежнем уровне и оставалось ниже исходных данных (0,020) (табл. 4), что достоверно ниже показателей животных II группы (0,044).

Показатели тестов животных группы, получавшей гармина гидрохлорид не демонстрируют достоверных отличий в поведении животных по основным параметрам, однако указывают на стабилизацию вегетативной функции статистически достоверным восстановлением КУ до исходного уровня (1,000). КГП животных II группы сохранялось на прежнем уровне.

У крыс, получавших амитриптилин, прогрессировало снижение КВП (0,028) и сохранялась тенденция к дальнейшему снижению КГП, статистически не подтверждаемая (0,067).

Показатели животных II и III группы показали положительную динамику в тестах, однако имели отличные результаты. Вегетативная функция животных во II группе имела более скорую динамику к нормализации по данным КУ с более высокой статистической значимостью. Вегетативный статус животных III группы характеризовался тенденцией к повышению КУ относительно исходных показателей, не имеющей статистической значимости и сопоставимой с показателями I группы.

Сравнение показателей в тесте «Открытое поле» между группами гармина гидрохлорида и амитриптилина сопоставимо, однако показало увеличение КВП в III группе (0,028). КВП у животных III группы достоверно меньше, чем во II группе (0,027). Данное отличие говорит о более высокой стрессированности животных III группы и меньшей двигательной активности. Тем не менее в указанном тесте показатели в обеих группах не достигали исходного уровня при наличии положительной динамики, преимущественно во II группе. Это подтверждается увеличением КГП и частоты

Таблица 7 – Множественные сравнения показателей в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» после формирования модели стрессового расстройства и по завершению эксперимента с использованием Н-критерия Краскела – Уоллиса (α=0,05)

Н-критерия Краскела – Уоллиса (3, N= 60) =19,39 p =0,000				
КПСР	I группа	II группа	III группа	после стресса
I группа		1,000	1,000	0,507
II группа	1,000		1,000	0,010
III группа	1,000	1,000		0,046
Н-критерия Краскела – Уоллиса (3, N= 60) =11,59 p =0,009				
КПТР	I группа	I группа	III группа	после стресса
I группа		1,000	1,000	1,000
II группа	1,000		1,000	0,949
III группа	1,000	1,000		1,000
Н-критерия Краскела – Уоллиса (3, N= 60) =26,93 p =0,000				
СРДлит	I группа	II группа	III группа	после стресса
I группа		0,047	1,000	0,712
II группа	0,047		0,397	0,000
III группа	1,000	0,397		0,062
Н-критерия Краскела – Уоллиса (3, N= 60) =17,71 p =0,001				
ТРДлит	I группа	II группа	III группа	после стресса
I группа		0,008	0,553	1,000
II группа	0,008		0,756	0,001
III группа	0,553	0,756		0,289
Н-критерия Краскела – Уоллиса (3, N= 60) =4,672 p =0,197				
ЦДлит	I группа	II группа	III группа	после стресса
I группа		0,214	0,856	1,000
II группа	0,214		1,000	1,000
III группа	0,856	1,000		1,000
Н-критерия Краскела – Уоллиса (3, N= 60) =5,481 p =0,140				
Стойки	I группа	II группа	III группа	после стресса
I группа		0,785	1,000	1,000
II группа	0,785		1,000	0,793
III группа	1,000	1,000		1,000
Н-критерия Краскела – Уоллиса (3, N= 60) =17,18 p =0,001				
Свеш	I группа	II группа	III группа	после стресса
I группа		0,002	1,000	0,810
II группа	0,002		0,103	0,020
III группа	1,000	0,103		1,000
Н-критерия Краскела – Уоллиса (3, N= 60) =4,604 p =0,203				
У	I группа	II группа	III группа	после стресса
I группа		1,000	1,000	1,000
II группа	1,000		1,000	0,340
III группа	1,000	1,000		1,000
Н-критерия Краскела – Уоллиса (3, N= 60) =13,42 p =0,004				
Д	I группа	II группа	III группа	после стресса
I группа		1,000	1,000	0,018
II группа	1,000		1,000	0,178
III группа	1,000	1,000		0,326

