

животных. Зарегистрировано статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение длительности активного плавания на 67,5 % относительно контрольной группы и снижение длительности состояния иммобилизации на 41,1 %. Полученные результаты свидетельствуют о способности экстракта лабазника вязолистного снижать депрессивноподобное состояние у экспериментальных животных. В тесте «открытое поле» экстракт лабазника вязолистного демонстрировал выраженный седативный эффект, который отмечался как статистически значимый ($p < 0,05$). При этом понижалась локомоторная активность животных опытной группы в виде уменьшения числа пересеченных квадратов, исследованных норок, вертикальных стоек. Анализ хронофармакологического экспериментального материала позволил сделать вывод, что литийсодержащий экстракт лабазника вязолистного обладает выраженным ритмомодулирующим свойством. В период зимнего солнцестояния он способствовал синхронизации ритмов регистрируемых показателей двигательной активности и температуры тела между собой. Кроме того, экстракт лабазника вязолистного демонстрировал специфическое для лития затягивание периодов циркадных ритмов температуры тела и двигательной активности, что сопровождалось появлением циркадных гармоник с доминирующим 25-часовым ритмом. Кроме того, он способствовал ускорению перестройки ритмов на эндогенный режим.

Вывод

Таким образом, представленные выше экспериментальные данные демонстрируют выраженный антидепрессивный, хронобиологический, а также седативный эффекты литийсодержащего экстракта лабазника вязолистного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барыльник Ю.Б., Филиппова Н.В. Современные подходы к синхронизации циркадианных ритмов при депрессии. Журнал неврологии и психиатрии. 2014; 11: 124–128.
2. Eric J.N. Neurobiology of Depression. Biochemical Pharmacology. 2015; 101–111.
3. Sachar E.J., Baron M. The biology of affective disorders. Annu. Rev. Neurosci. 1979; 505–17. doi: 10.1146/annurev.ne.02.030179.002445.
4. Замошина Т.А. Влияние экстракта лабазника на ритмическую организацию суточной динамики температуры тела и поведенческой активности крыс. Вестник Томского государственного университета. Биология. 2018; 44: 32–25.
5. Отмахов В.И. Аналитическое сопровождение получения литийсодержащих растительных экстрактов ритмомодулирующего действия. Вестник Томского государственного университета. Химия. 2016; 2(4): 35–44.
6. Краснов Е.А., Авдеева Е.Ю. Химический состав растений рода *Filipendula* (Обзор). Химия растительного сырья. 2012; 4: 5–12.
7. Гудкова Н.Ю. О перспективах интродукции представителей рода лабазник в качестве источников лекарственного сырья. Сельскохозяйственная биология. 2012; 5: 73–79.

ВЛИЯНИЕ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА НА АДАПТИВНЫЕ РЕАКЦИИ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ СВЕТОВЫХ ДЕСИНХРОЗОВ И ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

А.А. Гостюхина¹, В.В. Ярцев^{1,2,3}, А.В. Проколова^{1,3}

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», г. Северск, Россия¹,
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ Российской Федерации, г. Томск, Россия²,
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск, Россия³

Аннотация

Известно, что десинхронизация и физическая нагрузка до состояния утомления являются мощными стрессорными факторами для организма. Несмотря на наличие разнообразных способов и средств, ускоряющих процессы перестройки и восстановления нормальной жизнедеятельности в подобных ситуациях, поиск новых направлений решения данной проблемы остаётся актуальным. Перспективным средством в данном отношении является этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) или Мексидол – известное фармакологическое средство с широким спектром действия и показаниями к применению. Цель данного исследования – изучение влияния ЭМГПС на адаптивные реакции крыс после световой или темновой депривации и физической нагрузки. Исследование выполнено на 70 половозрелых крысах-самцах породы Wistar, разделённых на 7 групп. Для индукции экспериментального десинхронизации животные опытных групп в течение 10 сут содержались при искусственном ярком освещении либо

