

4. Features of children's physical development, research and evaluation of the state of the body in children 5 – 7 years / L. A. Leonova // Izvestia of the Tula state University, physical education, sports. - 2013. - № 2. – P. 92 – 97.
5. Sapozhnikova, E. N. Age, sex and individual characteristics of heart rate variability in children aged 7 to 12 years of different groups of autonomic regulation of heart rate / E.N. Sapozhnikova, N.A. Shlyk, T.V. Krasnoperova // Heart rate Variability: Theoretical aspects and practical application. - 2003. - №8. - P. 36-37.
6. Shakhanova, A.V. Functional and adaptive capabilities of the young players and basketball players 10-15 years old, depending on a.V. shakhanova, a. a. Kuzmin, A. K. a. a. Agirov, a. /Vestnik of the state University of Adyghe. Series 4: natural-mathematical and technical Sciences. – 2012. - №1. – P. 60 – 68.

Сведения об авторах: **Юлия Павловна Салова** – кандидат биологических наук, доцент кафедры анатомии, физиологии, спортивной медицины и гигиены ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет физической культуры и спорта», e-mail: gtxbotdf@mail.ru.

УДК 612.4

**ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МЕЛАТОНИНСОДЕРЖАЩЕГО
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ВАЛЬДОКСАН В УСЛОВИЯХ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ДЕПРЕССИИ**

В.И. Беляков¹, Д.С. Громова², К.Н. Кучеренко³

¹ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева», Самара;

²ГАОУ ВО «Московский городской педагогический университет», Самарский филиал, Самара;

³ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара

Ключевые слова: мелатонин, вальдоксан, резерпин, депрессия, поведение, крысы.

Аннотация. В модельных экспериментах на крысах изучены особенности модулирующего влияния Вальдоксана на поведенческий фенотип в условиях экспериментально вызванной депрессии. Установлено, что Вальдоксан снижал выраженность неблагоприятного влияния резерпина на ориентировочно-исследовательское поведение. В работе обсуждаются мелатонин- и моноаминоергические механизмы модулирующего влияния Вальдоксана на поведенческие реакции при различных условиях существования организма.

BEHAVIORAL EFFECTS OF VALDOXAN MEDICINES WITH MELATONIN IN THE PHARMACOLOGICAL MODEL OF DEPRESSION

V.I. Belyakov¹, D.S. Gromova², K.N. Kucherenko³

¹Samara University, Samara

²GAOU VO «Moscow City Pedagogical University, Samara Branch, Samara

³FSBEI HE SamSMU MOH Russia, Samara

Key words: melatonin, valdoxan, reserpine, depression, behavior, rats.

Annotation. In model experiments on rats, the modulating effect of Valdoxan on the behavioral phenotype in experimentally induced depression was studied. It was found that Valdoxan reduced the adverse effect of reserpine on orienting-exploratory behavior. The mechanisms of the modulating effect of Valdoxan on the behavior under various conditions of the organism's existence are discussed in the work.

Введение. В последнее время среди клиницистов и физиологов активно обсуждаются механизмы влияния циркадианной дисфункции на формирование соматических заболеваний, неврологических и психических расстройств. Как известно, циркадианная система имеет определяющее значение в контроле цикла «сон-бодрствование», она вовлекается в суточный механизм регуляции обменных функций, терморегуляции, деятельности сердечно-сосудистой, эндокринной и др. систем [1, 2, 4-7, 11].

В этой связи приоритетной задачей современной фармакологии является поиск средств, направленных не только на терапию самого заболевания, но и на одновременное восстановление утраченных в результате болезни функций. Большинство психических заболеваний характеризуются высоким уровнем коморбидности, что проявляется в нарушениях внимания, памяти, эмоциональной сферы, ухудшении качества сна. Всё это объясняет острую необходимость разработки лекарственных препаратов с принципиально новым механизмом действия, который был бы эффективен для восстановления когнитивных процессов, страдающих при многих психических патологиях. В качестве одного из таких препаратов можно выделить агломелатин, зарегистрированный в Российской Федерации и странах Евросоюза для лечения депрессии под торговым названием Вальдоксан [8, 10].