статистически значимые различия выделены жирным шрифтом (если p≤α)

Таблица 8 – Множественные сравнения показателей в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» до начала и по завершении эксперимента с использованием Н-критерия Краскела – Уоллиса (α=0,05)

Н-критерия Краскела – Уоллиса (3, N= 60) =15,32 p =0,002				
КПСР	I группа	II группа	III группа	до начала эксперимента
I группа		1,000	1,000	0,022
II группа	1,000		1,000	0,368
III группа	1,000	1,000		0,160
Н-критерия Краскела – Уоллиса (3, N= 60) =27,49 p =0,000				
КПТР	I группа	II группа	III группа	до начала эксперимента
I группа		1,000	1,000	0,001
II группа	1,000		1,000	0,037
III группа	1,000	1,000		0,004
Н-критерия Краскела – Уоллиса (3, N= 60) =12,12 p =0,007				
СРДлит	I группа	II группа	III группа	до начала эксперимента
I группа		0,030	1,000	0,036
II группа	0,030		0,201	1,000
III группа	1,000	0,201		0,330
Н-критерия Краскела – Уоллиса (3, N= 60) =44,47 p =0,000				
ТРДлит	I группа	II группа	III группа	до начала эксперимента
I группа		0,324	1,000	0,000
II группа	0,324		1,000	0,005
III группа	1,000	1,000		0,000
Н-критерия Краскела – Уоллиса (3, N= 60) =17,25 p =0,001				
ЦДлит	I группа	II группа	III группа	до начала эксперимента
I группа		0,546	1,000	0,001
II группа	0,546		1,000	0,458
III группа	1,000	1,000		0,103
Н-критерия Краскела – Уоллиса (3, N= 60) =5,274 p =0,153				
Стойки	I группа	II группа	III группа	до начала эксперимента
I группа		0,866	1,000	0,413
II группа	0,866		1,000	1,000
III группа	1,000	1,000		1,000
Н-критерия Краскела – Уоллиса (3, N= 60) =31,21 p =0,000				
Свеш	I группа	II группа	III группа	до начала эксперимента
I группа		0,171	1,000	0,000
II группа	0,171		0,866	0,240
III группа	1,000	0,866		0,001
Н-критерия Краскела – Уоллиса (3, N= 60) =5,722 p =0,126				
У	I группа	II группа	III группа	до начала эксперимента
I группа		1,000	1,000	0,304
II группа	1,000		1,000	1,000
III группа	1,000	1,000		0,624
Н-критерия Краскела – Уоллиса (3, N= 60) =4,526 p =0,210				
Д	I группа	II группа	III группа	до начала эксперимента
I группа		1,000	1,000	0,353
II группа	1,000		1,000	1,000
III группа	1,000	1,000		1,000

статистически значимые различия выделены жирным шрифтом (если p≤α)

грумминга. По завершению эксперимента исследуемые показатели в 3 группах не достигали исходного уровня до начала эксперимента по КГП, КВП, однако демонстрировали снижение показателей уровня стрессированности у животных II группы, превосходящие результаты теста животных III группы. По имеющимся данным изучение частоты груминга и КД в использованном тесте не являлись информативными ввиду отсутствия достоверных отличий во всех группах и контрольных точках.

Результаты теста «Подвешенный крестообразный лабиринт» продемонстрировали большее количество различий по исследуемым показателям между группами. Животные II группы показалит более высокую длительность пребывания в светлых рукавах, соответственно с уменьшением длительности пребывания в темных, увеличение количества свешиваний, превосходящее показатели III группы. Данные показатели характеризовали восстановление уровня ориентировочной и исследовательской деятельности, снижение уровня страха. Поведение животных могло расцениваться как показатель купирования тревожных проявлений. Отличий по регистрируемым показателям в группах гармина гидрохлорида и амитриптилина, имеющих статистическую значимость, в контрольных точках не выявлено. Обращает на себя внимание тот факт, что по результатам множественных сравнений показатели II группы имели статистически достоверные отличия от других групп. Данные показали положительную динамику при сравнении с животными I группы, в то время как достоверных отличий между I и III группами не регистрировалось, и характеристика изменений проводилась относительно исходных и постстрессовых показателей. Результаты сравнения показателей в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» после формирования у животных модели ХНУС демонстрировали признаки стрессового расстройства (табл. 5).

