

На правах рукописи

Провалова Надежда Валерьевна

Механизмы действия препаратов природного происхождения на систему крови при экспериментальных неврозах

Специальность 14.00.25; специальность 14.00.16

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени д.м.н.

Томск - 2004

На правах рукописи

Провалова Надежда Валерьевна

**МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ ПРИРОДНОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ НА СИСТЕМУ КРОВИ
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ НЕВРОЗАХ**

14.00.25 - фармакология, клиническая фармакология
14.00.16 - патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук



Томск - 2004

Работа выполнена в ГУ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН

Научные консультанты:

доктор медицинских наук,
профессор, академик РАМН
доктор медицинских наук,
профессор

Дыгай Александр Михайлович

Суслов Николай Иннокентьевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный работник высшей школы РФ
доктор медицинских наук
доктор биологических наук, профессор

Венгеровский Александр Исаакович
Бородулина Елена Валентиновна
Чердынцева Надежда Викторовна

Ведущая организация: Кемеровская государственная медицинская академия

Защита состоится "___" _____ г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.031.01 при ГУ НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН (634028, г.Томск, пр. Ленина, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГУ НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН.

Автореферат разослан "27" мая 2004 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат биологических наук

Амосова Е.Н.



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

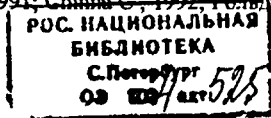
Актуальность проблемы.

Невротические расстройства повсеместно признаются одними из самых распространенных и имеют чрезвычайную медицинскую и социальную значимость. Сегодня под "неврозом" подразумевают срыв высшей нервной деятельности вследствие перенапряжения раздражительного или тормозного процесса либо нарушения их подвижности в коре больших полушарий под действием неадекватных по силе и длительности внешних раздражителей [Айрапетянц М.Г. и др., 1982; Абабков В.А., 1992]. С позиций клинициста невроз можно определить как следствие острого или хронического эмоциогенного воздействия, имеющего очень высокую степень личностной значимости, всегда нежелательного, нарушающего возможность реализации важных для данного человека потребностей и в связи с этим вызывающего выраженные отрицательные эмоции, которые приводят к появлению наряду с эмоциональными расстройствами вегетативных и эндокринных нарушений [Тополянский В.Д. и др., 1986; Кирпиченко А.А., 1996; Вейн А.М., 1998].

Показано, что отмечающиеся при неврозах нарушения со стороны той или иной гомеостатической системы макроорганизма, зависят от функционального состояния лимбико-ретикулярного комплекса, тонуса коры больших полушарий, реактивности нейромедиаторных систем [Демин Н.Н. и др., 1978; Айрапетянц М.Г. и др., 1982; Solomon G., et al., 1987; Toth L.A., 1995; Отеллин В.А., 1998; Талалаенко А.Н. и др., 2001]. В генезе развития невротической патологии заинтересованы не только адренергический, серотонинергический, дофаминергический, холинергический медиаторные контуры [Газа Н.К. и др., 1977; Судаков К.В., 1981, 1997; Анохина И.П. и др., 1985; Абрамец И.И., 1990], но и ГАМК-ергические, глутаматергические системы [Демин Н.Н., 1982; Судаков К.В., 1992; Девойно Л.В. и др., 1993; Скурихин Е.Г. и др., 2000], бензодиазепиновые рецепторы [Левина М.Н., 2000; Воронина Т.А. и др., 2003].

При неврозах "палитра" патологических состояний, включающая изменения в сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, нервной, выделительной системах дополняется нарушениями со стороны системы крови. В литературе прослеживается четкая закономерность в исследованиях, направленная от описания определенных количественных феноменов в системе крови [Гольдберг Д.И., 1952; Черниговский В.Н. и др., 1953, 1967], к работам, вскрывающим механизмы регуляции кроветворения в условиях невротических воздействий [Гумилевский Б.Ю. и др., 1993, 1994; Дыгай А.М. и др., 1997; Гольдберг Е.Д., 1998; Скурихин Е.Г., 1997, 2004].

Невроз требует применения психофармакотерапии, направленной на устранение широкого круга невротических расстройств. Используемые с этой целью нейролептики, антидепрессанты, транквилизаторы, ноотропы, седативные, снотворные и психостимулирующие средства обладают целым спектром побочных эффектов: дезорганизующее влияние на поведение, ухудшение качества эфферентной интеграции, формирование толерантности и лекарственной зависимости и др. [Вальдман А.В. и др., 1976, 1987; Машковский М.Д., 1993; Айрапетянц М.Г., 1998; Воронина Т.А., 2003]. В этой связи перспективным представляется использование в качестве корректоров психоэмоционального статуса препаратов природного происхождения. Спектр действия препаратов природного происхождения довольно широк, он включает антимикробное, противовоспалительное, антигипоксическое, антигипоксическое и другие виды активностей [Брехман И.И., 1957, 1968; Bittles A.H. et al., 1979; Ben-Hur E. et al., 1981; Jenny E. et al., 1982; Барсукова Л.П. и др., 1991; Чинна С., 1992; Гольдберг Е.Д.



и др., 1994; Иванова Т.В., 2000; Bubenik G.A., 2000; Sunwoo H.N. et al., 2000]. Известно позитивное влияние экстрактов шлемника байкальского, элеутерококка, родиолы розовой, бадана, пантовита, пантогематогена на процессы обучения и памяти [Востриков Л.А. и др., 1979; Зотова М.И. и др., 1965; Гольдберг Е.Д. и др., 1994; Суслев Н.И., 1995, 2001; Чурин А.А. и др., 1998, 2000; Першина О.В. и др., 2000, 2001]. Экстракт шлемника байкальского, пантогематоген в условиях цитостатической миелосупрессии стимулируют процессы регенерации гемопоэза [Гольдберг Е.Д. и др., 1994; Скурихин Е.Г. и др., 1999; Гуриянцева Л.А., 2001; Хричкова Т.Ю., 2002]. В тоже время представленные литературные данные зачастую противоречивы, ограничиваются констатацией эффектов и не дают полного представления о регуляторном влиянии препаратов на систему крови. В связи с вышеизложенным представляет не только теоретический, но и практический интерес разработка патогенетически обоснованных методов фармакологической коррекции гематологических изменений, возникающих при невротических воздействиях, с помощью препаратов природного происхождения и вскрытие механизмов их регуляторного действия на систему крови.

Цель исследования.