Дальнейшее экспериментальное и клиническое изучение эффектов Вальдоксана вызывает большой интерес, т.к. может расширить сферу его применения. Его эффекты могут оказаться также эффективными при сезонных аффективных нарушениях, старческой деменции, биполярном аффективном расстройстве и других заболеваниях, в патогенезе которых выраженную роль могут играть нарушения циркадианных биоритмов.

Цель исследования: изучить особенности модулирующего влияния мелатонинсодержащего лекарственного средства Вальдоксан на поведенческие реакции крыс с фармакологической моделью депрессии.

Материалы и методы. Работа выполнена в соответствии с требованиями ГОСТ 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP)», Правил лабораторной практики и директив Европейской Конвенции по защите позвоночных животных. Протокол исследования утвержден на заседании комиссии по биоэтике Самарского университета. Эксперименты проводились в летний период на 32 нелинейных крысах-самцах массой 200-220 граммов. Животные содержались в стандартных условиях вивария (режим освещения – 12:12; температура в помещении – 18-20 С°; влажность воздуха – 60-70%). Крысы находились в металлических клетках по 8 особей. Кормление крыс осуществлялось в свободном режиме стандартным комбикормом для грызунов, вода подавалась *ad libitum* при помощи автоматических поилок.

Для моделирования депрессивного состояния опытным крысам (n=16) однократно внутрибрюшинно в объеме 1 мл вводился раствор резерпина (4 мг/кг; Grodzisk Pharmaceutical Works Polfa Co, Польша). Резерпин в данных условиях истощает запасы медиаторов-катехоламинов и обладает выраженной депрессогенной активностью [3]. В контрольных наблюдениях (n=16) по аналогичной методике вводился физиологический раствор.

На втором этапе опытных крыс, получавших резерпин, делили на две группы (А и В). Крысы группы А (n=8) в течение 3-х дней получали дистиллированную воду (*per os*, 1 мл). Крысам группы В (n=8) в течение такого же срока в раннее утреннее время вводился раствор Вальдоксана (*per os*, 0,8 мг/кг; лаборатории Сервье Индастри, Франция).

Оценка поведенческого фенотипа производилась при помощи лабиринта Барнс (Open Science, Россия). При этом исследовали время (с) нахождения истинного убежища, число заходов в ложные рукава (n) при первом тестировании, втором тестировании (через 1 минуту после первого) и третьем тестировании (через 3 минуты после второго). Сокращение времени нахождения и уменьшение числа заходов в ложные убежища оценивалось как улучшение условно-рефлекторной памяти.

Результаты исследования анализировались в программе SigmaPlot12.5. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Создание резерпиновой модели депрессии оказало определенное влияние на особенности поведенческих реакций крыс в лабиринте Барнс. У контрольных животных в каждый день эксперимента отмечалось сокращение времени нахождения истинного убежища при повторных тестированиях. Наиболее отчетливо данная закономерность проявилась на 3-й день: при втором подсаживании крыс время поискового поведения сокращалось на 32 %, а при третьем подсаживании – на 38 % (рис. 1). Такая динамика изменения данного

показателя говорит о способности крыс к пространственному запоминанию и обучению.