Наличие поведенческих расстройств тревожного и депрессивного характера подтверждалось достоверным снижением двигательной активности, избеганием светлых участков, снижением частоты посещения центральной площадки, ослаблением ориентировочно-исследовательской деятельности. Полученные после формирования модели результаты рассчитаны с использованием рангового Т-критерия Уилкоксона (α=0,05) (табл. 6). Угнетение вегетативных проявлений по снижению частоты уринаций и дефекаций подтверждалось напряженностью симпатического отдела вегетативной нервной системы у крыс.

Данные теста «Приподнятый крестообразный лабиринт» по завершению эксперимента указывали на снижение уровня тревожности и депрессивности в группе гармина гидрохлорида и амитриптилина относительно постстрессовых показателей, в то время как в группе плацебо положительной динамики не отмечено. Достоверных отличий в группе плацебо по исследуемым параметрам не выявлено, за исключением увеличения частоты дефекации, сопоставимой с исходными данными.

Данные множественных сравнений показателей теста по завершению эксперимента и после формирования модели стресса (табл. 7) не показали статистически значимых отличий в группе плацебо, но демонстрировали тенденцию к увеличению КПСР (0,057), что было достоверно ниже исходных данных (0,022) по результатам расчетов (табл. 8). Так, СРДлит сохранялась на прежнем уровне, что было достоверно ниже исходных показателей (0,036) и сопоставимо с показателями III группы. ТРДлит не менялась и оставалась достоверно ниже исходных показателей (0,000). ЦДлит сохранялась и к завершению эксперимента была ниже исходного уровня (0,001), как и количество свешиваний (0,000). Количество дефекаций в I группе увеличилось относительно постстрессовых показателей (0,018) и не имело достоверных отличий от исходных.

Множественные сравнения после стресса и терапии у животных II группы показали достоверное увеличение КПСР (0,010), не имеющее значимых отличий от показателей исходного уровня. СРДлит увеличилось (0,000), что было выше показателей I группы (0,047) и достигало исходного уровня (1,000). ТРДлит снижалось (0,001) и было достоверно ниже показателей I группы (0,008), но не достигло исходных данных (0,005). Количество свешиваний по окончанию эксперимента увеличивалось относительно постстрессовых показателей (0,020), превышая показатели I группы (0,002) и достоверно не отличалось от исходных.

Результаты тестов животных III группы показали увеличение КПСР (0,046) и отсутствие достоверных отличий от показателей исходного уровня (табл. 8). СРДлит увеличилось, но уровень отличий от предшествующих данных и показателей в других группах не имел достоверно значимых отличий. ТРДлит демонстрировала тенденцию к снижению, достоверно не подтвержденную, и по завершению эксперимента не достигла исходного

уровня (0,000). Количество свешиваний сохранялось ниже исходного уровня (0,001)

КПТР по завершению эксперимента не изменилось и сохранилось ниже исходных показателей в I (0,001), II (0,037), III (0,004) группах, однако достоверное уменьшение длительности нахождения в темном рукаве животных II группы (0,001), отличное от I группы (0,047), может расцениваться как снижение уровня тревоги и снижение страха к нахождению в светлом рукаве (0,000), не имеющее отличий от показателей до начала эксперимента. ЦДлит во всех группах не имело достоверных отличий от показателей, после формирования модели стресса достигло исходных показателей во II и III группах. Показатели в группе плацебо снижались относительно постстрессовых показателей, что характеризует депрессивноподобное поведение. Оценка количества стоек в эксперименте не была информативна и не имела отличий между группами и в различных контрольных точках.

