

ВИВЧЕННЯ СТРЕСПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ НАСТОЙКИ «АВЕОЛ» НА МОДЕЛІ ГОСТРОГО СТРЕСУ**Тернинко І.І., Савченкова Л.В., Оглобліна М.В., Бурцева О.В.***ДЗ «Луганський державний медичний університет»*

Вступ. Найбільш поширеною реакцією людини в стресовій ситуації є психоемоційне напруження, що супроводжується появою збудження, тривоги, погіршенням пам'яті, уваги і проявляється в нерациональних та неадекватних формах поведінки. Аналогічні порушення спостерігаються і при різних захворюваннях (неврозах, неврозоподібних станах, астеноневротичних реакціях), ступінь яких збільшується при гострих і хронічних стресових впливах [3, 5, 8].

Оскільки психоемоційне напруження є реакцією організму на різні надмірні подразники, для зняття цієї напруги застосовуються заспокійливі засоби, серед яких широко відомі і найбільш часто використовуються транквілізатори бенздіазепінового ряду, а також похідні гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК). Проте дані препарати мають серйозні побічні дії, що суттєво обмежують їх застосування в клініці [3, 4, 7, 10].

Саме тому особливого значення набуває пошук і вивчення лікарських засобів, що знижують, а також запобігають дії стресорного чинника на організм, маючи при цьому прийнятний профіль безпеки. До таких препаратів відносяться лікарські засоби рослинного походження. Досить перспективними є препарати на основі вівса посівного, адже цю рослину широко застосовують в народній медицині при захворюваннях нервової системи та при порушеннях сну. За даними літератури [6, 9] чай, настойку з трави вівса вживають при нервовому виснаженні, розумовому перевантаженні, неврастенії як тонізуючий засіб. Луганська фармацевтична фабрика випускає препарат «Авеол», що представляє собою натуральний лікарський засіб, виготовлений на основі 70% етилового спирту і трави вівса посівного, не містить консервантів, барвників і ароматизаторів. Для розширення напрямків застосування настойки «Авеол» актуальним є вивчення його стреспротекторної активності.

Метою роботи було вивчення фармакотерапевтичної активності настойки «Авеол» при гострому іммобілізационному стресі.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана за планом науково-дослідницьких робіт ДЗ «Луганський державний медичний університет» та є фрагментом теми науково-дослідницької роботи кафедри фармацевтичної хімії та фармакогнозії фармацевтичного факультету «Пошук нових біологічно активних речовин лікарських рослин екосистеми Донбасу синтетичних спо-

лук, їх хімічне, фізико-хімічне, біологічне вивчення, розробка методів ідентифікації та кількісного визначення» (№ держреєстрації 0107u004580).

Матеріали та методи дослідження. Дослідження виконано на 24 статевозрілих нелінійних щурах обох статей масою 200-215 г. В експерименті використовували тварин після проходження карантину в умовах віварію ДЗ «Луганський державний медичний університет» (ДЗ «ЛугДМУ») протягом 14 днів. Досліди проводились у віварії ДЗ «ЛугДМУ» згідно вимог Комісії з біоетики ДЗ «ЛугДМУ» (наказ №6 від 02.09.2009р.) відповідно до методичних рекомендацій [11], а також згідно правил GLP [12-14]. Тварини отримували стандартну дієту у вигляді гранульованого корму за встановленими нормами. Доступ щурів до води був вільним.

Експериментальні тварини були розподілені на 3 групи по 8 щурів у кожній: 1 група - інтактна, 2 група - контрольна, на тлі стресової реакції тварини отримували 70% спирт етиловий, 3 група - дослідна, на тлі стресової реакції щури отримували настойку «Авеол». Досліджуваний лікарський засіб «Авеол» вводили в нативній формі перорально через металевий зонд 1 раз на день протягом 7 днів, в дозі 206,4 мг/кг. Контрольна група тварин отримувала щоденно протягом 7 днів еквімолярний об'єм 70% спирту етилового.

