

ПРОФИЛАКТИКА И КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КРЫС С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ КОМПЛЕКСНЫМ ФИТОАДАПТОГЕНОМ

Дзампаева Ж.В.,
Датиева Ф.С.,
Такоева Е.А.,
Нартикоева М.И.

Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН
Федеральный научный центр
«Владикавказский научный центр
Российской академии наук» (362025,
г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 47,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Дзампаева Жанна Валерьевна,
e-mail: dzhanaeva_1991@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить возможность коррекции и профилактики нарушений поведенческой активности крыс с метаболическим синдромом комплексным фитоадаптогеном (КФА).

Материал и методы. Эксперимент проводили на 30 крысах-самцах линии Wistar, случайным образом разделённых на 3 группы: группа 1 – контроль; группа 2 – метаболический синдром (МС); группа 3 – лечение метаболического синдрома КФА. В группах 2, 3 животные находились на диете с высоким содержанием углеводов и жиров в течение 16 недель. Группа 3 получала КФА в течение 14 дней с питьевой водой после 16 недель диеты. КФА состоит из официальных настоек *Glycyrrhiza glabra*, *Rhodiola rosea*, *Acanthopanax senticosus* в соотношении 1:2:1. Поведение анализировали с помощью теста «Открытое поле» (ОП) с использованием программного обеспечения Realtimer (Open Science, Россия). Данные анализировали с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 8.03 (GraphPad, США).

Результаты. В ходе эксперимента доказано, что метаболический синдром сопровождается повышенной тревожностью (снижение горизонтальной ($p = 0,017$) и вертикальной ($p = 0,017$) двигательной активности) и страхом (увеличение периодов неподвижности ($p = 0,011$)) в ОП. При коррекции комплексным фитоадаптогеном время пребывания в открытых и закрытых рукавах лабиринта статистически значимо не отличались от значений аналогичных показателей контроля.

Заключение. На основании данных, полученных в группе коррекции (отсутствие статистически значимых отличий относительно контроля): снижение проявлений страха и тревожности (повышении ориентировочно-исследовательской деятельности), – можно говорить об эффективности комплексных фитоадаптогенов в качестве анксиолитика. Механизмы, лежащие в основе данного результата, ещё предстоит изучить, подчёркивая роль вегетативной нервной системы, лептина и грелина в поведении и влияние на них комплексных фитоадаптогенов.

Ключевые слова: *Acanthopanax senticosus*, дислипидемия, *Glycyrrhiza glabra*, метаболический синдром, ожирение, *Rhodiola rosea*

Для цитирования: Дзампаева Ж.В., Датиева Ф.С., Такоева Е.А., Нартикоева М.И. Профилактика и коррекция нарушений поведенческой активности крыс с метаболическим синдромом комплексным фитоадаптогеном. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(1): 233-240. doi: 10.29413/ABS.2024-9.1.23

Статья поступила: 01.02.2023

Статья принята: 12.01.2024

Статья опубликована: 26.03.2024

PREVENTION AND CORRECTION OF BEHAVIORAL DISORDERS IN RATS WITH METABOLIC SYNDROME USING A COMPLEX PHYTOADAPTOGEN

Dzampaeva Zh.V.,
Datieva F.S.,
Takoeva E.A.,
Nartikoeva M.I.

Institute of Biomedical Researches –
Branch of Vladikavkaz Scientific
Centre, Russian Academy of Sciences
(Pushkinskaya str. 47, Vladikavkaz 362045,
Russian Federation)

Corresponding author:
Zhanna V. Dzampaeva,
e-mail: dzhanaeva_1991@mail.ru

ABSTRACT

The aim of the study. To assess the possibility of correction and prevention of behavioral disorders in rats with metabolic syndrome using a complex phytoadaptogen (CPA).

Material and methods. The experiment was carried out on 30 male Wistar rats randomized into 3 groups: group 1 – control; group 2 – metabolic syndrome (MS); group 3 – treatment of metabolic syndrome using CPA. In groups 2 and 3, animals were on a high-carbohydrate and high-fat diet for 16 weeks. Group 3 received CPA for 14 days in drinking water after 16 weeks of a diet. CPA consists of official tinctures of *Glycyrrhiza glabra*, *Rhodiola rosea*, *Acanthopanax senticosus* at a ratio of 1:2:1. Behavior was analyzed through the “open field” test using Realtimer software (Open Science, Russia). Data were analyzed using GraphPad Prism 8.03 software (GraphPad, USA).