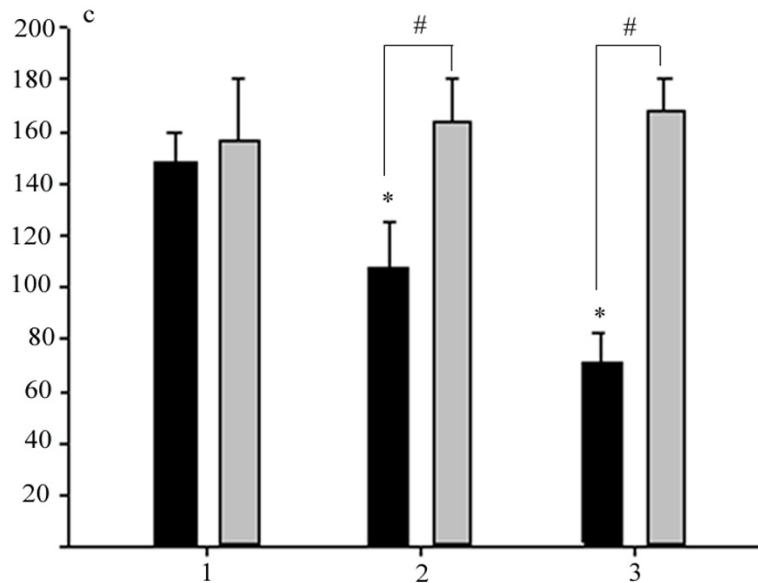


Рис. 1. Влияние резерпина на поисковое поведение в лабиринте Барнс
 Обозначения: черные столбцы – контрольная группа, серые столбцы – крысы с резерпиновой моделью депрессии, 1 – первое тестирование, 2 – второе тестирование, 3 – третье тестирование, * – статистически значимые различия в сравнении с первым тестированием при $p < 0,05$, # – статистически значимые различия между контрольной и опытной группами при $p < 0,05$

Уменьшение запасов медиаторов-моноаминов под влиянием резерпина резко ограничивало способность животных к запоминанию местоположения истинного убежища. У крыс с воспроизведенной депрессией время нахождения истинного убежища значительно больше в сравнении с контрольной группой и не изменялось при повторных тестированиях. Кроме того, под влиянием резерпина крысы совершали большее число заходов в ложные убежища.

Введение крысам группы А фармакологического Вальдоксана с основным действующим веществом антидепрессантной активности агомелатином оказало благоприятное влияние на условно-рефлекторные механизмы памяти. Вальдоксан обеспечивал сокращение времени нахождения истинного убежища в лабиринте Барнс в сочетании со снижением числа ошибочных актов (рис. 2).

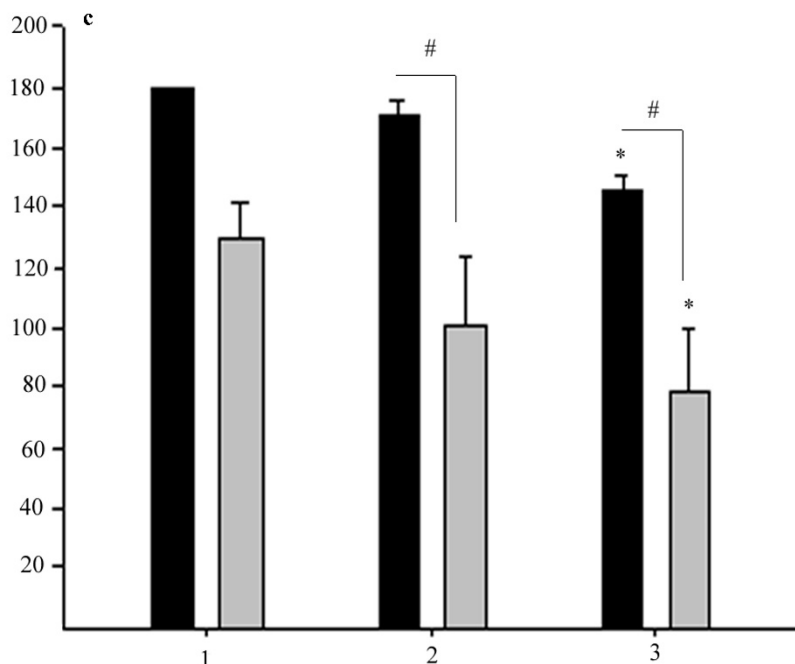


Рис. 2. Влияние Вальдоксана на поисковое поведение в лабиринте Барнс в условиях резерпиновой модели депрессии

