

Научная статья

УДК 615.322

DOI: 10.18101/2306-1995-2024-4-17-23

**ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА СУХОГО *LOPHANTHUS CHINENSIS*
НА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КРЫС *WISTAR*
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ**

© Халтагарова Екатерина Дмитриевна

старший преподаватель,

Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова

Россия, 670000. г. Улан-Удэ, ул. Смолина, 24а

haltik@yandex.ru

© Торопова Анюта Алексеевна

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник,

Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН

Россия, 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6

anyuta-tor@mail.ru

© Разуваева Янина Геннадьевна

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник,

Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН

Россия, 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6

tatur75@mail.ru

© Оленников Даниил Николаевич

доктор фармацевтических наук, заведующий лабораторией,

Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН

Россия, 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6

olennikovdn@mail.ru

Аннотация. Изучено влияние экстракта сухого, полученного из надземной части *Lophanthus chinensis*, на психоэмоциональное состояние крыс Wistar при хроническом токсическом гепатите. Хронический токсический гепатит моделировали совместным введением тетрахлорметана и этанола. Поведение животных оценивали в методиках «открытое поле» и «крестообразный лабиринт». Выявлено, что экстракт сухой из надземной части *L. chinensis* при введении в дозе 100 мг/кг на фоне хронического гепатита снижает у животных тревожность, повышает исследовательскую активность, о чем свидетельствует уменьшение у них количества актов дефекаций и груминга на фоне увеличения количества заходов в центральные квадраты и числа стоек без опоры в «открытом поле», количества заходов на открытое пространство и время нахождения там, а также числа свешиваний и вертикальных стоек в приподнятом крестообразном лабиринте. Таким образом, экстракт сухой *L. chinensis*, проявляя анксиолитические свойства, нормализует у животных психоэмоциональное состояние при хроническом повреждении печени.

Ключевые слова: экстракт сухой *Lophanthus chinensis*, хронический токсический гепатит, противотревожное действие, «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт».

Для цитирования

Влияние экстракта сухого *Lophanthus chinensis* на психоэмоциональное состояние крыс *Wistar* при хроническом токсическом гепатите / Е. Д. Халтагарова, А. А. Торопова, Я. Г. Разуваева, Д. Н. Оленников // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. 2024. № 4. С. 17–23.

Введение

В настоящее время отмечается рост числа хронических заболеваний печени, и они занимают одно из ведущих мест среди причин нетрудоспособности и смертности населения во всем мире. По данным American Liver Foundation, около 100 миллионов человек имеют неалкогольную жировую болезнь печени, у 2,7 миллиона жителей установлен диагноз хронического гепатита С. Употребление сверх меры напитков, содержащих алкоголь, может также стать причиной развития хронического гепатита. В результате эти состояния могут приводить к хроническому воспалению ткани печени и, как следствие, развитию цирроза, смертность от которого увеличилась и составила 2,4% в 2017 г. по сравнению с 1,9% в 1990 г.¹

При фиброзе происходит замещение нормальной ткани на соединительную, вследствие чего токсины, в том числе аммиак, не метаболизируются в печени, а попадают в мозг, нарушая его функцию с развитием печеночной энцефалопатии [3]. В начале заболевания могут наблюдаться нарастающие симптомы изменения личности, появление тревоги, депрессивного состояния, агрессии, раздражительности или, наоборот, апатии и сонливости [4]. В случае прогрессирования заболевания психоневрологические нарушения нарастают, пациент может потерять сознание и впасть в кому [3].

В связи с этим актуальным является поиск новых лекарственных веществ, способных оказывать нейропротективное действие при повреждении печени. Произрастающий на территории Байкальского региона лофант китайский (*Lophanthus chinensis* Benth; синоним: *Nepetalophanthus* (L.) Fisch. ex Loew) применяется в тибетской и монгольской медицине в лечении заболеваний гепатобилиарной, нервной и сердечно-сосудистой систем [1; 2; 6]. В надземной части растения выделены полисахариды, флавоноиды, тритерпены, дитерпены, которые оказывают противовоспалительный и антиоксидантный эффекты [8; 10].

Цель работы — оценить действие экстракта сухого *L. chinensis* на психоэмоциональное состояние крыс *Wistar* в условиях моделирования фиброза печени.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены на 48 лабораторных крысах стока *Wistar* обоего пола. Фиброз печени вызывали совместным введением тетрахлорметана и 5%-ного этанола [5]. Содержание животных в условиях вивария, а также все манипуляции с животными осуществлялись соответственно требованиям Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (Strasbourg, 1986). Все проведенные исследования согласованы с Комитетом по этике ИОЭБ СО РАН (№ 3 от 20.10.2021).

