

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ НООТРОПОВ И АДАПТОГЕНОВ НА ВЫРАБОТКУ УСЛОВНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ ГИПОКСИИ

Стасюк О. Н., Альфонсова Е. В., Забродина Л. А.

*ФГБОУ ВПО Забайкальский государственный гуманитарно-педагогический университет им. Н. Г. Чернышевского, Чита, Россия (672000, г. Чита, Бабушкина, 129), e-mail: [elena-alfonsova@yandex.ru](mailto:elena-alfonsova@yandex.ru)*

В работе представлен сравнительный анализ влияния препаратов родиолы розовой, женьшеня, солодки по сравнению с известными синтетическими веществами ноотропного типа действия. Препараты изучены при выработке условной реакции активного избегания на фоне отрицательного подкрепления в условиях дефицита кислорода, которое создавали в виде острой нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией. Этот вид гипоксии наиболее часто встречается. Как установлено, при этом затрудняется выработка реакции, на основе познавательной деятельности мозга. Вещества ноотропного типа действия защищают выработку условной реакции активного избегания при дефиците кислорода при их введении до и после гипоксии. Препараты из растительных адаптогенов облегчают образование условной реакции при недостатке кислорода и даже в некоторых моментах не уступают известным веществам ноотропного типа действия.

**Ключевые слова:** родиола розовая, солодка, женьшень, ноотропы, гипоксия, условная реакция активного избегания, пирацетам, натрия оксибутират, меклофеноксат.

## COMPARATIVE ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF NOOTROPICS AND ADAPTOGENIC DEVELOPMENT OF CONDITIONED REACTION IN HYPOXIA

Stasyuk O. N., Alfonsova E. V., Zabrodina L. A.

*Zabaikalsky State Humanitarian and Pedagogical University named after N. G. Chernishevsky, Chita, Russia (672007, Babushkina str., 129), e-mail: [elena-alfonsova@yandex.ru](mailto:elena-alfonsova@yandex.ru)*

This work gives us about results influence hypoxia on the foundation basis behavioral reactions such as active avoidance at the rats. In the article presents results experimental influence hypoxia on the adaptive value active avoidance is on the base reaction escape behavior following. Influence extracts *Rhodiola rosea*, *Glycyrrhiza glabra*, *Ginseng* was study comparatively with nootropic drugs. We use classic nootropic drug: pyracetam, meclufenoxat and classic antyhypoxant (sodium oxybutiras). All preparations introduce in the next situations: before hypoxia and after hypoxia. Hypoxia restructure active avoidance. The nootropic drugs have protection cognition and preparats *Rhodiola rosea*, *Glycyrrhiza glabra*, *Ginseng* comparative classic nootrop pyracetam, meclufenoxat facilitates reaction active avoidance is on the hypoxia at the rats.

**Key words:** *Rhodiola rosea*, *Glycyrrhiza glabra*, *Ginseng*, nootropic drugs, hypoxia, active avoidance, pyracetam, natrium oxybutiras.

У грызунов поведенческие акты направлены на достижение конкретных задач: добывание и запасание корма, принятие пищи, спаривание, уход за потомством и т.д. Все это позволяет имеющийся набор поведенческих реакций, которые генетически жестко детерминированы и проявляются в виде побегки, прыжка, стойки, груминга и др. Жизненные ситуации при постоянном непрерывном многообразии исходных данных приводят животное к состоянию выбора или предпочтения акта поведения в конкретной ситуации. Познавательная деятельность мозга является базовой основой формирования поведенческих адаптивных реакций. Однако при агрессивных воздействиях окружающей среды происходят изменения или нарушения поведенческих реакций. Средствами, способными оптимизировать поведенческие реакции, как показывает ряд исследователей, являются вещества ноотропного типа действия, в том числе и растительные адаптогены [3, 4, 6, 7].