Анализ количеств свешиваний по окончанию эксперимента во II группе демонстрировал результат, не имеющий отличий от исходного и превосходящий показатели других групп. Динамика данного показателя у крыс характеризовала понижение уровня инстинктивного страха высоты, являющегося одним из основных критериев тревожного расстройства.

Оценка количества уринаций не была информативна, но во II группе результаты приближались к исходному уровню (1,000), как и количество дефекаций во II (1,000) и III (1,000) группах.

ВЫВОДЫ

1. У животных I группы при использовании препарата плацебо уровень тревожных проявлений сохранялся на прежнем уровне, в то время как продолжалось формирование симптомокомплекса депрессивной направленности с проявлениями апатии и снижением уровня ориентировочно-исследовательской деятельности. Данный факт характеризует отсроченный травмирующий эффект стрессового воздействия и каскадную активацию нейрогуморальных патогенетических механизмов развития стресс-индуцированных расстройств, пролонгированных во времени.

2. Животные II группы, получавшие гармина гидрохлорид в поведенческих тестах, демонстрировали показатели, сопоставимые с результатом применения стандартного препарата, психотропного действия, с достижением более быстрого результата в сопоставимые сроки.

3. Применение гармина гидрохлорида у животных с моделью стресс-индуцированного расстройства демонстрировали признаки ограничения прогрессирования расстройства, сопоставимые с применением амитриптилина, характеризующегося антидепрессивным эффектом, что подтверждается в сравнении показателей с группой плацебо-контроля.

4. Снижение уровня тревоги у животных группы, получавшей гармина гидрохлорид, демонстрировало более успешные результаты и определяло необходимость последующего проведения исследований с препаратом сравнения преимущественно противотревожного действия.

Исследование осуществлено в рамках выполнения научно-технической программы № BR05236584 «Разработка новых фитопрепаратов и их фармакологические и клинические исследования» (O.0820). (2018-2020 гг.) по приоритетному направлению «Науки о жизни и здоровье»

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахтиярова Ш. К. Поведение животных в различных тестах /Ш. К. Бахтиярова, У. Н. Капышева, Н. Т. Аблайханова //Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – №8-1. – С. 92-96.

2. Бизунок Н. А. Антидепрессанты: Учеб.-метод. пособие /Н. А. Бизунок, А. В. Гайдук. – Минск: БГМУ, 2017. – 26 с.

3. Быстрова М. Н. Исследование влияния различных лекарственных форм успокоительного сбора на поведение мышей в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» /М. Н. Быстрова, М. А. Демидова, И. Л. Гальчинская, И. С. Жолобов //Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №2. – С. 25-28.

4. Епифанцева Е. В. Некоторые показатели окислительного метаболизма у крыс с моделью хронического непредсказуемого умеренного стресса //International Scientific and Practical Conference Fundamental and applied scientific research (ICFARS). – Берлин: OEAPS Inc, 2019. – С. 30-40.

5. Инновационный патент РК №29584 от 23.02.2015 г. Применение 7-метокси-1-метил-9Н-пиридо[3,4-b]индол-2N-гидрохлорида в качестве антидепрессивного, противогипоксического и антипаркинсонического средства /С. М. Адекенов, Ж. С. Нурмаганбетов, А. Ж. Турмухамбетов, А. А. Анаев, Л. И. Арыстан, А. К. Сариев

6. Капышева У. Н. Влияние мононуклеаров на когнитивные функции в разные сроки после трансплантации /У. Н. Капышева, Ш. К.

Бахтиярова, А. К. Баимбетова //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 9-2. – С. 279-283.

7. Клиника и персонализированная диагностика расстройств невротического уровня в практике пограничной психиатрии: методические рекомендации /А. В. Васильева, Т. А. Караваева, С. В. Полторак и др. – СПб, 2018. – 49 с.

8. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств (клинические описания и указания по диагностике). – Россия, СПб.: Оверлайд, 1994. – 304 с.

9. Сандаков Д. Б. Методика и методология физиологического эксперимента. Материалы для спецкурса. //Учеб.-метод. пособие для студентов кафедры физиологии человека и животных биологического факультета БГУ. – Минск: БГУ, 2007. – 70 с.

10. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet. DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7

11. Pacher P. Trends in the development of new antidepressants. Is there a light at the end of the tunnel? /P. Pacher, V. Kecskemeti //Curr. Медю Chem. – 2004. – №11, V. 9. – P. 25-43.

REFERENCES

1. Bahtijarova Sh. K. Povedenie zhivotnyh v razlichnyh testah /Sh. K. Bahtijarova, U. N. Kapysheva, N. T. Ablajhanova //Mezhdunar. zhurn. prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. – 2017. – №8-1. – S. 92-96.

2. Bizunok N. A. Antidepressanty: Ucheb.-metod. posobie /N. A. Bizunok, A. V. Gajduk. – Minsk: BGMU, 2017. – 26 s.

3. Bystrova M. N. Issledovanie vlijanija razlichnyh lekarstvennyh form uspokoitel'nogo sbora na povedenie myshej v teste «Pripodnjatyj krestoobraznyj labirint» /M. N. Bystrova, M. A. Demidova, I. L. Gal'chinskaja, I. S. Zholobov //Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. – 2012. – №2. – S. 25-28.

4. Epifanceva E. V. Nekotorye pokazateli okislitel'nogo metabolizma u krys s model'ju hronicheskogo nepredskazuemogo umerennogo stressa //International Scientific and Practical Conference Fundamental and applied scientific research (ICFARS). – Berlin: OEAPS Inc, 2019. – C. 30-40.

5. Innovacionnyj patent RK №29584 ot 23.02.2015 g. Primenenie 7-metoksi-1-metil-9N-pirido[3,4-b]indol-2N-gidrohlorida v kachestve antidepressivnogo, protivogipoksicheskogo i antiparkinsonicheskogo sredstva /S. M. Adekenov, Zh. S. Nurmaganbetov, A. Zh. Turmuhambetov, A. A. Anaev, L. I. Arystan, A. K. Sariev

6. Kapysheva U. N. Vlijanie mononuklearov na kognitivnye funkcii v raznye sroki posle transplantacii /U. N. Kapysheva, Sh. K. Bahtijarova, A. K. Baimbetova //Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. – 2015. – № 9-2. – S. 279-283.

7. Klinika i personalizirovannaja diagnostika rasstrojstv nevroticheskogo urovnja v praktike pogranichnoj psihiatrii: metodicheskie rekomendacii /A. V. Vasil'eva, T. A. Karavaeva, S. V. Poltorak i dr. – SPb, 2018. – 49 s.

8. Mezhdunarodnaja klassifikacija boleznej (10-j peresmotr). Klassifikacija psihicheskih i povedencheskih rasstrojstv (klinicheskie opisanija i ukazanija po diagnostike). – Rossija, SPb.: Overlajd, 1994. – 304 s.

9. Sandakov D. B. Metodika i metodologija fiziologicheskogo jeksperimenta. Materialy dlja speckursa. //Ucheb.-metod. posobie dlja studentov kafedry fiziologii cheloveka i zhivotnyh biologicheskogo fakul'teta BGU. – Minsk: BGU, 2007. – 70 s.

10. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet. DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736 (18)32279-7

11. Pacher P. Trends in the development of new antidepressants. Is there a light at the end of the tunnel? /P. Pacher, V. Kecskemeti //Curr. Medju Chem. – 2004. – №11, V. 9. – P. 25-43.

Поступила 17.11.2019 г.

Ye. V. Yepifantseva[1], M. A. Romanova[2], R. B. Seidakhmetova[2], S. M. Adekenov[2], Ye. V. Pozdnyakova[1], T. T. Kitova[3]
INFLUENCE OF HARMINE HYDROCHLORIDE ON BEHAVIORAL REACTIONS OF RATS UNDERGOING A MODEL OF STRESS-INDUCED DISORDER
[1]Karaganda medical university (Karaganda, Kazakhstan),
[2]JSC «International Research and Production Holding «Phytochemistry» (Karaganda, Kazakhstan),
[3]Medical university of Plovdiv (Plovdiv, Bulgaria)

Objective: to study the antidepressant and anti-anxiety effects of harmine hydrochloride in rats undergoing a model of stress-induced disorder.