¹ The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. *The Lancet Gastroenterology and hepatology*. 2020; 5(3): 245–266.

Все лабораторные животные, взятые для проведения исследований, были случайно разделены на четыре экспериментальные группы: позитивный контроль, негативный контроль и первая опытная и вторая опытная. В каждую группу входило по 12 животных. Крысы из группы негативного контроля, а также двух опытных на протяжении пяти недель (два раза в неделю) получали тетрахлорметан внутривентрикулярно в дозе 1 мл/кг, разведенный оливковым маслом один к одному, а также ежедневно внутривентрикулярно 5%-ный раствор этилового спирта в аналогичной дозе [5]. Начиная с 15-х суток крысам первой опытной группы вводили *peros* ежедневно экстракт *L. chinensis* (100 мг/кг), второй опытной группы *G. biloba* (100 мг/кг) в форме водного раствора через час после введения гепатотоксинов до конца эксперимента. Лабораторным крысам группы позитивного контроля внутривентрикулярно вводили 1 мл/кг оливкового масла по схеме введения тетрахлорметана, а также *peros* воду в объеме 10 мл/кг в течение всего эксперимента.

Психоэмоциональное состояние животных оценивали на 42-е сутки от начала введения тетрахлорметана в методиках «открытое поле» и «крестообразный лабиринт». Регистрируемые показатели соответствуют требованиям, представленным в Руководстве [5].

Полученный цифровой материал был обработан с использованием пакета программ Statisticafor Windows 6.0. Соответствие изучаемых величин нормальному распределению проводили с использованием критерия Шапиро — Уилка. Используя непараметрический критерий Манна-Уитни оценивали значимость различий между показателями животных опытных групп и группы негативного контроля. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

При проведении теста «открытое поле» было выявлено, что у подопытных крыс, которым вводился фитоэкстракт *L. chinensis*, повышалась локомоторная и ориентировочно-исследовательская активность и уменьшался уровень тревожности (табл. 1).

Таблица 1
Поведенческие показатели крыс Wistar в открытом поле при экспериментальном фиброзе печени и на фоне их коррекции экстрактом *L. chinensis*

Параметры	Позитивный контроль	Негативный контроль	Опыт 1 (<i>L. chinensis</i>)	Опыт 2 (<i>G. biloba</i>)
ДА	51,5(24; 635)	16,5(6,5; 21,5) # $p \leq 0,01$	28(15; 36) * $p \leq 0,05$	29(23,5; 49,5) * $p \leq 0,01$
ПК	33(14;39)	11 (3,5; 17) # $p \leq 0,01$	16(10,5; 21)	22,5 (16,5; 40) * $p \leq 0,01$
ЦК	3,5(2; 5)	0 (0; 0) # $p \leq 0,01$	2 (0; 3) * $p \leq 0,01$	2 (0,5; 3) * $p \leq 0,01$
ВС с опорой	3 (1,5; 6,5)	3 (2,5; 4)	2,5 (1,5; 4,5)	2 (1,5; 4)
ВС без опоры	4 (0,5; 7,5)	0,5 (0; 1) # $p \leq 0,05$	2,5 (0,5; 3,5) * $p \leq 0,05$	2 (1; 3,5) * $p \leq 0,01$
ВА	10(3,5; 12)	3,5 (2,5; 5) # $p \leq 0,05$	5,5(3; 8)	5(3,5; 8,5)
НР	3 (2; 5)	0 (0; 0) # $p \leq 0,01$	1 (0; 2) * $p \leq 0,01$	1,6 (0,5; 2,5) * $p \leq 0,01$

Гк	1(0; 3)	4 (2; 4,5) #p≤0,05	1 (0; 1) *p≤0,01	0 (0; 1) *p≤0,01
Гд	2(0,5; 3)	1 (0; 1,6) #p≤0,05	2 (0; 2)	2 (0,5; 2)
Го	3 (2; 4)	4 (3; 5,5)	2 (2; 3) *p≤0,01	2,5 (2; 3) *p≤0,01
Дф	0 (0; 1)	2 (0; 2)	0 (0; 0,5) *p≤0,05	0 (0; 1)

Примечание: ДА — двигательная активность; ПК — периферические квадраты; ЦК — центральные квадраты; ВС — вертикальные стойки; ВА — вертикальная активность; НР — норковый рефлекс; Гк — груминг короткий; Гд — груминг длинный; Го — груминг общий; Дф — дефекации. В таблицах 1 и 2 значение статистически достоверно относительно показателя: # — интактной группы; * — контрольной группы.