В наших исследованиях поставлена цель – провести сравнительный анализ влияния известных ноотропов (пирацетам, меклофеноксат, натрия оксибутират) с официальными экстрактами родиолы розовой, женьшеня и солодки на выработку адаптивной поведенческой реакции у грызунов. В качестве повреждающего агента выработки поведенческой реакции принято гипоксическое воздействие. К настоящему времени известно, что дефицит кислорода – состояние, которое наиболее часто встречается у человека при различных заболеваниях сердца, сосудов, органов дыхания, а также при утоплении, удушении, в аварийных ситуациях, связанных с отключением подачи вдыхаемого воздуха в герметичные рабочие места, при экологически неблагоприятных ситуациях и т.д. При этом изменяется интенсивность окислительных процессов мозга [2, 3], что приводит к недостатку энергии в ткани мозга. Возникают сбои в работе всех органов и систем, в том числе при выработке поведенческих реакций. Однако, как известно, наиболее чувствительными к недостатку кислорода являются нейроны коры. На современном этапе исследований принято, что программа конкретного поведенческого акта сводится к моделированию функциональной структуры как закона связи между жесткими функциональными элементами [2, 7]. Одним из базовых звеньев в системе адаптивных поведенческих реакций организма является познавательная деятельность мозга.

**Материалы и методы исследования.** Эксперименты выполнены с привлечением белых неинбредных линий 280 крыс. Животные содержались в стандартных условиях ухода и питания вивария, соответствующих международным правилам и нормам. В качестве модели нарушения выработки поведенческой реакции «на место» у крыс использована острая прогрессирующая нормобарическая гипоксическая гипоксия с гиперкапнией по М.В. Кораблеву и П.И. Лукиенко (1973) в модификации [1]. В качестве препаратов сравнения приняты известные вещества ноотропного типа действия: пирацетам, производное пирролидона, обладающий ноотропным и слабым антигипоксическим эффектом в дозе 50; натрия оксибутират, производное гаммаоксимасляной кислоты, обладающее антигипоксическим и слабым ноотропным эффектом, в дозе 50 мг/кг [4]; меклофеноксат, вещество ноотропного типа действия, не обладающее антигипоксическим эффектом в дозе 100 мг/кг; официальные экстракты родиолы розовой, женьшеня, солодки в дозах по 2 мл/кг. Препараты вводили внутри/брюшинно в 3-х ситуациях: интактным животным, до гипоксии и в ранний постгипоксический период.

Для изучения познавательной деятельности у крыс использована методика выработки адаптивной поведенческой реакции, такая как условная реакция активного избегания (УРАИ), которая выполнялась следующим образом: в Т-образном лабиринте у крысы вырабатывали условную реакцию избегания на звук с отрицательным подкреплением в виде эл/кожного раздражения (ЭКР). После подачи аверзивного стимула крыса достигает

безопасной площадки в одном из рукавов лабиринта. Несколько сочетаний звука и болевого сигнала приводит к возникновению реакции избегания. Регистрировали: время латентного периода, время побежки, число ошибок, число побежек. Критерием выработки УРАИ принято 5 безошибочных побежек подряд.

**Результаты и их обсуждение.** Инструментальная реакция побежки вырабатывалась в течение нескольких попыток, до появления адаптивной реакции на звуковой сигнал. Формирование УРАИ характеризуется ожиданием в стартовом отсеке первого удара эл/током и последующих побежек с постепенным уменьшением латентного периода покидания стартовой площадки и, наконец, стабильным уровнем поведения, что соответствует литературным данным [5]. В первых пробах при появлении звукового раздражителя крысы оставались в стартовом отсеке, который покидали только при нанесении ЭКР. Время хаотического поиска безопасного отсека составляло в среднем  $27,03 \pm 2,3$  сек. Однако уже к третьей пробе время поиска результативной побежки в ответ на негативное научение в виде подкрепления сокращалось в 2,7 раза и составляло  $10,7 \pm 0,5$  сек. Это служило доказательством смены хаотического поиска безопасного отсека на целенаправленную исследовательскую активность оборонительного типа, индекс которой составил 60,4 %, и установление причинно-следственных отношений. У интактных животных в среднем через  $9,5 \pm 0,6$  сеансов наблюдалось становление условной реакции активного избегания. Выработка условной реакции активного избегания и приурочивание избегательного ответа к периоду действия звукового раздражителя отмечена в среднем через  $12,1 \pm 0,9$  сеанса у интактных животных.