Results. The experiment proved that metabolic syndrome is accompanied by increased anxiety (decreased horizontal ($p = 0.017$) and vertical ($p = 0.017$) motor activity) and fear (increased periods of immobility ($p = 0.011$)) in the open field. When corrected with a complex phytoadaptogen, the time spent in the open and closed arms of the maze did not differ statistically significantly from the values of similar control indicators.

Conclusion. Based on the data obtained in the group 3 (no statistically significant differences with control) – decreased manifestations of fear and anxiety (increased orientation and research activity) – we can talk about the effectiveness of complex phytoadaptogens as an anxiolytic. The mechanisms underlying this result remain to be explored, emphasizing the role of the autonomic nervous system, leptin and ghrelin in behavior and the influence of complex phytoadaptogens on them.

Key words: *Acanthopanax senticosus*, dyslipidemia, *Glycyrrhiza glabra*, metabolic syndrome, obesity, *Rhodiola rosea*

Received: 01.02.2023
Accepted: 12.01.2024
Published: 26.03.2024

For citation: Dzampaeva Zh.V., Datieva F.S., Takoeva E.A., Nartikoeva M.I. Prevention and correction of behavioral disorders in rats with metabolic syndrome using a complex phytoadaptogen. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(1): 233-240. doi: 10.29413/ABS.2024-9.1.23

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) становится серьёзной медико-социальной проблемой во всём мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, более 1,9 млрд человек имеют избыточный вес [1, 2]. МС характеризуется инсулинорезистентностью, гипергликемией, дислипидемией, гипертонией и ожирением, является провоспалительным и протромботическим состоянием. Ключевую роль в возникновении метаболического синдрома играет висцеральный жир – биологически активный эндокринный и паракринный орган. Он продуцирует адипоцитокины – основные провоспалительные медиаторы: ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1), интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α). Вышеуказанные цитокины способствуют возникновению низкоинтенсивного хронического воспаления (*low-grade chronic inflammation*), воспалительной реакции и снижают чувствительность рецепторов к инсулину. Ожирение повышает риск развития сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с низкоинтенсивным хроническим воспалением и системной дисфункцией эндотелия. В последние годы растёт интерес к изучению взаимосвязи между МС и психосоматическими расстройствами, такими как депрессия и тревога. Результаты исследований носят противоречивый характер, однако показано, что провоспалительные цитокины вызывают депрессивные расстройства, и сама депрессия индуцирует расстройства пищевого поведения с последующим формированием МС и обладает провоспалительными свойствами [3, 4].

В этом исследовании мы изучили новую растительную формулу, которая может эффективно использоваться при лечении и профилактике МС и ожирения, – комплексный фитоадаптоген (КФА), который состоит из широко используемых фитоадаптогенов: родиола розовая (*Rhodiola rosea*), солодка голая (*Glycyrrhiza glabra*), элеутерококк колючий (*Acanthopanax senticosus*). *Glycyrrhiza glabra* и *Rhodiola rosea* обладают противовоспалительным и антиоксидантным действием. *Acanthopanax senticosus* оказывает выраженный стресс-лимитирующий эффект. Они контролируют активированные стрессом молекулярные шапероны (Hsp70), кортизол и оксид азота (NO). В стрессовых условиях адаптогены модулируют функцию шишковидной железы [5]. Кроме того, по данным литературы, КФА способны повышать работоспособность и снижать утомляемость, модулировать воспалительный ответ в эксперименте и клинике.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить возможность коррекции и профилактики нарушений поведенческой активности крыс с метаболическим синдромом комплексным фитоадаптогеном.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперимент проводился на крысах-самцах линии Wistar (вес 330 ± 20 г; $n = 30$), полученных из питомника «Рапполово» (Санкт-Петербург, Россия). Животные были размещены в помещении с искусственным освещением (12/12), регулируемой температурой (21 ± 1 °C) и влажностью (50–55 %). Крыс содержали в клетках (по 5 животных в каждой), пища и вода *ad libitum*.