Експериментальною моделлю гострого іммобілізационного стресу служив патологічний процес, відтворений у щурів на моделі нерво-м'язової напруги за Сельє шляхом атравматичної іммобілізації тварин (фіксування за кінцівки) протягом 3-х годин [11]. Дослідження проводили через 2 години після завершення дії стресорного чинника. Доклінічне вивчення специфічної активності настойки «Авеол», здійснювали відповідно до методичних рекомендацій Державного експертного центру МОЗ України [11].

При вивченні механізмів стреспротекторної дії біологічно активних речовин, важливим є дослідження їх впливу на характеристики поведінки тварин. Відсутність вербального контакту з тваринами обмежує діапазон можливих тестів. Однак, незважаючи на ці обмеження, ряд неврологічних тестів можуть надати дані про функції всіх рівнів центральної нервової системи. Найбільш поширеним та інформативним тестом у визначенні впливу лікарських речовин на емоційний стан і рухову активність тварин є тест «Відкрите поле».

Коли тварин поміщають в нове оточення, це призводить до виникнення дослідної поведінки, якої в той же час перешкоджають умови, що викликають страх. Дві антагоністичні тенденції характеризуються різним часовим ходом [1].

Пристрій для дослідження тварин у тесті «відкрите поле» являє собою майданчик площею 1м², обмежений непрозорими бортами висотою 20см. У зазначених умовах тварини знаходились протягом 7 хвилин. Для вивчення поведінкових реакцій тварин проводили реєстрацію наступних показників: локомоторна активність (кількість пересічених секторів), орієнтовно-дослідна поведінка (вставання на задні лапки), грумінг (косметична поведінка) і емоційний стан тварин (за кількістю болюсів). Оцінка характеристики поведінки тварин в контрольній і дослідній групах проводилась шляхом зіставлення величин до інтактної групи тварин [1, 11].

Толерантність до фізичного навантаження (фізичну працездатність) щурів в умовах модельованої патології та на фоні прийому настойки «Авеол» оцінювали в тесті «примусового плавання з навантаженням» (10% до маси

тіла) [11]. При тестуванні щурів опускали в циліндр висотою 60см і діаметром 50см, в який на дві третини була налита вода (температура 24°C). Досліджували час активного плавання до появи іммобільності щурів. Під іммобільністю розуміли повну відсутність плавальних рухів при пасивному утриманні тварини на воді. В якості числового показника реєстрували час стомлення тварин [1, 11].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням критерію t-Стьюдента [2]. Обробка даних проводилась за допомогою пакетів програм Microsoft Excel XP, Statistica 6.0.

Результати й обговорення. Вивчення впливу настойки «Авеол» на орієнтовно-дослідницьку поведінку щурів при гострому стресі. На першому етапі дослідження проведено аналіз локомоторної активності щурів контрольної групи. Отримані дані свідчать про суттєве (на 87%) та достовірне зниження дослідницької поведінки щодо тварин інтактної групи (табл. 1). Зазначений факт можна розглядати як пригнічення орієнтовно-дослідницької поведінки тварин на моделі гострого стресу і розвиток стану дистресу.

Таблиця 1. Вплив настойки «Авеол» на показники орієнтовно-дослідницької поведінки тварин при гострому стресі (n=8).

Група тварин	Стат. показник	Горизонтальна активність	Вертикальна активність	«Норковий рефлекс»	Кількість актів грумінгу	Кількість болюсів
Інтактна	M±m	65,62±0,27	10,37±0,49	1,37±0,18	3,75±0,25	2,62±0,18
Контроль (стрес+ етанол)	M±m P ₁ A	8,37±0,59 <0,001 -87%	1,75±0,31 <0,001 -83%	0,4±0,18 <0,01 -71%	1,63±0,26 <0,001 -57%	4,25±0,16 <0,001 +62%
Дослідна (стрес+ «Авеол»)	M±m P ₁ P ₂ A	23,5±1,45 <0,001 <0,001 -64%	7,50±0,37 <0,01 <0,001 -28%	1,25±0,16 >0,05 <0,01 -9%	4,50±0,26 >0,05 <0,001 +20%	3,25±0,16 <0,05 <0,01 +24%