Изучить возможность коррекции нарушений со стороны системы крови препаратами природного происхождения при моделировании экспериментальных неврозов и вскрыть возможные механизмы их регуляторного действия на гемопоэз.

Задачи исследования.

1. Изучить влияние препаратов природного происхождения на гемопоэз в условиях экспериментальных неврозов (конфликтная ситуация и депривация парадоксального сна).
2. Выявить влияние препаратов природного происхождения на состояние пула коммитированных клеток-предшественников гемопоэза при экспериментальных неврозах.
3. Оценить влияние препаратов природного происхождения на функциональное состояние гемопоэзиндуцирующего микроокружения в условиях экспериментальных неврозов.
4. Оценить роль нейромедиаторных систем в механизмах регуляции костномозгового кроветворения препаратами природного происхождения в условиях конфликтной ситуации и депривации парадоксального сна.

Положения, выносимые на защиту.

1. Препараты природного происхождения проявляют выраженное влияние на состояние гемопоэза в условиях экспериментальных невротических воздействий. Наибольшая эффективность регуляторного эффекта препаратов прослеживается в сроки развития гиперплазии гемопоэза при конфликтной ситуации, а также гиперплазии гранулоцитарного и депрессии эритроидного ростков кроветворения при депривации парадоксального сна.
2. В основе регуляторного действия препаратов природного происхождения на костномозговое кроветворение в условиях экспериментальных невротических воздействий лежит их способность оказывать влияние на процессы пролиферации и дифференцировки коммитированных клеток-предшественников гемопоэза.

3. Одним из механизмов гематотропного действия препаратов природного происхождения в условиях экспериментальных неврозов является их способность изменять структурно-функциональную организацию костного мозга и оказывать влияние на продукцию короткодистантных гуморальных регуляторов гемопоэза клеточными элементами гемопоэзиндуцирующего микроокружения.

4. Регуляторный эффект экстрактов женьшеня, шлемника байкальского и кропанола в отношении кроветворения в условиях экспериментальных неврозов опосредован изменением активности нейромедиаторных контуров в ЦНС. В условиях конфликтной ситуации реакция гранулоцитарного ростка кроветворения при введении экстракта женьшеня в ранний период исследования аналогична таковой при блокаде адreno-, М-холино-, С2-серотониновых и Д2-дофаминовых рецепторов, а также истощении депо катехоламинов; в поздний период наблюдения - Д2-дофаминовых, М-холино- и адренорецепторов либо вегетативных ганглиев. Влияние экстракта шлемника байкальского (4-7-е сутки) на содержание незрелых и зрелых форм нейтрофильных гранулоцитов аналогично таковому при истощении депо катехоламинов либо блокаде вегетативных ганглиев и М-холинорецепторов, а кропанола - β-адreno- и М-холинорецепторов либо вегетативных ганглиев.

5. Реакция эритроидного ростка кроветворения при конфликте в ранний период наблюдения на фоне курсового введения экстракта женьшеня соответствует таковой при блокаде С2-серотониновых, адreno- и М-холинорецепторов и вегетативных ганглиев; в поздний период исследования - β-адренорецепторов либо вегетативных ганглиев. Влияние экстракта шлемника байкальского (1-3-и сутки) аналогично наблюдаемому при блокаде адренорецепторов, вегетативных ганглиев либо истощении депо катехоламинов; на 4-7-е сутки - дофаминергических, серотонинергических, адренергических, М-холинергических структур либо истощении депо катехоламинов, а кропанола в ранний период исследования соответствует таковому при блокаде Д2-дофаминовых рецепторов; на 4-7-е сутки - Д2-дофаминовых, С2-серотониновых, адreno- и М-холинорецепторов и истощении запасов катехоламинов.

6. При депривации парадоксального сна состояние костномозгового гранулоцитопоэза на 1-3-и сутки при введении экстракта женьшеня соответствует таковому при блокаде β-адreno- и М-холинорецепторов, а так же истощении депо катехоламинов резерпином; на 4-7-е сутки аналогично блокаде адренергической и серотонинергической систем. Влияние экстракта шлемника байкальского на 1-3-и сутки соответствует таковому при блокаде М-холинорецепторов, вегетативных ганглиев и истощении депо катехоламинов. Эффект кропанола в ранний период исследования сопоставим с таковым при блокаде Д2-дофаминовых и С2-серотониновых рецепторов и при истощении депо катехоламинов резерпином; в поздний период наблюдения - М-холинергических структур.

7. Отмена депрессии костномозгового эритропоэза при депривации парадоксального сна экстрактом женьшеня (1-3-и сутки) соответствует таковой при блокаде адreno-, Д2-дофаминовых и С2-серотониновых рецепторов; на 4-7-е сутки — вегетативных ганглиев и истощении депо катехоламинов. Влияние экстракта шлемника байкальского (1-3-и сутки) аналогично таковому при блокаде адренергических, М-холинергических, дофаминергических, серотонинергических структур; в поздний период - при блокаде адreno- и М-холинорецепторов. Эффект кропанола в ранний период соответствует таковому при блокаде адreno-, С2-серотониновых, Д2-дофаминовых и М-холинорецепторов; в поздний период - Д2-дофаминовых и С2-

серотониновых рецепторов и вегетативных ганглиев, а также истощении запасов катехоламинов.

Научная новизна.

В работе впервые продемонстрирована возможность коррекции нарушений со стороны системы крови, развивающихся в условиях экспериментальных неврозов, препаратами природного происхождения. Показано, что в условиях конфликтной ситуации экстракты элеутерококка, родиолы розовой и кропанол стимулируют гранулоцитопоз, экстракты шлемника байкальского, женьшеня и бадана снижают выраженность гиперплазии гранулоцитарного ростка кроветворения. При этом экстракт бадана приводит к развитию нейтрофильного лейкоцитоза в периферической крови. При депривации парадоксального сна экстракт женьшеня снижает, экстракт шлемника байкальского нормализует уровень гиперплазии гранулоцитарного ростка кроветворения; экстракт бадана и кропанол обладают неоднозначным типом действия, а экстракты элеутерококка и родиолы розовой не оказывают выраженного влияния на состояние костномозгового гранулоцитопоза. В то же время в условиях конфликта экстракты женьшеня, родиолы розовой, бадана, шлемника байкальского, элеутерококка, снижают уровень гиперплазии эритроидного ростка кроветворения; кропанол стимулирует костномозговой эритропоз; все препараты природного происхождения в условиях депривации парадоксального сна отменяют депрессию костномозгового эритропоза.