Обозначения: черные столбцы – группа А (резерпин), серые столбцы – группа В (резерпин + вальдоксан), остальные обозначения те же, что на рис.1

Статистически значимые различия по времени нахождения истинного убежища были установлены на 3-й день наблюдения, когда время сокращение данного показателя при третьем тестировании в группе А уменьшилось в среднем на 15%, в группе В – на 21%. В этот же срок при втором и третьем тестировании крысы, получавшие Вальдоксан, затрачивали на поисковое поведение меньше времени в сравнении с животными группы А.

Установленные в настоящем исследовании поведенческие эффекты Вальдоксана, по всей видимости, связаны с его способностью функциональную активность определенных нейротрансмиссий и рецепторных структур.

По механизму действия Вальдоксан является агонистом МТ1-, МТ2-рецепторов для мелатонина и антагонистом 5НТ2С-рецепторов для серотонина (рис. 3). Активация МТ-рецепторов позволяет Вальдоксану коррегировать циркадианные ритмы по отношению к экзогенным ритмам окружающей среды [2, 6, 7, 9, 12]. За счёт антагонизма к 5НТ2С-рецепторам он повышает уровень норадреналина и дофамина, особенно в области префронтальной коры мозга, и не влияет на концентрацию внеклеточного серотонина. Стимуляция мелатонинергической передачи способствует усилению антидепрессивного эффекта, анксиолитическому действию, восстановлению нарушенных циркадных ритмов, улучшению процесса засыпания и качества сна [8, 10].



Рис. 3. Схема механизмов реализации физиологических эффектов Вальдоксана

По данным литературных источников [8, 10], Вальдоксан имеет благоприятный профиль безопасности и переносимости, т.к. у него нет сродства к адренорецепторам, гистаминовым рецепторам, холинорецепторам, дофаминовым и бензодиазепиновым рецепторам.

Заключение. Результаты проведенного исследования показывают, что создание фармакологической модели депрессии приводит к угнетению функции пространственной памяти. Вальдоксан обладает способностью оказывать нормализующее влияние на поведение животных с дефицитов нейротрансмиттеров-моноаминов, включенных в механизм контроля эмоционального статуса. По механизму действия Вальдоксан является препаратом со сложным комплексным действием – вызывает неспецифическую активацию МТ-1 и МТ-2 рецепторов к мелатонину и специфическую блокада 5-НТ2С рецепторов к серотонину. На физиологическом и поведенческом уровнях проявление подобных эффектов может сопровождаться нормализацией циркадианных биоритмов, эмоционального статуса, улучшением показателей пространственной памяти.

Список литературы

1. Арушанян Е.Б. Гормон мозговой железы эпифиза мелатонин и деятельность сердечно-сосудистой системы. Сообщение 1. Влияние мелатонина на артериальное давление в норме и при патологии / Е.Б. Арушанян, Е.В. Бейер // Медицинский вестник северного Кавказа. – 2011. – Т. 11. – № 1. – С. 69–73.