Примітка: P₁ - достовірність у порівнянні з інтактною групою тварин. P₂ - достовірність у порівнянні з контрольною групою тварин. А – зміна («-» - зменшення, «+» - збільшення) показника по відношенню до показників інтактної групи, %

Профілактичне ж застосування настойки «Авеол» у щурів дослідної групи тварин на моделі нервово-м'язової напруги за Сельє реалізується стимуляцією орієнтовно-дослідницької поведінки тварин в умовах модельованої патології, що виявляється у збільшенні горизонтальної рухової активності щодо контрольних тварин в 2,8 рази, проте, даний показник залишається нижче такого у інтактних щурів майже в 2,8 рази.

Аналіз орієнтовно-дослідницької поведінки щурів в тесті «відкрите поле» за показником «вертикальні стійки» розкриває мотиваційну складову характеристики тварин. При цьому вони намагаються увійти в непрямий контакт з предметами, розташованими на відстані. Як видно з таблиці 1, величина показника «вертикальні стійки» у контрольній групі

тварин знижується на 83% щодо інтактної групи. Слід також зазначити, що у дослідній серії тварин даний показник збільшується щодо контролю більш ніж в 4 рази, наближаючись до показників інтактної групи, що можна розцінювати як збільшення мотиваційної характеристики орієнтовно-дослідницької поведінки тварин в умовах гострого стресу на тлі профілактичного застосування настойки «Авеол».

Різновидом орієнтовно-дослідницької поведінки щурів, є показник «норкового рефлексу», який свідчить про здатність тварини досліджувати новий простір. В групі щурів, які отримували протягом 7 днів спирт етиловий, як тест-контрольну рідину, спостерігається очевидне зниження аналізованого показника на 71% від величин, що реєструються в інтак-

тній серії досліджень (див. табл. 1). Профілактичне ж введення настойки «Авеол», в умовах модельованої патології, сприяє повному відновленню даного показника до початкової величини, що так само може бути розцінено як здатність досліджуваного препарату відновлювати орієнтовно-дослідницьку поведінку тварин, знижуючи або нівелюючи явища стресу.

Таким чином, отримані та наведені вище дані свідчать, що досліджуваний препарат при його профілактичному використанні викликає посилення орієнтовно-дослідницької поведінки тварин в умовах гострого стресу, збільшуючи горизонтальну та вертикальну рухову активність, а також нормалізуючи один з основних показників дослідницької поведінки - «норковий рефлекс».

Вплив настойки «Авеол» на динаміку показників емоційної напруженості тварин при гострому стресі. Як відомо, грумінг є важливою характеристикою емоційної поведінки тварин у «відкритому полі». На думку фахівців [1], які досліджували спектр поведінки щурів, грумінг тісно корелює з руховою активністю. Тому при дослідженні лікарських препаратів, в плані вивчення їх стреспротекторної активності, зазначена характеристика поведінки особливо цінна.

Так, з таблиці 1 видно, що «косметична» активність у щурів контрольної групи на моделі гострого стресу знижується на 57% від початкової величини, що реєструється в інтактній серії тварин, і свідчить про пригнічення емоційної поведінки в умовах модельованої патології. Аналіз же показників дослідної групи показав, що профілактичне застосування настойки «Авеол» на моделі нервово-м'язової напруги за Сельє сприяє збільшенню кількісного показника косметичної поведінки щурів в 2,8 рази від величин, що реєструються в контролі, перевищуючи при цьому дані, що зафіксовані в інтактній групі тварин.