Выявлено, что при конфликтной ситуации на 1-3-и сутки в основе снижения экстрактом женьшеня пролиферативной активности эритроидных клеток-предшественников лежит угнетение секреции короткодистантных гуморальных регуляторов эритропоза адгезирующей и неадгезирующей фракциями клеточных элементов ГИМ; в основе угнетения экстрактом шлемника байкальского процессов пролиферации и дифференцировки эритроидных прекурсоров находится снижение образования эритроидных и эритро-гранулоцитарных гемопоэтических островков, а также уровней ЭПА от адгезирующих и неадгезирующих нуклеаров и в сыворотке крови; кропанол способствует угнетению процессов пролиферации и дифференцировки эритроидных предшественников и снижает их содержание в костномозговой ткани. При этом специфика действия кропанола на структурно-функциональную организацию костного мозга заключается в усилении формирования эритроидных очагов кроветворения.

Показано, что в условиях конфликтной ситуации на 4-7-е сутки экстракт женьшеня стимулирует процессы пролиферации и дифференцировки эритроидных прекурсоров и увеличивает их содержание за счет формирования дополнительных эритроидных гемопоэтических островков и усиления продукции ЭПА неадгезирующей фракцией клеточных элементов ГИМ; экстракт шлемника байкальского снижает темпы пролиферации КОЕ-Э и угнетает выход эритроидных предшественников путем нарушения формирования макрофагпозитивных и эритроидных гемопоэтических островков, а так же падения уровня ЭПА в сыворотке крови; кропанол стимулирует темпы пролиферации и дифференцировки эритроидных прекурсоров, повышая секрецию ЭПА адгезирующими и неадгезирующими нуклеарами, а также уровень ЭПА в сыворотке крови.

Выявлено, что при конфликте на 1-3-и сутки десинхронизация процессов пролиферации и дифференцировки гранулоцито-макрофагальных прекурсоров под влия-

нием экстракта женьшеня связана с угнетением образования макрофагнегативных гемопоэтических островков; снижение пролиферативной активности гранулоцито-макрофагальных предшественников и их содержания экстрактом шлемника байкальского достигается путем нарушения образования эритро-гранулоцитарных гемопоэтических островков и падения КСА от адгезирующей и неадгезирующей фракций клеточных элементов ГИМ и в сыворотке крови; стимуляция кропанолом выхода коммитированных клеток-предшественников гранулоцитопоэза в костный мозг связана с формированием дополнительных гранулоцитарных гемопоэтических островков. На 4-7-е сутки в основе действия экстракта женьшеня на состояние костномозгового гранулоцитопоэза лежит десинхронизация процессов пролиферации и дифференцировки гранулоцито-макрофагальных предшественников, связанная, в основном, с нарушением формирования макрофагнегативных гемопоэтических островков; экстракт шлемника байкальского угнетает дифференцировочную активность гранулоцито-макрофагальных предшественников за счет снижения формирования гранулоцитарных гемопоэтических островков; кропанол стимулирует выход гранулоцито-макрофагальных прекурсоров в костный мозг путем увеличения уровня КСА в сыворотке крови.

Доказано, что при депривации парадоксального сна на 1-3-и сутки препараты природного происхождения стимулируют пролиферативную активность эритроидных клеток-предшественников и их выход за счет формирования дополнительных эритроидных гемопоэтических островков. Кроме этого экстракт женьшеня увеличивает уровень ЭПА от адгезирующей фракции клеточных элементов ГИМ и в сыворотке крови, а кропанол, в свою очередь, активизирует выработку ЭПА адгезирующими и неадгезирующими нуклеарами. На 4-7-е сутки препараты природного происхождения стимулируют процессы пролиферации и дифференцировки коммитированных клеток-предшественников эритроцитопоэза и усиливают их выход в костный мозг путем образования дополнительных эритроидных гемопоэтических островков, усиления продукции ЭПА адгезирующей фракцией клеточных элементов ГИМ. Специфика влияния экстракта женьшеня заключается в увеличении уровня ЭПА в сыворотке крови; кропанол - в образовании макрофагопозитивных и эритро-гранулоцитарных гемопоэтических островков.

Выявлено, что при нарушении структуры сна на 1-3-и сутки растительные экстракты угнетают пролиферативную (экстракт женьшеня) и дифференцировочную (экстракт шлемника байкальского) активность гранулоцито-макрофагальных прекурсоров за счет падения уровня КСА от неадгезирующей фракции клеточных элементов ГИМ (экстракт женьшеня), нарушения образования эритро-гранулоцитарных гемопоэтических островков и падения секреции КСА адгезирующими и неадгезирующими нуклеарами. Кропанол приводит к десинхронизации процессов пролиферации и дифференцировки гранулоцито-макрофагальных предшественников, стимулируя при этом связывание между адгезирующими элементами ГИМ и гранулоцито-макрофагальными прекурсорами, но снижая образование гранулоцитарных и эритро-гранулоцитарных гемопоэтических островков. При депривации парадоксального сна на 4-7-е сутки экстракт женьшеня и кропанол способствуют десинхронизации процессов пролиферации и дифференцировки коммитированных клеток-предшественников гранулоцитопоэза за счет снижения связывающей способности адгезирующих миелокариоцитов в отношении гранулоцито-макрофагальных предшественников, нарушения формирования макрофагнегативных, гранулоцитарных гемопо-

этических островков. При этом экстракт женьшеня снижает КСА от неадгезирующей фракции миелокариоцитов и в сыворотке крови, а кропанол, напротив, увеличивает, но угнетает выработку КСА от адгезирующей фракции клеточных элементов ГИМ. Экстракт шлемника байкальского, снижает интенсивность дифференцировки гранулоцито-макрофагальных прекурсоров благодаря нарушению образования эритрогранулоцитарных гемопозитических островков, падению выработки короткодистантных гуморальных регуляторов грануломоноцитопоза адгезирующей и неадгезирующей фракциями клеточных элементов ГИМ и уровня КСА в сыворотке крови.

Показано, что регуляторное действие препаратов природного происхождения опосредовано их влиянием на функциональное состояние нейромедиаторных систем головного мозга. В условиях экспериментальных невротических воздействий влияние препаратов природного происхождения на состояние костномозгового гранулоцитопоза аналогично таковому при блокаде широкого спектра нейромедиаторных систем. При этом в условиях конфликтной ситуации изменения связаны преимущественно с холинергическими структурами и вегетативными ганглиями, а при нарушении структуры сна - с холинергической системой и моноаминами мозга.