2. Барыльник Ю.Б. Современные подходы к синхронизации циркадианных ритмов при депрессии / Ю.Б. Барыльник, Н.В. Филиппова, Л.В. Трайбер // Журнал неврологии и психиатрии. – 2014. – № 11. – С. 124-128.
3. Беляков В.И. Морфологическая картина эстрального цикла крыс в условиях фармакологической модели депрессии / В.И. Беляков, Е.В. Антипов // Морфологические ведомости. – 2017. – № 1 (25). – С. 26-31.
4. Беляков В.И. Влияние различной продолжительности фотопериода на поведенческие реакции крыс и особенности их коррекции препаратом Мелаксен / В.И. Беляков, Д.С. Громова // Вестник медицинского института «Реавиз»: Реабилитация, врач и здоровье. – 2012. – № 1. – С. 33-37.
5. Беляков В.И. Сравнительное влияние мелатонина и агомелатина на параметры кровообращения / В.И. Беляков, С.С. Кучин, В.Н. Чернышов // Вестник медицинского института «Реавиз»: Реабилитация, врач и здоровье. – 2017. – № 6 (30). – С. 213-218.
6. Беспятых А.Ю. Мелатонин: теория и практика / А.Ю. Беспятых, В.Я. Бродский, О.В. Бурлакова, В.А. Голиченков, Л.А. Вознесенская, Д.Б. Колесников, А.Ю. Молчанов, С.И. Рапопорт. – М.: Медпрактика-М, 2009. – 100 с.
7. Комаров Ф.И. Десинхронизация биологических ритмов как ответ на воздействие факторов внешней среды / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт, Т.К. Бреус, С.М. Чибисов // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95. – № 6. – С. 502-512.
8. Левин Я.И. Опыт применения агомелатина (вальдоксана) в неврологической практике / Я.И. Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – № 11 (1). – С.25-28.
9. Слепушкин В.Д. Эпифиз и адаптация организма / В.Д. Слепушкин, В.Г. Пашинский. – Томск: Издательство Томского ун-та, 1982. – 210 с.
10. Barmplexis P. Development of a Novel Amorphous Agomelatine Formulation With Improved Storage Stability and Enhanced Bioavailability / P. Barmplexis, A. Grypioti, E. Vardaka, A. Karagianni, K. Kachrimanis // J. Pharm. Sci. – 2018. – № 107 (1). – P. 257-266.
11. Quera Salva M.A. Circadian rhythms, melatonin and depression / M.A. Quera Salva, S. Hartley, F. Barbot, J.C. Alvarez, F. Lofaso, C. Curr. Guilleminault // Pharm. Des. – 2011. – № 17 (15). – P. 1459-1470.
12. Tordjman S. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits / S. Tordjman, S. Chokron, R. Delorme // Curr. Neuropharmacol. – 2016. – V. 15. – № 3. – P. 434–443.

Reference

1. Arushanyan E.B. Hormone of the epiphysis medulla gland melatonin and the activity of the cardiovascular system. Communication 1. The influence of melatonin on blood pressure in normal and pathological conditions / E.B.