Крысы, перенесшие острую нормобарическую гипоксическую гипоксию с гиперкапнией, испытывали затруднение в выделении значимого звукового раздражителя и установления условной связи с действием ЭКР. Об этом свидетельствовало отсутствие изменения времени поиска безопасного отсека в первых пробах и замедление становления УРАИ в 3 раза ( $P < 0,001$ ). По сравнению с интактными животными, крысы после 40 минутной экспозиции в условиях гипоксической гипоксии совершали две правильные реакции условного избегания только после  $28,8 \pm 0,9$  проб сеанса научения (контроль  $9,5 \pm 0,6$  проб,  $P < 0,001$ ). Не отмечено сдвигов в продолжительности стадии упрочения УРАИ, в среднем через  $31,05 \pm 1,1$  пробы крысы опытной группы достигали критерия обученности, выполняя безошибочно 5 условных ответов подряд ( $P < 0,001$ , таблица 1). Далее в таблице 1 представлены результаты изучения влияния пирacetama (50 мг/кг) при его введении до гипоксии и в ранний постгипоксический период. Несмотря на значительное уменьшение времени поиска правильного ответа в третьей пробе по сравнению с первой, свидетельствующее об ускоренной смене хаотического поиска на целенаправленный, скорость становления реакции не отличалась от контроля. Профилактическое введение

пирацетама в дозе 50 мг/кг восстанавливало показатели выработки активного избегания. Становление УРАИ у животных, подвергнутых воздействию 40 минутной гипоксической гипоксии, возникало значительно раньше, чем в контроле (контроль  $28,8 \pm 0,3$  пробы; опыт  $9,5 \pm 0,6$   $P < 0,001$ ). Достижение критерия обученности происходило также почти в 3 раза быстрее (контроль  $31,5 \pm 1,1$  пробы; опыт  $11,2 \pm 0,8$  пробы  $P < 0,001$ ). Предварительное применение натрия оксибутирата увеличивало время хаотического поиска безопасного отсека на 62 % (с  $26,0 \pm 2,2$  до  $43,6 \pm 3,4$ ). Как видно, при введении веществ в ранний постгипоксический период выявлено: изменения в процессе выработки получены, при некоторых ситуациях уменьшается, например, латентный период хаотического поиска (на 70 %) и имеется тенденция к снижению времени поиска правильного ответа и уменьшение времени выхода из стартового отсека, соответственно на 75 % и 69 % ( $P < 0,05$ ). Как показывают данные таблицы 1, в первой пробе сеанса научения время хаотического поиска дверцы в безопасный отсек составило  $30,03 \pm 2,3$  сек. Однако к третьей пробе время поиска правильной побежки в ответ на ЭКР резко сокращалось, достигая  $10,7 \pm 0,5$  сек. Это служило доказательством смены хаотического поиска безопасного отсека крысой на целенаправленную исследовательскую активность оборонительного типа, индекс которой составил 60,4 %. Как ранее установлено, у интактных животных в среднем через  $9,5 \pm 0,6$  проб наблюдалось становление условной реакции активного избегания и через 2–4 пробы завершалось упрочение условного избегания. Процесс научения УРАИ и приурочивание реакции избегания к периоду действия условного звукового раздражителя отмечен в среднем через  $12,1 \pm 0,9$  побежки (таблица 1). Препарат растительного происхождения родиола розовая оказывает влияние на выработку УРАИ. Отмечено, что смена хаотического поиска на целенаправленный происходила медленнее, чем в контрольной группе, а правильный ответ появлялся раньше почти на 30 % у крыс, получающих родиолу розовую. В целом, как показывают результаты, выработка УРАИ под влиянием растительного препарата улучшается. Применение препарата родиолы розовой увеличивает объем поисковых движений и повышают скорость выполнения простой реакции активного избегания. Следовательно, антигипоксическое действие не определяет их влияния на скорость выработки простых адаптивных ответов у интактных животных. Так, группа крыс, получающих родиолу розовую, при введении до гипоксического воздействия достигала критерия обученности на 30 % быстрее (при  $P < 0,05$ ), а при введении в ранний постгипоксический период становление УРАИ отмечено значительно раньше. Экстракт родиолы розовой при его введении до гипоксии по сравнению с пирацетамом оказывает менее активное влияние на выработку УРАИ и превосходит влияние натрия оксибутирата при этом же введении (таблица 1). В целом процесс выработки УРАИ не изменялся, т.е. смена хаотического поиска на целенаправленный происходила, но позднее, как и в