В условиях конфликтной ситуации влияние экстракта женьшеня на эритроцитопоз (1-3-и сутки) соответствует таковому при блокаде серотониновых, адрено- и холинорецепторов и вегетативных ганглиев; в поздний период - блокаде - β -адренергической системы и вегетативных ганглиев. Эффект экстракта шлемника байкальского сопоставим с наблюдаемым при блокаде как α -, так и β -адренорецепторов, а также истощении депо катехоламинов резерпином. Влияние кропанола в ранний период становления адаптивной перестройки аналогично описанному при блокаде D₂-дофаминовых рецепторов; в поздний период эффект препарата сопоставим с влиянием большего спектра нейромедиаторных структур (дофаминергической, серотонинергической, адренергической, холинергической систем). Реакция эритроидного роста кроветворения при депривации парадоксального сна на фоне курсового введения препаратов соответствует таковой при блокаде адренергической, и в меньшей степени, дофаминергической, серотонинергической и холинергической систем.

Практическое значение работы.

Показана принципиальная возможность коррекции гематологических нарушений, возникающих при действии на организм невротизирующих воздействий, с помощью препаратов природного происхождения. Выявлены основы гематотропного действия природных препаратов, определяемые функциональным состоянием локальных (гемопозиндуцирующее микроокружение) и дистантных (нейромедиаторные контуры) механизмов регуляции кроветворения. Полученные данные вносят существенный вклад в патогенетическое обоснование применения препаратов природного происхождения в терапии неврозов.

Апробация работы.

Материалы диссертации докладывались и обсуждались; на 3-м съезде физиологов Сибири и Дальнего востока (Новосибирск, 1997); на 2-м Российском конгрессе по патофизиологии с международным участием "Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы (экспериментальные и клинические аспекты)" (Москва, 2000); на VII Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" (Москва, 2000); на международной научной конференции "Поиск, разработка и внедрение

новых лекарственных средств и организационных форм фармацевтической деятельности" (Томск, 2000); на конференции молодых ученых СО РАМН "Фундаментальные и прикладные проблемы современной медицины" (Новосибирск, 2000); на 1-м Международном симпозиуме по изучению и технологии производства продуктов пантового мараловодства (Канада, 2000); на 8-м минисимпозиуме по передовым научно-техническим технологиям (Япония, 2000); на 3-ей Международной конференции "Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам" (Суздаль, 2001); на итоговой научной конференции НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН "Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии" (Томск, 2001); на научной конференции "Актуальные вопросы экспериментальной и клинической морфологии" (Томск, 2002); на 4-м съезде физиологов Сибири (Новосибирск, 2002); на конференции "Актуальные проблемы фармакологии" (Томск, 2003); на конференции "Актуальные проблемы фармакологии" (Томск, 2004).

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 44 научные работы, в том числе 18 - в центральных журналах, 1 монография "Роль нервной системы в регуляции кроветворения" (Изд-во ТГУ, Томск, 2004) в соавторстве с Е.Д.Гольдбергом, А.М.Дыгаем, Е.Г.Скурихиным, Н.И.Сусловым.

Объем и структура работы.

Диссертация изложена на 481 странице машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, выводов, списка литературы, приложения. Работа иллюстрирована 44 рисунками, 4 схемами и 135 таблицами. Библиографический указатель включает 510 источников, из них 390 отечественных и 120 иностранных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 2511 мышцах-самцах линии СВА/СаЛас в возрасте 2-2,5 месяцев массой 18-20 г. Животные 1 категории (конвенциональные линейные мыши) получены из коллекционного фонда лаборатории экспериментального биологического моделирования Института фармакологии ТНЦ СО РАМН (сертификат имеется). В работе были использованы препараты природного происхождения: экстракт женьшеня (**G115**) фирмы "Фарматон", Швейцария (80 мг/кг), экстракт шлемника байкальского ГНЦЛС г.Харьков, Украина (50 мг/кг), официальные отечественные экстракты родиолы розовой (1 мл/кг), элеутерококка (1 мл/кг), бадана (50 мг/кг), кропанол, разработанный в НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН на основе пантогематогена сухого (кровь алтайского марала, подвергнутая низкотемпературной вакуумной сушке) (50 мг/кг). Непосредственно перед использованием препараты растворяли в дистиллированной воде и вводили экспериментальным животным через зонд в желудок, ежедневно, 1 раз в день, пятидневными курсами, до неврогического воздействия. Изучение роли адренергической, дофаминергической, серотонинергической и М-холинергической систем в регуляции процессов кроветворения проводили с использованием метода фармакологической блокады нейромедиаторных систем. Схема введения препаратов была следующая: альфа-адренолитик дигидроэрготамин ("Galena", Чехия) вводили подкожно в дозе 3,9 мг/кг, бета-адренолитик пропранолол ("Arzneimittelwerk", Германия) подкожно в дозе 5 мг/кг, ганглиоблокатор пентамин ("Дальхимфарм", г.Хабаровск) внутривенно в дозе 6 мг/кг. Препараты вводили за 3-5

минут до невротического воздействия и через 5-6 часов после его начала. За 5-7 минут до невротического воздействия однократно вводили симпатолитик резерпин ("Polfa", Польша) внутривнутрино в дозе 2 мг/кг, нейрорепрессант галоперидол ("Gedeon Richter A.O.", Венгрия) внутривнутрино в дозе 3 мг/кг, антисеротонинный препарат ципрогептадин ("Serwa", Германия) внутривнутрино в дозе 30 мг/кг, М-холинолитик скополамин ("Чимкентбиофарм", Казахстан) подкожно в дозе 2 мг/кг. Непосредственно перед использованием препараты растворяли в стерильном физиологическом растворе. Контрольным животным во всех сериях экспериментов в аналогичных условиях вводили эквивалентный объем растворителя. В качестве фона использовали интактных животных.