Надалі нами був вивчений рівень емоційного стану, який оцінювали за кількістю болюсів. Так, в контрольній групі тварин кількість болюсів за час тестування збільшується на 62%, що вказує на активацію в умовах стресу вегетативної нервової системи (табл. 1).

Таблиця 2. Вплив настойки «Авеол» на показники толерантності до фізичного навантаження тварин при гострому стресі (n=8).

Показник толерантності до фізичного навантаження	Стат. показник	Інтактна	Контроль (стрес+етанол)	Дослідна (стрес+«Авеол»)
Час плавання, сек.	M±m	534±15,3	274±20,5	441±24,1
	P ₁		<0,001	<0,05
	P ₂			<0,001
	A		-49%	-17%

Примітка: P₁ - достовірність у порівнянні з інтактною групою тварин. P₂ - достовірність у порівнянні з контрольною групою тварин А – зміна («-» - зменшення, «+» - збільшення) показника по відношенню до показників інтактної групи, %

Висновки: 1. На експериментальній моделі гострого стресу встановлені зміни поведін-

Курсове ж застосування настойки «Авеол» сприяє зниженню рівня емоційного напруження тварин у порівнянні з контрольною групою щурів, коли ця величина зростає лише на 24% від показників у інтактних щурів.

Таким чином, аналіз отриманих даних свідчить, що при гострому стресі спостерігаються виражені і достовірні зміни поведінки тварин, які проявляються пригніченням орієнтовно-дослідницької поведінки. Курсове ж профілактичне застосування настойки «Авеол» в умовах модельованої патології реалізує виражену стреспротекторну активність, на що вказує здатність препарату збільшувати мотиваційну компоненту орієнтовно-дослідницької поведінки тварин, а також знижувати рівень емоційності щурів (переляк, тривогу, невпевненість) в тесті «відкрите поле».

Вивчення впливу настойки «Авеол» на фізичну працездатність щурів за умов гострого стресу. Одним з критеріїв, що відображає як ступінь тяжкості гострого стресу, так і ефективність фармакотерапії, є, безумовно, клінічна картина захворювання, що позначається в кінцевому підсумку на якості життя пацієнта. Ключовим параметром при оцінці стану фізичної працездатності при різних патологічних станах є толерантність до фізичного навантаження, яка відображає в тому числі і депресивність тварин за умов експерименту. Виходячи з цього, надалі представляло значний інтерес вивчення фізичної працездатності щурів в умовах гострого іммобілізаційного стресу, а також на тлі профілактичного застосування настойки «Авеол».

При оцінці фізичної працездатності встановлено, що в контрольній групі тварин, на тлі формування стресової реакції фізична працездатність в середньому знижується в 2 рази (таблиця 2), тобто толерантність до фізичного навантаження суттєво знижується. Застосування ж настойки «Авеол» сприяє подовженню термінів плавання тварин і наближає аналізований показник до вихідних величин, що може свідчити про його високу актопротекторну ефективність, яка реалізується зменшенням схильності до розвитку депресивноподібних станів при гострому іммобілізаційному стресі.

ки, які проявляються пригніченням орієнтовно-дослідницької активності тварин на тлі фо-

рмування депресивноподібних розладів.

2. Настойка «Авеол» при курсовому профілактичному застосуванні за умов іммобілізаційного стресу проявляє виражену стреспротекторну активність, на що вказує здатність препарату збільшувати мотиваційну орієнтовно-дослідницьку поведінку, знижувати рівень

емоційної напруженості та підвищувати толерантність до фізичного навантаження.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому ми плануємо рекомендувати застосування настойки «Авеол» в якості стреспротекторного засобу у людей з депресивно-подібними розладами.