Materials and methods: 30 male outbred rats daily, for 21 days were subjected to stress exposure according to the model of «Chronic unpredictable moderate stress». From the 22nd day animals with a stress-induced disorder were divided into 3 groups and received treatment from 22 to 42 day of the experiment with placebo, harmine hydrochloride or amitriptyline respectively. The animals underwent research in the «Open Field» and «Elevated Cruciform Maze» behavioral tests before the experiment, after undergoing the model of stress-induced disorder and upon completion of treatment.

Results and discussion: Changing of behavioral reactions was noted in rats under a model of stress-induced disorder. The results of our experiment showed a significant decrease of indicators of depressive and anxious behavior of animals in the groups receiving harmine hydrochloride and amitriptyline, compared with the group receiving placebo. This is confirmed by a statistically significant increase in the amount of movements, orienting response reactions, and time spent in open space.

Conclusions: In rats with a model of stress-induced disorder, the use of harmine hydrochloride helps to alleviate depressive and anxious manifestations.

Key words: stress disorders, stress-induced disorders, behavioral disorders, depression, anxiety

Е. В. Епифанцева[1], М. А. Романова[2], Р. Б. Сейдахметова[2], С. М. Адекенов[2], Е. В. Позднякова[1], Т. Т. Китова[3]
ГАРМИН ГИДРОХЛОРИДТІҢ СТРЕСС-ИНДУЦИРЛЕНГЕН БҰЗЫЛУДЫҢ ҮЛГІСІ БАР ЕГЕУҚҰЙРЫҚТАРДЫҢ МІНЕЗ-ҚҰЛЫҚ РЕАКЦИЯЛАРЫНА ӘСЕРІ
[1]Қарағанды медициналық университеті (Қарағанды, Қазақстан),
[2]«Фитохимия» халықаралық ғылыми-өндірістік холдингі АҚ (Қарағанды, Қазақстан),
[3]Пловдив медициналық университеті (Пловдив, Болгария)

Мақсаты: егеуқұйрықтардағы гармин гидрохлоридтің стресс-индуцирленген бұзылуының үлгісі бар антидепрессияға қарсы және бөртпеге қарсы әрекетін зерттеу.

Материалдар мен әдістер: 30 тұқымсыз егеуқұйрықтар күн сайын, 21 күн бойы «созылмалы болжанбаған қалыпты стресс» моделіне сәйкес стресстік әсер етті. Екінші күннің 22-нен бастап стресс-индуцирленген бұзылулар моделі бар жануарлар 3 топқа бөлініп, 22-ден 42 күнге дейін тәжірибе алды: плацебо, гармина гидрохлориді, амитриптилин. Жануарлар «ашық алаң», «көтеріңкі крест тәрізді лабиринт» мінез-құлықтық тесттерінен экспериментке дейін, стресс-индукцияланған бұзылулар моделін қалыптастырғаннан кейін және емдеу аяқталғаннан кейін зерттеуден өтті.

Нәтижелер және талқылау: егеуқұйрықтардың стресс-индуцирленген бұзылуының үлгісі бар мінез-құлық реакцияларының өзгеруі байқалады. Нәтижелері Гармин гидрохлориді және амитриптилин алған топтарда плацебо алған топтармен салыстырғанда жануарлардың депрессивті және үрейлі мінез - құлқының көрсеткіштерінің дұрыс төмендеуін көрсетеді. Бұл орын ауыстырулар санының, бағдарлы-зерттеу реакцияларының, ашық кеңістікте болу уақытының статистикалық маңызды ұлғаюымен расталады.

Қорытындылар: Гармин гидрохлориді қолдану депрессивті және үрейлі көріністерді тоқтатуға ықпал етеді.

Кілт сөздер: стресстік бұзылулар, стресс-индукцияланған бұзылулар, мінез-құлықтық бұзылулар, депрессия, дабыл