Моделями невротических состояний являлись конфликтная ситуация [Кльугль Т.А., Кривопапов В.А., 1966] и депривация парадоксального сна [Jouvet M., 1972; Демин Н.Н. и др., 1978]. Показатели периферической крови и костномозгового кровотока определяли общепринятыми методами [Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шахов В.П., 1992]. Содержание коммитированных клеток-предшественников эритропоэза (КОБ-Э, КлОЕ-Э) и грануломоноцитопоэза (КОЕ-ГМ, КлОЕ-ГМ) в костном мозге изучали *in vitro* методом клонирования миелокариоцитов в полувязкой культуральной среде [Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шахов В.П., 1992]. Интенсивность созревания эритроидных и гранулоцито-макрофагальных прекурсоров определяли по величине индекса созревания (отношение числа кластеров к количеству колоний, выросших в той же лунке). Исследование пролиферативной активности предшественников эритро- и грануломоноцитопоэза производили с помощью метода "клеточного самоуправления" путем поглощения гидроксимочевины в культуре ткани [Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шахов В.П., 1992]. Структурно-функциональную организацию костного мозга исследовали путем ферментативного выделения гемопоэтических островков (ГО) и последующей оценки их количественного и качественного состава [Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шахов В.П., 1992]. Эритропоэтическую (ЭПА) и колониестимулирующую (КСА) активности тестировали микрометодом в 96-луночных планшетах ("Coring", США). ЭПА и КСА выражали количеством выросших эритроидных и гранулоцито-макрофагальных колоний (на 10^5 миелокариоцитов [Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шахов В.П., 1992]). Изучение прямого действия препаратов природного происхождения на эффективность клонирования *in vitro* КОЕ-Э и КОЕ-ГМ из костного мозга интактных мышей и перенесших невротические воздействия осуществляли в метилцеллюлозной культуре ткани [Провалова Н.В., 1999]. Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ "Statistica".

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первым этапом нашего исследования явилось изучение состояния системы крови мышей в условиях экспериментальных невротических воздействий. Конфликтная ситуация повышала общее число миелокариоцитов в костном мозге (2-7-е сутки исследования), что являлось следствием возрастания количества незрелых (2-7-е сутки) и зрелых форм нейтрофильных гранулоцитов (2-е сутки), а так же лимфоидных (2,4-е сутки) и эритроидных элементов (2-е сутки). Активация костномозгового кровотока вызывала статистически значимое увеличение общего количества лейкоцитов в периферической крови (1,3,5-е сутки) за счет роста числа палочкоядерных нейтрофилов (6,7-е сутки) и лимфоцитов (1,3,5,7-е сутки). В то же время в перифери-

ческой крови развивался ретикулоцитоз (3-7-е сутки). В условиях депривации парадоксального сна увеличение общей клеточности костного мозга (1,2,4-е сутки) было связано с ростом числа незрелых (1,2-е сутки) и зрелых форм нейтрофильных гранулоцитов (1,2,4-е сутки), лимфоцитов (3,4,6-е сутки). В тоже время наблюдалось статистически достоверное снижение числа эритроидных элементов (1,2,3-и сутки). В периферической крови снижалось общее количество лейкоцитов (3,4,6,7-е сутки) за счет падения числа сегментоядерных нейтрофилов (3-й сутки) и лимфоцитов (3,4,6,7-е сутки). Содержание ретикулоцитов варьировало: на 1,3,4,6-е сутки соответствовало таковому в контрольной группе, на 2-е сутки снижалось, и на 5,7-е сутки превышало уровень контрольных значений.

Проведенные исследования подтвердили данные полученные ранее в лаборатории патологической физиологии и экспериментальной терапии с группой психофармакологии НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМИ. Конфликт приводил к активации костномозгового эритро- и гранулоцитопоэза, с развитием нейтрофильного лейкоцитоза и ретикулоцитоза в периферической крови. Депривация парадоксального сна, с одной стороны, приводила к активации костномозгового гранулоцитопоэза и развитию нейтрофильного лейкоцитоза в периферической крови, с другой - способствовала угнетению костномозгового эритропоэза с развитием тенденции к снижению ретикулоцитов в периферической крови [Гумилевский Б.Ю., 1993, 1994; Дыгай А.М. и др., 1998, 2002; Гольдберг Е.Д., и др. 2004]. Принципиальным является тот факт, что изменения костномозгового кроветворения в условиях ЭН являются неспецифичными и заключаются в запуске перераспределительных механизмов в ранний период наблюдения после воздействия с последующей активацией гемопоэза, что соответствует событиям в кроветворной ткани в период развития стресс-реакции [Горизонтов П.Д. и др., 1975, 1983; Дыгай А.М., 1992; Гольдберг Е.Д. и др., 1997, 1999, 2001]. Специфика изменений со стороны костномозгового кроветворения в условиях ЭН заключается в разнонаправленном реагировании эритроидного ростка кроветворения [Дыгай А.М., и др., 1998; Скурихин Е.Г., 1997, 2004; Гольдберг Е.Д. и др., 2004].

Закономерным этапом дальнейших исследований явилось изучение колониеобразующей способности костного мозга, пролиферативной активности и интенсивности дифференцировки коммитированных клеток-предшественников эритро- и гранулоцитопоэза мышей линии СВА/СаЛас в условиях экспериментальных неврозов. При КС отмечалось резкое увеличение содержания как гранулоцито-макрофагальных (КОЕ-ГМ и КлОЕ-ГМ на 1,3,7-е сутки и 1,2,3-и сутки, соответственно), так и эритроидных клеток-предшественников (на протяжении всего периода исследования с наличием двух максимальных пиков на 2,7-е сутки). Регистрировалось возрастание как пролиферативной активности (на протяжении всего периода исследования), так и интенсивности дифференцировки кроветворных клеток-предшественников: гранулоцито-макрофагальных на 1,2,4-е сутки и эритроидных прекурсоров на 3,4,6,7-е сутки.

ДПС приводила к возрастанию содержания гранулоцито-макрофагальных прекурсоров (1-4-е сутки). Выход эритроидных клеток-предшественников изменялся волнообразно: первичное увеличение их числа (1,3,4-е сутки), сменялось достоверным снижением их количества (5-7-е сутки). Регистрировалось увеличение темпов как пролиферации гранулоцито-макрофагальных прекурсоров (КОЕ-ГМ на 1-4,6,7-е сутки и КлОЕ-ГМ на 1-7-е сутки), так и их дифференцировки на 1-5,7-е сутки. В тоже время интенсивность пролиферации КОЕ-Э возрастала на 3,5,7-е сутки, однако пролиферативная активность КлОЕ-Э соответствовала таковой в контроле, но была резко

снижена на 5-е сутки опыта. Одновременно с этим ДПС стимулировала темпы созревания эритроидных прекурсоров на 2,4-е сутки. Однако, 5-е сутки характеризовались падением индекса дифференцировки эритроидных прекурсоров.