полном затемнении. Физическое переутомление формировали методикой принудительного плавания крыс до полного утомления в собственной модификации. ЭМГПС вводили внутримышечно в дозе 10 мг/кг после развития десинхроноза и отмены деприваций с 1-го по 5-й день плавательного теста за 30 мин до его предъявления. Контрольным животным в аналогичных условиях вводили физиологический раствор. В конце эксперимента у животных оценивали поведенческую активность тестом «открытое поле», стандартными методами определяли уровень лактата и кортикостерона в сыворотке крови и проводили гистологический анализ надпочечников. Выявлено, что ЭМГПС повышал работоспособность крыс в плавательном тесте как в естественных условиях освещения, так и при световых десинхронозах, способствуя формированию перекрестной адаптации к физической нагрузке в естественных условиях освещения и пролонгируя это состояние в условиях десинхронозов. При этом психофизиологическое состояние животных при изучаемых нагрузках не изменялось. Анализ уровня кортикостерона в сыворотке крови и состояния адренкортикоцитов надпочечников крыс выявил противострессорный эффект ЭМГПС, выраженность которого зависела от фазы стресса и характера депривации.

Ключевые слова: световой десинхроноз, плавательный тест, мексидол, работоспособность, лактат, кортикостерон, надпочечники.

THE EFFECT OF ETHYL METHYLHYDROXYPYRIDINE SUCCINATE ON ADAPTIVE REACTIONS IN LABORATORY RATS UNDER CONDITIONS OF LIGHT DESYNCHRONOSIS AND PHYSICAL ACTIVITY

A.A. Gostyukhina¹, V.V. Yartsev^{1,2,3}, A.V. Prokopova^{1,3}

Siberian Federal science-clinical center of Federal medicobio-logical agency, Tomsk, Russia¹,
Federal State budgetary educational institution of Higher Education «Siberian State Medical University»,
Tomsk, Russia²,
National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia³

Abstract

It is known that desynchronosis and exercise to the state of fatigue are powerful stressors for the body. Despite the presence of various methods and means that accelerate the processes of restructuring and restoring normal life in such situations, the search for new directions for solving this problem remains relevant. A promising tool in this regard is ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS) or Mexidol, a well-known pharmacological agent with a wide spectrum of action and indications for use. The purpose of this study is to study the effect of EMHPS on adaptive responses of rats after light or dark deprivation and physical activity. The study was performed on 70 sexually mature Wistar male rats, divided into 7 groups. For the induction of experimental desynchronosis, the animals of the experimental groups were kept for 10 days under artificial bright light or complete dimming. Physical overfatigue was formed by the method of forced swimming of rats to complete fatigue in their own modification. EMHPS was administered intramuscularly at a dose of 10 mg / kg after the development of desynchronosis and the abolition of deprivation from 1 to 5 days of the swimming test 30 minutes before it was presented. At the end of the experiment, the animals were assessed for their behavioral activity using the open field test, standard methods were used to determine the level of lactate and corticosterone in the blood serum and histological analysis of the adrenal glands was performed. It was found that EMHPS increased the efficiency of rats in the swimming test, both in natural lighting conditions and under light desynchronosis, contributing to the formation of cross-adaptation to physical activity in natural lighting conditions and prolonging this state under desynchronosis conditions. In this case, the psychophysiological state of the animals under the studied loads did not change. An analysis of the level of corticosterone in the blood serum and the state of rat adrenal corticocytes revealed the anti-stress effect of EMHPS, the severity of which depended on the phase of stress and the nature of deprivation.

Key words: light desynchronosis, swimming test, mexidol, working capacity, lactate, corticosterone, adrenal glands.

Актуальность

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) – синтетический препарат с широким спектром действия и показаниями к применению, создание и внедрение которого в клиническую практику является несомненным достижением отечественной фарминдустрии [1]. Это эффективный антиоксидант, антигипоксант, ноотроп, анксиолитик, церебро- и кардиопротектор с антиагрегантными, антиатеросклеротическими, антистрессорными и

противосудорожными свойствами [1]. Кроме того, как актопротектор препарат используется в различных видах спортивной деятельности человека для повышения работоспособности и адаптивных возможностей [2]. Известно, что десинхроноз и физическая нагрузка до состояния утомления являются мощными стрессирующими факторами для организма, которые могут сопровождаться астеническим синдромом, нарушением сна, повышенной утомляемостью, снижением работоспособности, возникновением патологических процессов [3]. В настоящее время разработаны способы и средства, ускоряющие процессы перестройки и восстановления нормальной жизнедеятельности в подобных ситуациях. Однако поиск новых направлений решения данной проблемы продолжает оставаться актуальным.