ЛІТЕРАТУРА:

1. **Буреш Я.** Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. - М.: Высшая школа, 1991.- 399 с.
2. **Гублер Е.В.** Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Гублер Е.В. - М.: Медицина, 1978.— 286 с.
3. **Каган В.Е.** Работа с посттравматическими стрессовыми расстройствами / Каган В.Е. - СПб.: Ин-т Гармония, 2001.- 75 с.
4. **Казначеев В.П.** Два типа реагирования на стрессорные воздействия. Адаптация и адаптогены / Казначеев В.П. - М.: Медицина, 1997.- 135 с.
5. **Карнин И.Р.** Стресс и тревога / Карнин И.Р. - М.: Наука, 1993.- 145 с.
6. **Лавренова Г.Б.** Энциклопедия народной медицины / Лавренова Г.Б., Онишко В.Д.- СПб.: Изд. Дом «Нева», 2003. - 384с.
7. **Перес Л.Р.** Психотерапевтическое лечение посттравматического стресса / Перес Л.Р. - М.: Мир, 2001.- 125 с.
8. **Положий Б.С.** Стрессы и расстройства психического здоровья / Положий Б.С. // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. - 1996. - №2. - С. 21-26.
9. **Преображенский В.** Современная энциклопедия лекарственных растений: энциклопедия / В. Преображенский. - Донецк: ПКФ «БАО», 2000. – 592с.
10. **Рутман Э.М.** Надо ли убегать от стресса / Рутман Э.М. - М.: Бионика, 1990.- 120 с.
11. **Стефанов А.В.** Доклинические исследования лекарственных средств: метод. рекоменд. / под ред. член-кор. АМН Украины А.В. Стефанова. - К.: Авиценна, 2002. - 567 с.
12. Adapting to technical progress the Principles of Good Laboratory Practice as specified in Council Directive 87/18/EEC on the harmonization of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances. Commission Directive 1999/11/ES // Official Journal of the European Communities. - 1999. - Vol. 77.-P. 8-21.
13. **Stiles T.** The revised OESD principles of Good Laboratory Practice: a reflection upon the impact of the proposed changes on pre-clinical safety testing. Part 1. Scope, definition of terms, responsibilities / T. Stiles // Quality Assurance J. - 1997.- Vol. 2.- P. 13-18.
14. **Stiles T.** The revised OESD principles of Good Laboratory Practice: a reflection upon the impact of the proposed changes on pre-clinical safety testing. Part 2. Scope, definition of terms, responsibilities / T. Stiles // Quality Assurance J. - 1997.- Vol. 2.-P.49-53.

Тернинко І.І., Савченкова Л.В., Оглобліна М.В., Бурцева О.В. Вивчення стреспротекторної дії настойки «авеол» на моделі гострого стресу // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С.

На експериментальній моделі гострого стресу встановлені зміни поведінки тварин, які проявляються пригніченням орієнтовно-дослідницької активності тварин на тлі формування депресивноподібних розладів. Настойка «Авеол» при курсовому профілактичному застосуванні за умов іммобілізаційного стресу проявляє виражену стреспротекторну активність.

Ключові слова: настойка «Авеол», стрес, стреспротекторна активність.

Тернинко И.И., Савченкова Л.В., Оглоблина М.В., Бурцева Е.В. Изучение стресспротекторного действия настойки «авеол» на модели острого стресса // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С.

На экспериментальной модели острого стресса установлены изменения поведения животных, которые проявляются подавлением ориентировочно-исследовательской активности животных на фоне формирования депрессивноподобных расстройств. Настойка «Авеол» при курсовом профилактическом применении в условиях иммобилизационного стресса проявляет выраженную стресспротекторную активность.

Ключевые слова: настойка «Авеол», стресс, стресспротекторная активность.

Ternynko I.I., Savchenkova L.V., Ogloblina M.V., Burtseva H.V. Study of tinctures «aveol» to acute stress models // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С.

In experimental models of acute stress established animal behavior changes, that occur approximately inhibition research activity of animals on a background of depression similar disorders. Tincture "Aveol" has expressed stress tread activity in the course of preventive use of the conditions of immobilization stress.

Key words: tincture “Aveol”, stress, stress tread activity.

Надійшла 03.06.2011 р.
Рецензент проф. Орлова О.А.