В опытных группах животных, получавших испытуемый растительный экстракт и препарат сравнения, заходы на центральные квадраты и вертикальные стойки без опоры двукратно превышали ($p \leq 0,01$) показатели животных группы негативного контроля. В первой опытной группе общая вертикальная активность, включающая вертикальные стойки с опорой и без нее, была выше на 57%, количество пересечений периферических квадратов — на 45% аналогичных значений в группе негативного контроля. За время проведения теста отсутствовали акты дефекаций и снижалось количество груминга у лабораторных животных, получавших фитоэкстракт *L. chinensis*.

В крестообразном лабиринте животные из группы негативного контроля показали повышенный уровень тревожности в незнакомой ситуации, что выражалось в увеличении времени нахождения в закрытых рукавах (табл. 2). Как показало исследование, количество животных, посетивших открытые рукава, в первой опытной группе больше на 42%, чем в контроле. Вследствие этого число заходов на открытое пространство и время нахождения там в два раза выше контрольных значений, что говорит об эмоциональной стабильности лабораторных животных, получавших экстракт сухой *L. chinensis*. Введение изучаемого растительного экстракта в среднем двукратно повышало количество свешиваний и вертикальных стоек по сравнению со значениями животных негативного контроля. У крыс опытных групп регистрировали меньшее число актов груминга и дефекаций, чем в группе негативного контроля. Следовательно, животные, получавшие экстракт сухой *L. chinensis*, испытывали меньше страха, были более эмоционально стабильными.

Описанные результаты связаны с такими веществами, как полисахариды, каротиноиды (α - и β -каротины, лютеин и зеаксантин), дитерпены, тритерпены (олеаноловая и урсоловая кислоты), флавоноиды (апигенин, лютеолин, лютеолин-7-гликозид, сколиmozид), кумарины (скополетин), фенолокислоты (кофейная и розмариновая кислоты), фитостерин (β -ситостерин) и др., входящими в состав экстракта сухого *L. chinensis*. По данным литературы, они обладают стабилизирующим, противотревожным действием на нервную систему, восстанавливают познавательные функции при различных патологических состояниях [7–9; 11].

Таблица 2

Поведенческие показатели крыс Wistar в крестообразном лабиринте при экспериментальном фиброзе печени и на фоне их коррекции экстрактом *L. chinensis*

Параметры	Позитивный контроль	Негативный контроль	Опыт 1 (<i>L. chinensis</i>)	Опыт 2 (<i>G. biloba</i>)
Количество животных, посетивших ОР	8/12	2/12 #p≤0,01	7/12 *p≤0,05	5/12
Заходы в ОР	1 (0; 1,5)	0 (0; 0) #p≤0,05	1 (0; 1,5) *p≤0,05	0 (0; 1)
Заходы в ЗР	2 (2; 3,5)	1 (1; 1,5) #p≤0,01	2 (1; 3) *p≤0,05	1,5 (1; 2)
Время на ЦП, с	12,5 (3,5; 18)	2 (2; 3) #p≤0,01	5 (2; 6,6) *p≤0,05	6,5 (3,5; 8,5) *p≤0,01
Время в ОР, с	7 (0; 15)	0 (0; 0) #p≤0,01	6 (0; 13,5) *p≤0,05	0 (0; 4)
Свешивания	2 (0,5; 4)	0 (0; 0,5) #p≤0,01	1,5 (0,5; 3) *p≤0,01	0,5 (0; 2)
Вертикальные стойки	4,5 (3; 8,5)	1,5 (0,5; 3) #p≤0,01	4 (2,5; 5,5) *p≤0,01	4 (3; 6,5) *p≤0,01
Дефекации	0 (0; 0)	2 (0,5; 2) #p≤0,01	0,5 (0; 1) *p≤0,05	0 (0; 1) *p≤0,05
Груминг	1 (0; 3)	3 (2; 3) #p≤0,05	0,5 (0; 1,5) *p≤0,01	1 (0; 2) *p≤0,05

Примечание: ОР — открытые рукава, ЗР — закрытые рукава; ЦП — центральная площадка.

Вывод

Таким образом, результаты, полученные в ходе данного эксперимента, свидетельствуют, что экстракт, изготовленный из надземной части лофанта китайского, способствует снижению тревожности, эмоциональности и усилению исследовательского поведения лабораторных животных в условиях экспериментального фиброза печени.