Цель исследования – изучение влияния этилметилгидроксипиридина сукцината на адаптивные реакции крыс после световой или темновой деприваций и физической нагрузки.

Материал и методы

Исследование выполнено на 70 половозрелых крысах-самцах породы Wistar массой 220–250 г, содержащихся в стандартных условиях вивария на обычном рационе со свободным доступом к воде и пище. Все процедуры с животными выполнялись в соответствии с международными правилами и нормами [4]. Для индукции экспериментального десинхроноза животные опытных групп в течение 10 сут круглосуточно находились при искусственном ярком освещении 150 LX либо полном затемнении 2–3 LX. Моделью физической нагрузки выбрана методика принудительного плавания крыс до полного утомления в собственной модификации [5]. Плавательный тест проводился во всех группах животных параллельно в одно и то же время суток (с 10.00 до 11.00 ч) в течение 5 дней подряд сразу после помещения животных из депривированных условий освещения в естественные. ЭМГПС в виде препарата «Мексидол» («Фармасофт», Россия) вводили внутримышечно в дозе 10 мг/кг. Для этого заводской 5 % раствор ЭМГПС разводили до 1 %, чтобы точно дозировать выбранную дозу из расчета 0,1 мл разведенного раствора на 100 г массы тела животного. После формирования десинхроноза и отмены световой или темновой деприваций препарат вводили с 1-й по 5-й день плавательного теста с нагрузкой за 30 мин до его предъявления. Контрольным животным в аналогичных условиях вводили 0,9 % раствор хлорида натрия в соответствующем объеме. Животные случайным образом были разделены на 7 групп по 10 особей. Три группы находились в естественных условиях освещения. Одна из них была интактная (группа 0) и не подвергалась никаким воздействиям. Животные 1-й и 2-й групп подвергались физической нагрузке. Кроме того, крысы 1-й группы получали физиологический раствор, животные 2-й группы – ЭМГПС. Крысы 3-й и 4-й групп находились в условиях темновой депривации, крысы 5-й и 6-й групп – световой депривации до предъявления физической нагрузки и получали либо физиологический раствор (3-я и 5-я группы), либо ЭМГПС (4-я и 6-я группы). После завершения плавательного теста животных оценивали поведенческую активность тестом «открытое поле» [6] и выводили из эксперимента одномоментным декапитированием под CO₂-наркозом [4]. У декапитированных животных собирали кровь для получения сыворотки с целью определения уровня лактата и кортикостерона. Лактат в сыворотке крови крыс (ммоль/л) определяли с использованием набора реагентов для колориметрического анализа («Ольвекс диагностикум», Россия) и биохимического анализатора Biochem SA (Hightechnology, США) при длине волны 500 нм. Уровень кортикостерона в сыворотке крови оценивали с помощью набора реагентов для иммуноферментного анализа (IBL, Германия) и микропланшетного фотометра STAR FAX 303 PLUS (США) при длине волны 450 нм.

Гистологический анализ надпочечников проводили по стандартной методике [7]. У животных после выведения извлекали левый надпочечник и фиксировали в 10 % забуференном формалине, обезживали в растворах этанола возрастающей крепости, просветляли в бутаноле и заключали в парафин (LabPoint, Россия). Срезы толщиной 5–7 мкм изготавливали на ротационном микротоме RMD-3000 (MTPoint, Россия), окрашивали гематоксилином Майера и эозином. Микроскопию препаратов, изготовление снимков и измерения осуществляли с использованием системы из микроскопа Axio Lab A1, камеры AxioCam ERc 5s и программного обеспечения ZEN 2012 (Zeiss, Германия). На серийных микрофотоснимках измеряли максимальный (А) и минимальный (В) диаметры ядер для 30 клеток пучковой зоны коры надпочечника, а затем рассчитывали объем ядра по общепринятой формуле [8]. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, США). В зависимости от характера распределения, который оценивали критерием Шапиро–Уилка, для сравнений независимых выборок использовали *t*-критерий Стьюдента или критерий Манна–Уитни и критерий Вилкоксона для зависимых рядов данных. Для описания вариационных рядов рассчитывали медиану (Me) и квартили (Q1 – 25 %; Q3 – 75 %). При проверке статистических гипотез принимали уровень статистической значимости менее 5 % ($p < 0,05$).