Полученные данные позволяют констатировать, что активация функционального состояния пула коммитированных клеток-предшественников гемопоэза являлась одним из механизмов стимуляции кроветворения при КС и гранулоцитопоза при ДПС. Резкое падение колониеобразующей способности эритроидных прекурсоров, их пролиферативной активности и скорости дифференцировки служит причиной развития депрессии эритроидного ростка кроветворения. Полученные данные логично вписываются в концепцию регуляции кроветворения в условиях неврозов, подразумевающую синхронность протекания процессов пролиферации и дифференцировки кроветворных прекурсоров при конфликте, и, соответственно, десинхронизацию данных процессов в гранулоцитарном и эритроидном компартментах при нарушении структуры сна [Гольдберг Е.Д. и др., 2004; Скурихин Е.Г., 2004].

Для оценки состояния локальных механизмов регуляции кроветворения при ЭН были проведены исследования по изучению структурно-функциональной организации костного мозга и связывающей способности прилипающих миелокариоцитов в отношении кроветворных клеток-предшественников. При КС в костном мозге мышей отмечался рост общего количества гемопоэтических островков (1,2,4,5,7-е сутки) за счет увеличения содержания как макрофагпозитивных (1-5,7-е сутки), так и макрофагнегативных ассоциаций (1,2,4,5-е сутки). Оценка морфологического распределения гемопоэтических островков выявила увеличение числа всех типов ГО: эритроидных (1,2,5,7-е сутки), гранулоцитарных (1,2,4,5,7-е сутки) и эритро-гранулоцитарных (1-5,7-е сутки). Конфликт на ранние сроки исследования (1-2-е сутки) приводил к снижению связывающей способности адгезирующих клеток костного мозга в отношении КОЕ-ГМ. В тоже время наблюдалось усиление связывания адгезирующими миелокариоцитами КОЕ-Э (5,7-е сутки).

Нарушение структуры сна приводило к достоверному увеличению содержания в костном мозге общего количества ГО на протяжении всего периода исследования, в основном, за счет роста числа макрофагпозитивных ассоциаций (1-4,6,7-е сутки). Следует отметить, что отмечался рост и макрофагнегативных ГО (4,6,7-е сутки). Морфологический состав гемопоэтических островков характеризовался достоверным увеличением числа гранулоцитарных (1-7-е сут) и эритро-гранулоцитарных ГО (1-5,7-е сут). В тоже время содержание эритроидных ассоциаций было снижено (2-е сутки), но превышало уровень интактного контроля на 6-7-е сутки. При ДПС отмечаюь возрастание способности адгезирующих клеток костного мозга связывать кроветворные прекурсоры: в отношении КОЕ-ГМ (1,2,5,6-е сутки) и КОЕ-Э (1-3,5,7-е сутки).

Данная серия экспериментов показала, что повышение связывающей способности элементов ГИМ по отношению к гранулоцито-макрофагальным прекурсорам является приоритетным механизмом в формировании гранулоцитарных и эритро-гранулоцитарных ГО при ДПС. В остальных случаях образование гемопоэтических островков (эритроидных ассоциаций при ДПС; гранулоцитарных, эритроидных и смешанных ГО при КС) прямо не зависит от описанных выше механизмов.

Нами были исследованы уровни КСА и ЭПА супернатантов костномозговых нуклеаров и сыворотки периферической крови мышей линии СВА/СaЛас при экспериментальных неврозах. Изучение вклада гуморальных регуляторов в локальный контроль за процессами пролиферации и дифференцировки кроветворных прекурсоров

при КС выявило увеличение продукции ЭПА от адгезирующей (1-7-е сутки) и неадгезирующей (1-4-е сутки) фракций клеточных элементов ГИМ, а так же КСЛ как от прилипающих (1-7-е сутки), так и неприлипающих (3,4,7-е сутки) миелокариоцитов. Конфликт приводил к достоверному росту уровня ЭПА (1-6-е сутки) и КСА (1-3,5,6-е сутки) в сыворотке крови мышшей. В условиях ДПС на ранние сроки исследования формировалась тенденция, направленная на снижение уровня ЭПА от адгезирующих миелокариоцитов, однако на более поздние сроки опыта ее направление изменялось в сторону роста ЭПА. Вместе с этим регистрировалось увеличение продукции КСА адгезирующими (1-7-е сут) и неадгезирующими (4-е сутки) нуклеарами. ДПС увеличивала уровень ЭПА в сыворотке крови (1,3,4-е сутки), однако на 6-е сутки опыта отмечалось резкое его падение. Уровень КСА возрастал на 4,5-е сутки.

Полученные данные позволяют заключить, что в основе гиперплазии эритроидного и гранулоцитарного ростков кроветворения в условиях КС лежит синхронное ускорение темпов пролиферации и дифференцировки гемопоэтических прекурсоров, обусловленное дополнительным образованием эритроидных, гранулоцитарных и эритро-гранулоцитарных гемопоэтических островков, а так же ростом секреторной активности клеточных элементов ГИМ и уровня гуморальных регуляторов гемопоэза в сыворотке крови. Стимуляция гранулоцитопоэза при ДПС обусловлена ростом связывающей способности прилипающих миелокариоцитов в отношении гранулоцито-макрофагальных прекурсоров, усилением образования дополнительных гранулоцитарных и смешанных клеточных ассоциаций, увеличением темпов дифференцировки гранулоцито-макрофагальных прекурсоров и накоплением незрелых и зрелых форм нейтрофильных гранулоцитов в костном мозге. Рост пролиферативной активности гранулоцито-макрофагальных прекурсоров приводил к накоплению КОЕ-ГМ и КлОЕ-ГМ. Все вышеописанные процессы находились в прямой зависимости от выработки гуморальных регуляторов гранулоцитопоэза клеточными элементами ГИМ и от их содержания в сыворотке крови. Угнетение костномозгового эритропоэза при ДПС связано со снижением пролиферативной активности и скорости дифференцировки коммитированных клеток-предшественников эритропоэза на 5-сутки, обусловленного недостаточным формированием эритроидных гемопоэтических островков и снижением ЭПА от адгезирующей фракции клеточных элементов ГИМ.

После проведения анализа состояния системы крови в условиях ЭН встал вопрос о возможных путях коррекции выявленных нарушений. Показано, что препараты природного происхождения эффективны в условиях гипоксической травмы [Сайфудинов Р.Р., 1997; Смирнова Н.Б., 1999; Бальжинимаева Л.Р., 2002], при невротических воздействиях [Гольдберг Е.Д. и др., 1994; Суслов Н.И., 1995, 1997, 2001; Першина О.В. и др., 2001], в онкологической практике [Пашинский В.Г., Яременко К.В., 1983, 1990; Амосова Е.Н. и др., 1991; Разина Т.Г. и др., 1993], при цитостатических миелосупрессиях [Гольдберг Е.Д. и др., 1971; Абрамова Е.В., 1992; Агафонов В.И., 1993; Дыгай А.М. и др.; 2000; Гурьянцева Л.А., 2001]. В связи с этим, дальнейшим шагом явилось проведение скрининговых исследований, направленных на изучение гематотропной активности экстрактов женьшеня, родиолы розовой, бадана, шлемника байкальского, элеутерококка и кропанола в условиях ЭН.