Исследование одобрено Комитетом по этике Института биомедицинских исследований – филиала ФГБУН Федеральный научный центр «Владикавказский научный центр Российской академии наук» (протокол № 7 от 20.02.2019). Исследование проводилось в соответствии с этическими нормами, установленными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000).

После адаптационного периода (2 недели) животных случайным образом разделили на 3 экспериментальные группы: группа 1 – контроль; группа 2 – метаболический синдром; группа 3 – лечение метаболического синдрома комплексным фитоадаптогеном. Животные групп 2 и 3 находились на диете с высоким содержанием углеводов и жиров (HCHF, high-carbohydrate high-fat). Диета включала: 175 г фруктозы, 395 г подслащённого сгущённого молока, 200 г говяжьего жира, 155 г порошкообразной крысиной пищи, 25 г солевой смеси Хаббла, Менделя и Уэйкмана и 50 г воды на килограмм рациона. Кроме того, питьевая вода для группы МС была дополнена 25%-й фруктозой [6]. Общее время кормления составило 16 недель. Наличие метаболического синдрома у животных было подтверждено биохимическим, патоморфологическим и функциональными методами исследования согласно применяемой экспериментальной модели [6]. Крыс группы 2 выводили из эксперимента после 16 недель кормления для оценки прогрессирования патофизиологических изменений метаболического синдрома. Из эксперимента животных выводили путём декапитации под тиопенталовым наркозом (40 мг/кг).

После 16 недель диеты крысы группы 3 получали комплексный фитоадаптоген в течение 14 дней. КФА состоит из 40%-х спиртовых экстрактов *Glycyrrhiza glabra*, *Rhodiola rosea*, *Acanthopanax senticosus* в соотношении 1:2:1 соответственно. Дозу рассчитывали исходя из среднесуточного объёма потребляемой жидкости и коэффициента ($\times 10$) для мелких лабораторных животных (0,1 мл/100 г в сутки).

Поведение регистрировалось и рассчитывалось с помощью компьютерного программного обеспечения для мониторинга активности животных (Real Timer, Open Science, Россия) в тестах «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт».

Тест «открытое поле» представляет собой квадратную арену со сторонами, равными 100 см, и высотой 40 см, разделённую на одинаковые 25 квадратов ($40 \times 40 \times 30$ см³). Доказано, что открытое поле серого цвета не позволяет выявить межгрупповые разли-

чия в поведении животных, так как возникает особый тип стрессового поведения, проявляющийся в смешанном тревожно-фобическом состоянии у животных независимо от их прогнозируемой устойчивости к стрессам [3]. Исходя из этого животные в данном эксперименте не были разделены на группы по их устойчивости к стрессу. Параметры, оцениваемые в открытом поле: вертикальная активность (количество вертикальных стоек), горизонтальная активность (расстояние, выраженное в квадратах), количество актов груминга и дефекации.

Приподнятый крестообразный лабиринт представляет собой плюс-образный аппарат с четырьмя рукавами, соединяющимися под прямым углом друг к другу, как описали Хэндли и Митани. Приподнятый крестообразный лабиринт состоит из двух закрытых ($30 \times 5 \times 30 \text{ см}^3$) и двух открытых рукавов ($30 \times 5 \times 1 \text{ см}^3$), перпендикулярных друг другу и соединённых центральной ареной ($5 \times 5 \text{ см}^2$). Закрытые руки имеют высокую стенку (16 см), тогда как открытые не имеют боковой стенки. Крыс помещали в центральную платформу лицом к закрытому рукаву. Оцениваемый параметр – общее время, проведённое в открытых и закрытых рукавах. Вход в рукав фиксировали, когда крыса входила в рукав всеми четырьмя конечностями.

В день испытаний крыс транспортировали в испытательную комнату на 2 часа. Каждую крысу затем помещали в один и тот же угол арены открытого поля и приподнятого крестообразного лабиринта; поведение фиксировали по 5 минут в обоих тестах. Чтобы избежать присутствия обонятельных сигналов, всё оборудование (открытое поле, приподнятый крестообразный лабиринт) тщательно очищали 20%-м этанолом, а затем протирали сухой бумагой после каждого испытания. Исследования проводили в промежуток времени с 9 до 14 часов.