Результаты

Установлено, что препарат на фоне обоих десинхронозов продемонстрировал себя как стрессопротектор и актопротектор одинаково эффективно. Он пролонгировал состояние тренированности и резистентности к физической нагрузке, сохраняя работоспособность в плавательном тесте на высоком уровне. При этом уровень лактата не изменялся. Более того, препарат предупреждал подъем лактата при световой депривации. Очевидно, активируя энергетику клетки и утилизацию лактата, ЭМГПС быстро восстанавливал метаболизм в мышечной, нервной и других тканях и нормализовал как аэробные, так и анаэробные процессы в них. При этом психофизиологическое состояние животных не изменялось. В условиях сочетанных последовательно предъявляемых стрессорных нагрузок ЭМГПС продемонстрировал противострессорные свойства, что выражалось в снижении уровня кортикостерона и уменьшении объёма ядер адренкортикоцитов надпочечников. Выраженность стресс-протекторного воздействия препарата зависела от фазы стресса и характера депривации. При естественных условиях освещения и после световой депривации, когда животные находились в фазе стресса, близкой к тревоге, эффект препарата проявлялся выраженнее, чем после темновой депривации в условиях развивающегося истощения. Тем не менее даже в последнем случае он показал себя как средство, предупреждающее истощение у животных и срыв адаптации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т.А., Капица Е.А., Иванова Е.А. Сравнительное исследование влияния мексидола и милдроната на физическую работоспособность в эксперименте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 4(117): 71–74. doi: 10.17116/jnevro20171174171-74.
2. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Несмеянов А.А. Возможности активации митохондриальной активности у спортсменов мексидолом. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015; 2: 2–8. doi: 10.12737/11204.
3. Арушанян Э.Б., Батулин В.А., Ованесов К.Б. Основы хрономедицины и хронофармакологии. Ставрополь: СтГМУ, 2016. 147 с.
4. ГОСТ Р-53434–2009. Принципы надлежащей лабораторной практики. М.: Стандартинформ, 2010.
5. Гостюхина А.А., Зайцев К.В., Замощина Т.А., Светлик М.В., Жукова О.Б., Абдуллина Н.Г., Зайцев А.А., Воробьев В.А. Способ моделирования физического переутомления у крыс в условиях десинхронозов. Патент № 2617206, заяв. 11.08.2015; опубл. 21.04.2017, бюл. № 12.
6. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа, 1991. 400 с.
7. Exbrayat J.M. Classical methods of visualization. Histochemical and cytochemical methods of visualization. Boca Raton, London, New York: CRC Press Taylor and Francis Group, 2013: 3–58.
8. Кириллов О.И., Хасина Э.И., Дуркина В.Б. Влияние стресса на постнатальный рост массы тела и надпочечников крыс. Онтогенез. 2003; 34(5): 371–376.

ОТДАЛЕННЫЕ ГОНАДОТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МЕТОТРЕКСАТА НА СПЕРМАТОГЕННЫЕ КЛЕТКИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

В.А. Григорьева, С.И. Камалова

Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия

Аннотация

В экспериментальном исследовании изучено состояние мужской репродуктивной системы крыс в отдаленные сроки после курсового введения метотрексата в терапевтической дозе. Установлено, что массовые коэффициенты семенника и эпидидимиса, общее количество сперматозоидов не отличались от таковых у интактных животных. При этом наблюдалось статистически значимое снижение подвижности спермиев и увеличение количества их патологических форм. В то же время при скрещивании исследуемых самцов с интактными самками не выявлено снижения индекса фертильности. Судя по показателям постимплантационной смертности, введение метотрексата самцам не приводило к появлению доминантных летальных мутаций (ДЛМ) в мужских половых клетках. Однако оценка мутагенности, проведенная на мышах в тесте ДНК-комет после курсового введения метотрексата в терапевтической дозе, показала, что мужские половые клетки животных экспериментальной группы характеризовались повышенным содержанием ДНК-разрывов.

Ключевые слова: метотрексат, крысы-самцы, отдаленные гонадотоксические эффекты, плодовитость, сперматогенез, ДНК-повреждения.