- Arushanyan, E.V. Beyer // *Medical Herald of the North Caucasus*. – 2011. – Vol. 11. – № 1. – P. 69-73.
2. Barynnik Yu.B. Modern Approaches to the Synchronization of Circadian Rhythms in Depression / Yu.B. Barynnik, N.V. Filippova, L.V. Triber // *Journal of Neurology and Psychiatry*. – 2014. – № 11. – P. 124-128.
3. Belyakov V.I. Morphological picture of the estrous cycle of rats under the conditions of the pharmacological model of depression. / V.I. Belyakov, E.V. Antipov // *Morphological sheets*. – 2017. – № 1 (25). – P. 26-31.
4. Belyakov V.I. Influence of different duration of photoperiod on behavioral reactions of rats and peculiarities of their correction with Melaxen / V. I. Belyakov, D.S. Gromova // *Bulletin of the medical institute "Reaviz": Rehabilitation, a doctor and health*. – 2012. – № 1. – P. 33-37.
5. Belyakov V.I. Comparative influence of melatonin and agomelatine on the blood circulation parameters / V.I. Belyakov, S.S. Kuchin, V.N. Chernyshov // *Bulletin of the medical institute "Reaviz": Rehabilitation, a doctor and health*. – 2017. – № 6 (30). – P. 213-218.
6. Bespyatykh A.Yu. Melatonin: theory and practice / A.Yu. Bessyatykh, V.Ya. Brodsky, O.V. Burlakova, V.A. Golichenkov, L.A. Ascension, D.B. Kolesnikov, A.Yu. Molchanov, S.I. Rapoport. – М.: Medpraktika-M, 2009. – 100 p.
7. Komarov F.I. Desynchronization of biological rhythms as a response to the influence of environmental factors / F.I. Komarov, S.I. Rapoport, T.K. Breus, S.M. Chibisov // *Clinical medicine*. – 2017. – Vol. 95. – № 6. – P. 502-512.
8. Levin Ya.I. Experience in the use of agomelatine (valdoxan) in neurological practice / Ya.I. Levin // *Journal of Neurology and Psychiatry*. S.S. Korsakov. – 2011. – № 11 (1). – P.25-28.
9. Slepushkin V.D. Epiphysis and adaptation of the organism / V.D. Slepushkin, V.G. Pashinsky. – Tomsk: Tomsk University Press, 1982. – 210 p.
10. Barmpalexis P. Development of a Novel Amorphous Agomelatine Formulation With Improved Storage Stability and Enhanced Bioavailability / P. Barmpalexis, A. Grypioti, E. Vardaka, A. Karagianni, K. Kachrimanis // *J. Pharm. Sci.* – 2018. – № 107 (1). – P. 257-266.
11. Quera Salva M.A. Circadian rhythms, melatonin and depression / M.A. Quera Salva, S. Hartley, F. Barbot, J.C. Alvarez, F. Lofaso, C. Curr. Guilleminault // *Pharm. Des.* – 2011. – № 17 (15). – P. 1459-1470.
12. Tordjman S. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits / S. Tordjman, S. Chokron, R. Delorme // *Curr. Neuropharmacol.* – 2016. – V. 15. – № 3. – P. 434–443.

Сведения об авторах: Владимир Иванович Беляков - кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии человека и животных ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева», доцент кафедры медико-биологических дисциплин Медицинского университета «Реавиз», e-mail:

vladbelakov@mail.ru; **Дарья Сергеевна Громова** – старший преподаватель кафедры педагогической и прикладной психологии, ГАОУ ВО «Московский городской педагогический университет» (Самарский филиал), e-mail: grmvadarja@rambler.ru; **Кирилл Николаевич Кучеренко** – студент 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, e-mail: kirilla1994@bk.ru

УДК 796.015

**ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ
ГЕМОДИНАМИКИ И ЛИПИДНОЙ ПЕРОКСИДАЦИИ
У СПОРТСМЕНОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ ГИПЕРКАПНИЧЕСКИ-
ГИПОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК НА ДЫХАТЕЛЬНОМ
ТРЕНАЖЕРЕ «КАРБОНИК»**

М. В. Кулешова¹, И.В. Николаева^{1,2}, Е.В. Быков¹, Д.Б. Сумная^{1,2},
В.А. Садова^{1,2}, М.С. Кулешов¹

Уральский государственный университет физической культуры¹

Клиника профессора Кинзерского ООО «СОНАР»²

Челябинск, Россия

Ключевые слова: церебральная гемодинамика, транскраниальное дуплексное сканирование, показатели системы перекисное окисление липидов-антиоксидантная система, гиперкапнически-гипоксические тренировки, карбоник-терапия.

Аннотация. В статье рассматривается изменение показателей церебральной гемодинамики и параметров системы перекисное окисление липидов – антиоксидантная система (ПОЛ-АОС) у спортсменов различных специализаций при применении гиперкапнически-гипоксических тренировок на дыхательном тренажере «Карбоник». В результате проведенного исследования выявлено, что применение карбоник-терапии в тренировочном процессе позволяет существенно повысить его эффективность за счет снижения нарушений ауторегуляции мозгового кровообращения, повышения метаболического перфузионного резерва, нормализации сосудистого тонуса, уменьшения гиперрезистивности церебральных артерий, изменения показателей системы ПОЛ-АОС.