Анализ данных проводился с использованием программы GraphPad Prism 8.03 (GraphPad, США). Распределение непрерывных переменных было проверено на нормальность с помощью теста Шапиро – Уилка. В связи с отсутствием в ряде случаев соответствия числовых совокупностей принципу нормальности распределения и малым количеством вариантов в сравниваемых группах ($n < 30$) в работе был использован непараметрический блок статистики. Критерий Краскела – Уоллиса использовался для сравнения независимых наборов данных. Критерий Уилкоксона использовался для сравнения зависимых наборов данных. Медианные (25–75 %) значения были приведены в качестве описательной статистики из-за небольшого количества вариантов в выборке. Значение $p < 0,05$ было признано статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Поведение животных – это один из способов активного приспособления к воздействию факторов окру-

жающей среды. Животное испытывает стрессовое напряжение при помещении в экспериментальную установку «открытое поле», что отражается на его поведении в первые 4 минуты теста [3].

Крысы с МС (группа 2) показали тенденцию к снижению горизонтальной двигательной активности (ГДА) по сравнению с контролем (группа 1) в течение 5 мин. Количество вертикальных стоек с опорой (вертикальная двигательная активность (ВДА)) на стену арены в группе 2 показало статистически значимые различия относительно контроля ($p = 0,017$) (табл. 1). Следовательно, при метаболическом синдроме происходит снижение ориентировочно-исследовательской деятельности (\downarrow ГДА и ВДА). При коррекции комплексным фитоадаптогеном статистически значимых отличий по отношению к контролю как ГДА, так и ВДА не отмечалось; показатели восстанавливались в пределах доверительного интервала контроля, то есть отмечалась тенденция к нормализации ориентировочно-исследовательской деятельности.

Основным достоверным проявлением сильного страха у животных с метаболическим синдромом в ОП был период неподвижности, который статистически значимо отличался от значений контроля ($p = 0,011$). Этот факт подтверждает наличие статистически значимых различий данного показателя с контролем в 3-й группе ($p = 0,025$). Но использование КФА привело к статистически значимому отличию от группы с МС в отношении периодов неподвижности ($p = 0,014$).

Во второй группе продолжительность груминга статистически значимо отличалась от контроля ($p = 0,011$). При коррекции КФА наблюдались статистически значимые отличия количества актов груминга к МС ($p = 0,017$).

Анализ параметров теста «Приподнятый крестообразный лабиринт» выявил повышенную тревожность и симптомы страха у животных. У крыс второй группы (МС) относительно контроля отмечалось уменьшение времени, проведённого в открытом рукаве ($p = 0,012$), увеличение времени, проведённого в тёмном рукаве ($p = 0,043$), и числа свешиваний ($p = 0,043$) (табл. 1), что говорит о повышении тревожности. При коррекции комплексным фитоадаптогеном время пребывания в открытых и закрытых рукавах лабиринта статистически значимо не отличались от значений аналогичных показателей контроля (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Практически у всех пациентов с избыточной массой тела имеет место нарушение пищевого поведения [4]. Понимание патофизиологических взаимосвязей между стрессом, нейробиологической адаптацией и ожирением важно для разработки эффективных методов профилактики и коррекции.

На основании данных, полученных при параллельном тестировании животных в ОП и ПКЛ, можно говорить об эффективности комплексного фитоадаптогена

ТАБЛИЦА 1
ИЗМЕНЕНИЕ ОЦЕНИВАЕМЫХ ПАРАМЕТРОВ В ТЕСТЕ
«ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ» ВО ВСЕХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ
ГРУППАХ