При КС экстракт женьшеня приводил к достоверному снижению ОКК (3-5-е сутки) за счет падения числа незрелых (3,4-е сутки) и зрелых форм нейтрофильных гранулоцитов (3-е сутки). Экстракт женьшеня первоначально увеличивал содержание лимфоцитов (2-е сутки), а затем снижал их число (4,6-е сутки). В периферической

крови под влиянием препарата наблюдалось падение ОКЛ (4,5-е сутки). Экстракт женьшеня приводил к достоверному снижению числа палочкоядерных нейтрофилов (6,7-е сутки), лимфоцитов (2,3,5-е сутки) и ретикулоцитов (3-й сутки).

Экстракт родиолы розовой в условиях КС приводил к волнообразному изменению общей клеточности костного мозга: увеличение ОКК (1,2-е сутки) сменялось его снижением (3,6-е сутки). Под влиянием препарата рост числа незрелых нейтрофильных гранулоцитов (2-е сутки) сменялся падением их содержания (3,5-е сутки). Экстракт увеличивал представительство зрелых нейтрофильных гранулоцитов (1,2,5-е сутки). Препарат снижал число эритрокариоцитов (1-е сутки), лимфоцитов (3,5-е сутки). Экстракт родиолы розовой приводил к волнообразному изменению ОКЛ в периферической крови: повышение (2,4,6-е сутки) сменялось снижением (3,5,7-е сутки). Под влиянием экстракта уменьшалось число палочкоядерных нейтрофилов (2,7-е сутки), лимфоцитов (3,5-е сутки) и ретикулоцитов (2,3,4-е сутки). Препарат способствовал и увеличению количества палочкоядерных (1,5-е сутки) и сегментоядерных нейтрофильных гранулоцитов (2,5-е сутки), лимфоцитов (4,6-е сутки), а также ретикулоцитов (1,6-е сутки).

Экстракт бадана при КС приводил к смене первоначального увеличения ОКК (1-е сутки) на ее снижение (3-5-е сутки). Падение общей клеточности костного мозга под влиянием препарата достигалось путем снижения числа незрелых (3,4-е сутки) и зрелых форм нейтрофильных гранулоцитов (3,5-е сутки), эритрокариоцитов (4-е сутки), лимфоцитов (3,4,6-е сутки). Экстракт увеличивал содержание зрелых нейтрофильных гранулоцитов (6-е сутки), лимфоцитов (1,2-е сутки). Экстракт бадана приводил к достоверному снижению ОКЛ в периферической крови (1,3,5,7-е сутки). Препарат увеличивал содержание палочкоядерных (4-е сутки) и сегментоядерных нейтрофилов (2,4-е сутки). Динамика лимфоцитов при введении экстракта носила фазный характер: снижение регистрировалось на 1,3,4,5,7-е сутки, а повышение на 2,6-е сутки. Экстракт бадана уменьшал число ретикулоцитов (1,5-е сутки).

Экстракт шлемника байкальского в условиях КС снижал ОКК (1,2,4,5,6-е сутки) за счет падения в костном мозге числа незрелых (4-е сутки) и зрелых форм нейтрофильных гранулоцитов (1,2,4,5-е сутки). Однако следует отметить, что экстракт увеличивал количество незрелых (2,5,6,7-е сутки) и зрелых форм нейтрофильных гранулоцитов (3,7-е сутки). Под влиянием препарата снижалось содержание эритрокариоцитов (3,5,6,7-е сутки) и лимфоцитов (на протяжении всего периода исследования). Экстракт шлемника байкальского уменьшал общее число лейкоцитов (3,6,7-е сутки) за счет падения содержания как палочкоядерных (4-7-е сутки), так и сегментоядерных нейтрофилов (3,6,7-е сутки) и лимфоцитов (3,6,7-е сутки). Следует отметить развивающуюся тенденцию к снижению препаратом числа ретикулоцитов на протяжении всего периода наблюдения, однако достоверное падение их количества под воздействием препарата наблюдалось лишь на 4,7-е сутки.

Экстракт элеутерококка в условиях КС увеличивал общую клеточность костного мозга (1-2-е сутки). Экстракт увеличивал число незрелых (1-е сутки) и зрелых форм нейтрофильных гранулоцитов (2,3-и сутки), эритрокариоцитов (2,3-и сутки), лимфоцитов (2,6-е сутки). Следует отметить способность препарата снижать клеточность костного мозга на поздние сроки исследования. Так, регистрировалось падение числа незрелых (7-е сутки) и зрелых форм нейтрофильных гранулоцитов (6,7-е сутки), эритрокариоцитов (5,7-е сутки). Экстракт элеутерококка увеличивал ОКЛ в пе-

периферической крови (2-е сутки) за счет роста числа сегментоядерных нейтрофилов (2-е сутки). Экстракт приводил к падению количества ретикулоцитов (2-6-е сутки).

Кропанол при КС приводил к подъему ОКК (1-2-е сутки). На 6-7-е сутки исследования регистрировалось снижение общей клеточности костного мозга под влиянием препарата. Рост ОКК происходил за счет увеличения количества незрелых (1-е сутки) и зрелых форм нейтрофильных гранулоцитов (2,3-и сутки), лимфоцитов (2-е сутки), эритрокариоцитов (2,3-и сутки). Препарат увеличивал ОКЛ (2,5,6-е сутки). Развитие лейкоцитоза было связано с увеличением числа палочкоядерных (3-й сутки) и сегментоядерных нейтрофилов (2-е сутки), лимфоцитов (2,6-е сутки). При введении препарата развивалась тенденция, направленная на уменьшение числа ретикулоцитов, однако достоверное падение их содержания регистрировалось на 5,6-е сутки.

В условиях КС по влиянию на состояние гранулоцитарного роста кроветворения препараты разделились на три группы: 1) экстракты элеутерококка, родиолы розовой и кропанол стимулировали гранулоцитопоз; 2) экстракты шлемника байкальского и женьшеня снижали уровень гиперплазии гранулоцитарного роста кроветворения; 3) экстракт бадана уменьшал выраженность гиперплазии костномозгового гранулоцитопоза, но приводил к развитию нейтрофильного лейкоцитоза в периферической крови. По характеру влияния препаратов природного происхождения на состояние эритроцитоза стало возможным разделить их на 2 группы. Первую составили экстракты женьшеня, родиолы розовой, бадана, шлемника байкальского, элеутерококка, снижающие уровень гиперплазии эритроидного роста кроветворения; во вторую вошел кропанол, стимулирующий эритроцитоз.