контрольной группе, а становление навыка и его упрочение происходило значительно быстрее, но число ошибок оставалось на прежнем уровне.

Растительные адаптогены (женьшень, солодка и родиола розовая) по разному влияли на выработку УРАИ. Отмечено, что смена хаотического поиска на целенаправленный происходила медленнее, чем в контрольной группе, а правильный ответ появлялся раньше почти на 30 % у крыс, получающих солодку, тогда как под влиянием солодки и женьшеня у крыс навык вырабатывался значительно медленнее. В целом, как показывают результаты, выработка УРАИ под влиянием растительных препаратов улучшается. У интактных крыс более существенно стимулируется этот процесс выработки условного навыка под влиянием женьшеня и солодки. По сравнению с пирацетамом препарат солодки в изученных дозах ускоряет выработку простого адаптивного ответа у интактных животных. Применение препарата женьшеня и родиолы розовой увеличивает объем поисковых движений и повышают скорость выполнения простой реакции активного избегания. Следовательно, антигипоксическое действие не определяет их влияния на скорость выработки простых адаптивных ответов у интактных животных. Как показывают результаты наблюдений, в условиях гипоксической гипоксии при введении крысам до сеанса гипоксии обучение в Т-образном лабиринте происходило под влиянием адаптогенов следующим образом. Так группа крыс, получающих родиолу розовую, достигала критерия обученности на 30 % быстрее, под влиянием женьшеня на 40 %, а под влиянием солодки на 23 % соответственно (при  $P < 0,01$ ). Однако рисунок процесса выработки УРАИ не изменялся, т.е. смена хаотического поиска на целенаправленный происходила позднее, как и в контрольной группе, а становление навыка и его упрочение происходило значительно быстрее, но число ошибок оставалось на прежнем уровне.

**Таблица 1**

**Влияние ноотропов и растительных препаратов на выработку условной реакции активного избегания при гипоксии**

Препарат	Доза мл/кг	Число живот- ных	Количество проб, затраченное обучение		Время поиска (сек.)		Время выполнен- ия условной реакции (сек.)
			До критерия	До 2-х правильных ответов	1 проба	3 Проба	
Физиологический раствор			30,8±0,91	26,16±2,12	29, 3±0,01	27,4±0,09	4,15±0,96
Пирацетам	50	До	9,8±0,4	8,3±0,8	20,3±1,4	10,7±0,9	3,5±0,2
		после	11,2±0,8	10,5±1,1	18,8±1,8	9,8±1,3	3,7±0,2
Меклофенксат	100	До	8,0±0,8	7,5±0,6	20,7±5,7	10,7±1,7	3,5±0,2
		после	15,2±0,6	13,3±0,7	30,7±5,9	12,8±6,5	3,4±0,3

Натрия оксидбутират	50	До	26,0±1,4	11,4±0,9	43,6±3,4	16,6±3,4	2,9±0,3
		После	25,0±1,7	13,5±1,9	35,3±0,6	9,1±0,6	3,1±0,3
Экстракт родиолы розовой	2	До	19,6±1,97*	16,4±0,26**	28,4±1,08	26,1±0,13	6,2±0,02
		После	27,4±2,12	21,0±0,13**	27,8±1,27	25,8±0,04	5,9±0,37
Экстракт женьшеня	2	До	17,2±0,78*	11,2±3,41	27,6±3,6	29,1±0,39	6,2±0,06
		После	23,7±0,28**	10,6±3,48**	28,1±1,18	27,5±2,03	4,3±1,01
Экстракт солодки	2	До	14,3±0,21	9,2±2,11	29,6±2,74	21,6±3,21	5,0±0,04
		После	24,1±0,37*	19,3±0,39*	30,0±0	28,1±0,34	6,1±0,03