TABLE 1
CHANGES OVER TIME IN OPEN FIELD TEST PARAMETERS
IN ALL EXPERIMENTAL GROUPS

Параметры	Контроль (группа 1)	МС (группа 2)	МС + КФА (группа 3)
Открытое поле			
Количество пересечённых квадратов	58,5 (36; 65,5)	29,5 (25; 45) <i>p</i> = 0,017*	45 (33,5; 53)
Количество вертикальных стоек без опоры на стенку открытого поля	9 (5,5; 13)	2,5 (2; 6) <i>p</i> = 0,017*	7 (3,5; 8,5)
Количество вертикальных стоек с опорой на стенку открытого поля	7 (3; 8,5)	6,5 (4; 9)	5 (3; 7)
Период неподвижности (с)	20 (15; 32,5)	60 (45; 75) <i>p</i> = 0,011*	39 (32,5; 45) <i>p</i> = 0,025* <i>p</i> = 0,014**
Количество актов груминга	7 (3,5; 13,5)	27,5 (20; 40) <i>p</i> = 0,011*	15,5 (14,5; 16) <i>p</i> = 0,017**
Приподнятый крестообразный лабиринт			
Время пребывания в открытых рукавах (с)	50,32 (37,1; 77,7)	21,83 (10,11; 32,51) <i>p</i> = 0,012	37 (27,28; 49,35) <i>p</i> = 0,05
Время пребывания в закрытых рукавах (с)	250,8 (228,3; 258,3)	272,5 (253,4; 287,9) <i>p</i> = 0,043	228,8 (214,8; 245,1) <i>p</i> = 0,009
Количество свешиваний	3 (0; 5)	0 (0; 2) <i>p</i> = 0,043*	0 (0; 0,5)
Количество актов дефекации	3 (2; 3)	4,5 (2; 6) <i>p</i> = 0,017*	0 (0; 2)
Количество актов груминга	2 (2; 3)	2 (1; 3)	2 (1; 3)

Примечание. Результаты представлены в виде Ме (25%; 75%); * – к контролю; ** – к метаболическому синдрому (*p* < 0,05).

в качестве анксиолитика: отмечается нормализация показателей в пределах доверительного интервала контроля теста «открытое поле» (горизонтальная и вертикальная двигательная активность и периоды неподвижности), теста «приподнятый крестообразный лабиринт» (время пребывания в открытых и закрытых рукавах, число свешиваний, акты дефекации). Это говорит о снижении проявлений страха и тревожности, которое выразилось в активации ориентировочно-исследовательской деятельности.

Эффективность комплексного фитоадаптогена можно объяснить несколькими механизмами, и в первую очередь это эффект повышения адаптации к стрессу. Вегетативная нервная система обеспечивает различные формы реакции на эмоциональный стресс – изменение температуры, потоотделения, кардиоваскулярных и гастроинтестинальных показателей, дыхательной ритмики. При хроническом стрессе происходят психовегетативные нарушения. В норме при стрессе вырабатывается кортикотропин-рилизинг фактор, в конечном итоге – глюкокортикоиды [7], которые по механизму обратной связи тормозят се-

крецию кортикотропин-рилизинг фактора, затем система приходит в исходное состояние. Кортикотропин-рилизинг фактор снижает синтез ключевых нейропептидов, таких как нейротрофический фактор головного мозга (BDNF, brain-derived neurotrophic factor). Хронический стресс нарушает работу механизма обратной связи, глюкокортикоиды длительно персистируют, что приводит к нейрональной недостаточности в структурах головного мозга, содержащих глюкокортикоидные рецепторы, к примеру, гиппокамп, повреждение которого может привести к срыву адаптации индивидуума при последующих стрессорных воздействиях. Соответственно возникают депрессивные, тревожные, соматоформные расстройства [7, 8].

Комплексный фитоадаптоген может влиять на поведение животных по нескольким механизмам. Так, КФА повышает выработку нейрогормонов (эндорфинов, дофамина) при стрессе за счёт модулирования синтеза адренокортикотропного гормона и кортизола в надпочечниках. Кроме того, он оказывает нейропротекторный эффект [9, 10]. Вторичные метаболиты КФА способствуют адаптации клеток к стрессу, что на-

зывается феноменом гермезиса или прекоондиционирования [10].

Другой возможный механизм связан со снижением КФА продукции медиаторов воспаления при метаболическом синдроме. ФНО- α рассматривается как медиатор инсулинорезистентности и регулятор энергетического обмена в организме. Доказано, что ФНО- α воздействует на рецепторы инсулина и транспорт глюкозы, усиливая резистентность к инсулину и, соответственно, стимулируя секрецию лептина [5]. ФНО- α повышает выработку IL-6, который также ингибирует метаболические эффекты инсулина, блокируя инсулинозависимую активацию сигнальных преобразователей, инсулин-индуцированный синтез гликогена. В соответствии с цитокиновой гипотезой психосоматические изменения при повышении цитокинов могут приводить к индукции индоламин-2,3-диоксигеназы с образованием катаболитов триптофана (TRP) с последующим понижением доступности TRP и серотонина (5-HT), что также повышает тревожность и развитие депрессивных состояний [11].