Литература

1. Тибетская медицина у бурят / Т. А. Асеева, Д. Б. Дашиев, А. Д. Дашиев [и др.]. Новосибирск, 2008. 324 с. Текст: непосредственный.
2. Баторова С. М., Яковлев Г. П., Асеева Т. А. Справочник лекарственных растений традиционной тибетской медицины. Новосибирск, 2013. 292 с. Текст: непосредственный.
3. Павлов Ч. С., Дамулин И. В., Ивашкин В. Т. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. № 1. С. 44–53. Текст: непосредственный.
4. Полухина А. В., Хайменова Т. Ю., Винницкая Е. В. Печеночная энцефалопатия: проблема фармакотерапии // Медицинский совет. 2018. № 3. С. 43–48. Текст: непосредственный.

5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под редакцией А. Н. Миронова. Москва, 2012. Ч. 1. С. 944. Текст: непосредственный.
6. Хайдав Ц., Алтанчимэг Б., Варламова Т. С. Лекарственные растения в монгольской медицине. Улан-Батор, 1985. 390 с. Текст: непосредственный.
7. Kumar D., Bhat Z. A. Apigenin 7-glucoside from *Stachys tibetica* Vatke and its anxiolytic effect in rats. *Phytomedicine*. 2014; 21(7): 1010–1014.
8. Olennikov D. N., Chirikova N. K., Tankhaeva L. M. Chemical study of *Lophanthus chinensis*. *Chemistry of natural compounds*. 2010; 46(2): 301–302.
9. Takeda H., Tsuji M., Inazu M., Egashira T., Matsumiya T. Rosmarinic acid and caffeic acid produce antidepressive-like effect in forced swimming test in mice. *European Journal of Pharmacology*. 2002; 449: 261–267.
10. Tanaka N., Yamada K., Shimomoto Y. et al. Lophachinins A-E, abietane diterpenes from a mongolian traditional herbal medicine *Lophanthus chinensis*. *Fitoterapia*. 2020; 146: 104702.
11. Trivellini A., Lucchesini M., Maggini R. Lamiaceae phenols as multifaceted compounds: bioactivity, industrial prospects and role of “positive-stress”. *Industrial Crops and Products*. 2016; 83: 241–254.

Статья поступила в редакцию 11.12.2024; одобрена после рецензирования 12.12.2024; принята к публикации 16.12.2024.

EFFECT OF *LOPHANTUS CHINENSIS* DRY EXTRACT
ON PSYCHOEMOTIONAL STATE OF WISTAR RATS
WITH CHRONIC TOXIC HEPATITIS

Ekaterina D. Khaltagarova

Senior Lecturer,
Dorzhi Banzarov Buryat State University
24a Smolina St., Ulan-Ude 670000, Russia
haltik@yandex.ru

Anyuta A. Toropova

Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher,
Institute for General and Experimental Biology SB RAS
6 Sakhyanovoy St., Ulan-Ude 670047, Russia
anyuta-tor@mail.ru

Yanina G. Razuvaeva

Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher,
Institute for General and Experimental Biology SB RAS
6 Sakhyanovoy St., Ulan-Ude 670047, Russia
tatur75@mail.ru

Daniil N. Olennikov

Dr. Sci. (Pharmaceutics), Head of Laboratory,
Institute for General and Experimental Biology SB RAS
6 Sakhyanovoy St., Ulan-Ude 670047, Russia
olennikovdn@mail.ru

Abstract. In the study we have assessed the effect of *Lophanthus chinensis* dry extract on the psychoemotional state of Wistar rats with chronic toxic hepatitis. Chronic toxic hepatitis was modeled by combined administration of carbon tetrachloride and ethanol. We assessed animal behavior using the open field and elevated plus maze tests. It was found that *L. chinensis* extract at a dose of 100 mg/kg reduces anxiety in animals with chronic hepatitis, increases exploratory activity, as evidenced by a decrease in the number of defecation and grooming acts on the back of increased entries into the central squares, stands without support in the open field, entries into the open space and the time spent there, as well as increased hangings and vertical stands in the elevated plus maze. Thus, *L. chinensis* dry extract due to its anxiolytic properties, improves the psychoemotional state in animals with chronic liver disease.

Keywords: dry extract of *Lophanthus chinensis*, chronic toxic hepatitis, antianxiety effect, “open field”, “elevated plus maze”.

For citation

Khaltagarova E. D., Toropova A. A., Razuvaeva Ya. G., Olennikov D. N. Effect of *Lophanthus Chinensis* Dry Extract on Psychoemotional State of Wistar Rats with Chronic Toxic Hepatitis. *Bulletin of Buryat State University. Medicine and Pharmacy*. 2024; 4: 17–23 (In Russ.).

The article was submitted 11.12.2024; approved after reviewing 12.12.2024; accepted for publication 16.12.2024.