Примечание: \*-p<0,05; \*\*-p<0,01

Препараты растительного происхождения (родиола розовая, женьшень и солодка) нормализует процесс выработки простого условного поведенческого оборонительного ответа при введении перед острым гипоксическим воздействием. Ускорение обучения происходит за счет более раннего выявления правильного решения условной поведенческой реакции. Приведены результаты, показывающие выработку УРАИ при введении растительных препаратов в постгипоксический период. Как установлено, все вещества оказывали облегчающее влияние на выработку образования навыка, что проявлялось более эффективным достижением критерия. Так, крысы, получающие женьшень, показывали 1-ый правильный результат в среднем после 10 побегов, тогда как с солодкой и родиолой розовой этот показатель находился в пределах 20 (21,0±0,13 и 19,3±0,39 соответственно). Использование препаратов женьшеня и солодки нормализует процесс выработки простого условного поведенческого оборонительного ответа при введении в ранний постгипоксический период. Ускорение обучения происходит за счет более раннего выявления правильно выполненных условных поведенческих реакций. Под влиянием препарата родиолы розовой изменений скорости выработки простой оборонительной реакции не выявлено. Препарат солодки обладает активирующим влиянием на процесс выработки простого оборонительного навыка у интактных животных и при гипоксически вызванном нарушении выработки условного избегания. Этот эффект сопоставим с эффектом препарата женьшеня. Под влиянием женьшеня улучшается процесс выработки навыка по сравнению с контрольной группой на 28 %, солодки и родиолы розовой – на 25 % и 15 % соответственно. Отмечено, что смена поиска с хаотического на целенаправленный происходит позднее, однако, это не сказывалось на ситуации, когда выработка навыка и время бежки правильной реакции во всех случаях находились в пределах нормы.

Таким образом, препараты растительного происхождения облегчали выработку УРАИ при их введении как в период до гипоксии, так и в ранний постгипоксический период.

Эффекты растительных препаратов сопоставимы с эффектами веществ ноотропного типа действия, как показали результаты изучения выработки условной реакции активного избегания у крыс.

### Список литературы

1. Авсеенко Н. Д. Ноотропы с антигипоксическим эффектом в эксперименте и клинике: дисс... д-ра мед. наук. – 1997. – 295 с.
2. Лукьянова Л. Д. Биоэнергетические механизмы формирования гипоксических состояний и подходы к их фармакологической коррекции // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. – М.: НИИ Фармакологии СССР, АМН ССР, 1989. – С.11-44.
3. Стасюк О. Н. и соавт. Влияние острой гипоксии на образование приспособительных поведенческих реакций // Вестник МАНЭБ Забайкалья. ЧитГУ. – Т. 14. – 2009. – С.157-160.
4. Воронина Т. А. Гипоксия и память: Особенности эффектов и применения ноотропных препаратов // Вестник РАМН. – 2000. – №9. – С.27-34.
5. Иноземцев А. Н. Сопоставление влияния ноотропов и анксиолитиков на функциональные нарушения реакции избегания // Вестник МГУ. Серия 16. – 2004. – С.24-30.
6. Саратиков А. С., Краснов Е. А. Родиола розовая – ценное лекарственное растение (золотой корень). – Томск: ТГУ, 1987. – 251 с.
7. Стасюк О. Н., Альфонсова Е. В. Экспериментальное исследование влияния родиолы розовой на познавательную деятельность // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5 (часть 1). – С. 193-196.

*Работа частично поддержана Минобрнауки РФ, Государственное задание по вузу № 4.3604.2011*

### Рецензенты:

Авсеенко Н. Д., доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-биологических основ физической культуры и спорта, Забайкальский государственный гуманитарно-педагогический университет, г. Чита.

Патеюк А. В., доктор медицинских наук, профессор кафедры социальной политики, психологии и педагогики профессионального образования, Забайкальский государственный университет, г. Чита.