ФНО- α оказывает непосредственное влияние на формирование инсулинорезистентности на уровне гепатоцитов. Прогрессирование инсулинорезистентности повышает резистентность к лептину. Лептин («голос жировой ткани») регулирует пищевое поведение путём воздействия на гипоталамический центр насыщения. Лептин также повышает тонус симпатической нервной системы; усиливает термогенез в адипоцитах; тормозит синтез инсулина; действует на инсулиновый рецептор клетки, уменьшая транспорт глюкозы. Однако при МС лептин не выполняет своих основных биологических функций. Повышенное тревожное поведение животных с МС можно объяснить развитием резистентности к лептину в ответ на диету, богатую углеводами и жирами, в частности, резистентностью к лептину в его основных мишенях – гипоталамусе [12] и вентральной тегментальной области [13]. Это состояние, возможно, развивается из-за снижения экспрессии гена рецептора лептина, сопровождающегося уменьшением передачи сигналов и/или предполагаемым уменьшением транспорта лептина в спинномозговую жидкость при резистентности к инсулину [14, 15]. Общеизвестно, что миндалевидное тело играет основную роль в модуляции тревоги, и механизмы дофаминергических рецепторов играют важную роль в этой модуляции. Поскольку нейроны в вентральной тегментальной области являются источником иннервации дофамина миндалевидного тела, возможно, резистентность к лептину в ней может лежать в основе тревожного поведения, наблюдаемого в нашем эксперименте.

Другим периферическим гормоном, играющим важную роль в регуляции гомеостатического питания, является грелин. Как уже говорилось выше в отношении лептина, в последнее время грелин участвует в вызванных стрессом изменениях в питании и поведении. Доказано, что активация сигнальных путей грелина в ответ на хронический стресс может быть гомеостатической адаптацией, которая помогает че-

ловеку справляться со стрессом, но за счёт увеличения потребления калорий. Катехоламины, секретируемые в ответ на стресс, по-видимому, непосредственно стимулируют клетки грелина. Как и лептин, грелин – мощный модулятор мезолимбических дофаминергических цепей [8].

С третьей стороны, хроническое низкоинтенсивное воспаление приводит к повышенному окислительному и нитрозативному повреждению нейронов, клеток поджелудочной железы и эндотелия. Воспалительные и нитрозидативные (O&NS, oxidative and nitrosative stress) пути связаны в порочный круг, в котором иммунновоспалительные реакции истощают запасы эндогенных антиоксидантов, а активные формы кислорода (АФК) активируют провоспалительные промоторные гены через внутриклеточные сигнальные каскады, такие как митоген-активируемые протеинкиназы (МАПК) и NF- κ B; кроме того, происходит альтерация инсулинпродуцирующих клеток поджелудочной железы и усиление инсулинорезистентности [16].

Таким образом, мы видим целый ряд перекрывающихся патофизиологических механизмов, способствующих развитию нарушений поведения при хроническом низкоинтенсивном воспалении на фоне МС, что и обуславливает полученные положительные эффекты комплексного фитоадаптогена, действующие на центральном (центральная нервная система), системном (гормональная регуляция) и клеточном уровнях.

Комплексный фитоадаптоген ингибирует факторы транскрипции – NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), активатор рецептора ядерного фактора каппа-B (RANK, receptor activator of nuclear factor κ B)), и FOXO3, ключевой фактор транскрипции, регулирующий клеточный ответ, вызванный окислительным стрессом, – в результате чего нейроны адаптируются к стрессу. Глицирризин, входящий в состав *Glycyrrhiza glabra*, снижает окислительный стресс, ингибируя пути 5'-аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы (АМПК, adenosine monophosphate-activated protein kinase) и транскрипционного NF- κ B и активируя сигнализацию АМПК/NRF2 (ядерный фактор эритроид 2, связанный с фактором 2) [17–19].

Acanthopanax senticosus повышает активность антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы – в печени, тем самым уменьшая накопление АФК [18]. Самым известным антиоксидантом растительного происхождения является *Rhodiola rosea*, которая усиливает эндогенный антиоксидантный ферментативный ответ. Применение экстракта *Rhodiola rosea* ингибирует активность пролиндегидрогеназы (PDH) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G6PDH, glucose-6-phosphate dehydrogenase). Экстракт *Rhodiola rosea* и её основное биологически активное вещество – тирозол – повышают активность супероксиддисмутазы, что приводит к снижению содержания продуктов свободно-радикального окисления при адипогенезе [20]. В комплексе фитоадаптогены модулируют и потенцируют

эффекты друг друга, что и обеспечивает их протекторный эффект.

ВЫВОД

Результаты подтверждают идею о том, что диета с высоким содержанием углеводов и жиров вызывает метаболический синдром у крыс, который способствует нарушению поведенческой активности в виде нарушения ориентировочно-исследовательской деятельности и повышения тревожности. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы выявить механизмы, лежащие в основе поведенческих изменений при резистентности к лептину, которые могут лежать в основе тревожного поведения, наблюдаемого в нашем эксперименте. Биологически активные вещества комплексного фитоадаптогена могут быть многообещающим дополнением в коррекции тревожных, депрессивных расстройств при метаболическом синдроме, воздействуя и через вегетативную нервную систему, и через центральные структуры – мишени лептина и грелина, и как протекторы нейронов и периферических тканей от оксидативного и нитрозативного стресса, устраняя резистентность к инсулину, снижая выброс цитокинов.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Collaborators GBDO, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*. 2017; 377: 13-27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362
2. Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018; 20(2): 12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z
3. Ляпина Л.А., Григорьева М.Е., Оберган Т.Ю., Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А. Коррекция проявлений экспериментального метаболического синдрома у крыс с помощью некоторых аргининсодержащих пептидов. *Вестник Московского университета. Серия 16. Биология*. 2017; 72(2): 92-98. [Lyapina LA, Grigorjeva ME, Obergan TY, Myasoedov NF, Andreeva LA. Correction of manifestations of the experimental metabolic syndrome in rats with some arginine-containing peptides. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya*. 2017; 72(2): 92-98. (In Russ.)].
4. Lavalley KL, Zhang XC, Schneider S, Margraf J. Obesity and mental health: A longitudinal, cross-cultural examination in Germany and China. *Front Psychol*. 2021; 12: 712567.
5. Monserrat-Mesquida M, Quetglas-Llabres M, Capo X, Bouzas C, Mateos D, Pons A, et al. Metabolic syndrome is associated with oxidative stress and proinflammatory state. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9(3): 236. doi: 10.3390/antiox9030236
6. Panchal SK, Poudyal H, Iyer A, Nazer R, Alam A, Diwan V, et al. High-carbohydrate high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011; 57(1): 51-64. doi: 10.1097/FJC.0b013e3181feb90a
7. Mulkey SB, du Plessis AJ. Autonomic nervous system development and its impact on neuropsychiatric outcome. *Pediatr Res*. 2019; 85(2): 120-126. doi: 10.1038/s41390-018-0155-0
8. Sadock BJ, Sadock VA. *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2000.
9. Panossian A, Seo EJ, Efferth T. Effects of anti-inflammatory and adaptogenic herbal extracts on gene expression of eicosanoids signaling pathways in isolated brain cells. *Phytomedicine*. 2019; (1): 1528-1581. doi: 10.1016/j.phymed.2019.152881
10. Panossian AG, Efferth T, Shikov AN, Pozharitskaya ON, Kuchta K, Mukherjee PK, et al. Evolution of the adaptogenic concept from traditional use to medical systems: Pharmacology of stress- and aging-related diseases. *Med Res Rev*. 2020; 20(4): 1-74. doi: 10.1002/med.21743
11. Tian C, Hao L, Yi W, Ding S, Xu F. Polyphenols. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Gxid Med Cell Longev*. 2020; 2020: 7398453. doi: 10.1155/2020/7398453
12. Zhang Y, Scarpance PJ. The role of leptin in leptin resistance and obesity. *Physiol Behav*. 2006; 88: 249-256. doi: 10.1016/j.physbeh.2006.05.038
13. Scarpance PJ, Matheny M, Kirichenko N, Gao YX, Tumer N, Zhang Y. Leptin overexpression in VTA trans-activates the hypothalamus whereas prolonged leptin action in either region cross-desensitizes. *Neuropharmacology*. 2013; 65: 90-100. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.09.005
14. Перцов С.С., Алексеева И.В., Абрамова А.Ю., Никенина Е.В., Козлов А.Ю., Коплик Е.В., и др. Динамика метаболических показателей у крыс на разных стадиях постстрессорного периода в условиях антигенного воздействия при введении липополисахарида. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2021; 107(3): 321-331. [Pertsov SS, Alekseeva IV, Abramova AYU, Nikenina EV, Kozlov AYU, Koplik EV, et al. Metabolic parameters in rats at various stages of the post-stress period under conditions of antigenic exposure by administration of lipopolysaccharide. *Russian Journal of Physiology*. 2021; 107(3): 321-331. (In Russ.)]. doi: 10.31857/S086981392103008
15. Pezze MA, Feldon J. Mesolimbic dopaminergic pathways in fear conditioning. *Progr Neurobiol*. 2004; 74: 301-320. doi: 10.1016/j.pneurobio.2004.09.004
16. Marazziti D, Rutigliano G, Baroni S, Landi P, Dell'Osso L. Metabolic syndrome and major depression. *CNS Spectr*. 2014; 19(4): 293-304. doi: 10.1017/S1092852913000667
17. Hasan MK, Mondal MSA, Kabir Y. Phytochemistry, pharmacological activity and potential health benefits of *Glycyrrhiza glabra*. *Heliyon*. 2021; 7(6): 07240. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e07240
18. Zheng Y, Lee J, Lee EH, In G, Kim J, Lee MH, et al. A combination of Korean red ginseng extract and *Glycyrrhiza glabra* L. extract enhances their individual anti-obesity properties in 3T3-L1 adipocytes and C57BL/6J obese mice. *J Med Food*. 2020; 23(3): 215-223. doi: 10.1002/med.21743
19. Li Z, Chen C, Zhu X, Li Y, Yu R, Xu W. Glycyrrhizin suppresses RANKL-Induced osteoclastogenesis and oxidative stress through inhibiting NF- κ B and MAPK and activating AMPK/Nrf2. *Calcif Tissue Int*. 2018; 103(3): 324-327. doi: 10.1007/s00223-018-0425-1

20. Lee OH, Kwon YI, Apostolidis E, Shetty K, Kim YC. Rhodiola-induced inhibition of adipogenesis involves antioxidant enzyme response associated with pentose phosphate pathway. *Phytother Res.* 2011; 25(1): 106-115. doi: 10.1002/ptr.3236

Сведения об авторах

Дзампаева Жанна Валерьевна – младший научный сотрудник, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН Федеральный научный центр «Владикавказский научный центр Российской академии наук», e-mail: dzhanaeva_1991@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0778-5117>

Датиева Фатима Сергеевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, директор, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН Федеральный научный центр «Владикавказский научный центр Российской академии наук», e-mail: faaroo@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1636-9174>

Такоева Елена Астановна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН Федеральный научный центр «Владикавказский научный центр Российской академии наук», e-mail: elena_takoeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7248-5244>

Нарतिकоева Марина Иродиевна – младший научный сотрудник, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН Федеральный научный центр «Владикавказский научный центр Российской академии наук», e-mail: nartikoeva_m@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9235-7303>

Information about the authors

Zhanna V. Dzampaeva – Junior Research Officer, Institute of Biomedical Researches – Branch of Vladikavkaz Scientific Centre, Russian Academy of Sciences, e-mail: dzhanaeva_1991@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0778-5117>

Fatima S. Datieva – Doctor of Medical Sciences, Leading Research Officer, Director, Institute of Biomedical Researches – Branch of Vladikavkaz Scientific Centre, Russian Academy of Sciences, e-mail: faaroo@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1636-9174>

Elena A. Takoeva – Cand. Sc. (Med.), Research Officer, Institute of Biomedical Researches – Branch of Vladikavkaz Scientific Centre, Russian Academy of Sciences, e-mail: elena_takoeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7248-5244>

Marina I. Nartikoeva – Junior Research Officer, Institute of Biomedical Researches – Branch of Vladikavkaz Scientific Centre, Russian Academy of Sciences, e-mail: nartikoeva_m@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9235-7303>