В условиях ДПС экстракт женьшеня приводил к росту ОКК (2,5-е сутки), на 1,4-е сутки регистрировалось падение общей клеточности костного мозга. Препарат снижал число зрелых нейтрофильных гранулоцитов (1,4-е сутки). Экстракт волнообразно изменял содержание лимфоцитов и эритрокариоцитов: снижал на 4-е и на 5,6,7-е сутки, но увеличивал их число на 2,5-е и 1,2-е сутки, соответственно. Препарат приводил к падению ОКЛ в периферической крови (1,2,6-е сутки), что было связано с уменьшением количества сегментоядерных нейтрофилов (1,2-е сутки) и лимфоцитов (1,2,3-и сутки). Препарат снижал число ретикулоцитов (5,7-е сутки).

Экстракт родиолы розовой при ДОС уменьшал ОКК (1,4-е сутки), но увеличивал общую клеточность костного мозга на 2,7-е сутки. Экстракт снижал число зрелых нейтрофильных гранулоцитов (1,4-е сутки). Препарат увеличивал содержание эритроидных элементов костного мозга (2-е сутки), но на 4,6,7-е сутки опыта приводил к снижению числа эритрокариоцитов. Экстракт увеличивал содержание лимфоцитов (2-е сутки), а на 1,4,6-е сутки, напротив, уменьшает их число. Экстракт родиолы розовой приводил к падению общего количества лейкоцитов в периферической крови (1,4,6-е сутки). Препарат способствовал снижению содержания сегментоядерных нейтрофилов (1-е сутки), лимфоцитов (2,6-е сутки) и ретикулоцитов (1,2,5,7-е сутки).

Экстракт бадана в условиях ДПС приводил к падению ОКК (1,4-е сутки). Экстракт уменьшал число незрелых нейтрофильных гранулоцитов (1,7-е сутки). Препарат приводил к снижению содержания зрелых нейтрофильных гранулоцитов (1-е сутки), лимфоцитов (6-е сутки) и эритрокариоцитов (4-7-е сутки), но увеличивал их количество на 2-е; 2,7-е и 1,2-е сутки, соответственно. Применение экстракта бадана способствовало росту ОКЛ в периферической крови (2,4-е сутки). При этом регистрировался рост числа палочкоядерных (1-е сутки) и сегментоядерных нейтрофилов (4-е сутки). Под влиянием препарата достоверно было снижено количество лимфоцитов (3-й су-

тки) и ретикулоцитов (1,5-е сутки). Однако, экстракт способствовал и росту эритроидных элементов в периферической крови на 3,4-е сутки.

Экстракт шлемника байкальского при ДПС приводил к падению общей клеточности костного мозга (1-5-е сутки), однако, на 6-7-е сутки регистрировался рост ОКК. Оценка миелограмм выявила фазность в изменении клеточного состава костного мозга: уменьшение содержания незрелых и зрелых форм нейтрофильных гранулоцитов (4-е и 2,3-и сутки) сменялось возрастанием их числа (6-7-е сутки). Содержание лимфоидных элементов под влиянием экстракта шлемника байкальского снижалось (1-7-е сутки). Численность эритроидных элементов костного мозга под влиянием препарата изменялась волнообразно: падение (1,2,4-е сутки) сменялось ростом их количества (3,5,6-е сутки). В периферической крови экстракт шлемника байкальского вызывал уменьшение общего количества лейкоцитов (1,2-е сутки). В ранние сроки исследования содержание палочкоядерных, сегментоядерных нейтрофильных лейкоцитов, а так же лимфоцитов под влиянием экстракта снижалось (1-е; 1,2-е; 1,4-е сутки, соответственно). Следует отметить способность препарата увеличивать число сегментоядерных нейтрофилов на 3,4-е сутки и ретикулоцитов на 3-7-е сутки.

Применение экстракта элеутерококка при ДПС приводило к первоначальному снижению общей клеточности костного мозга (1-е сутки), а затем к повышению (2,4,5-е сутки). Экстракт достоверно уменьшал число незрелых и зрелых форм нейтрофильных гранулоцитов (1-е и 1,3,7-е сутки, соответствешю), однако, их количество возрастало на 2,4-е сутки. Следует отметить, что экстракт элеутерококка способствовал накоплению эритрокариоцитов (2,4-е сутки), но приводил к снижению числа эритроидных элементов костного мозга на 3,5-е сутки. Содержание лимфоидных элементов под влиянием препарата возрастало (2,4,5-е сутки). Экстракт элеутерококка приводил к росту ОКЛ в периферической крови (1,2-е сутки), который сменялся падением данного показателя (4,7-е сутки). Препарат вызывал развитие нейтрофильного лейкоцитоза (1,2,5-е сутки). В то же время экстракт снижал число сегментоядерных нейтрофилов (4,7-е сутки) и ретикулоцитов (1-3-и сутки). Одновременно с этим лимфоцитоз (1,2-е сутки), сменялся лимфопенией (3,4,7-е сутки).

Применение кропанол в условиях ДПС увеличивало ОКК (2,4-е сутки), но приводило и к снижению общей клеточности костного мозга (1,7-е сутки). Препарат достоверно уменьшал число незрелых (1-е сутки) и зрелых форм нейтрофильных гранулоцитов (1,3,7-е сутки). Кропанол повышал количество эритроидных элементов в костном мозге (1,2-е сутки), но снижал их число в поздний период исследования (3,5,7-е сутки). Характерной чертой действия препарата являлось увеличение содержания лимфоцитов (1,2,4-е сутки). Кропанол на ранние сроки исследования (1-2-е сут) способствовал возрастанию ОКЛ в периферической крови, что было связано с ростом количества сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов. Препарат приводил к достоверному падению содержания ретикулоцитов (1,2,3,7-е сутки).

Исследуемые препараты по влиянию на гранулоцитарный росток кроветворения в условиях ДПС проявили различные виды гематотропной активности: 1) угнетающее действие на процессы костномозгового гранулоцитопоэза характерно для экстракта женьшеня; 2) нормализующий тип действия присущ экстракту шлемника байкальского; 3) неоднозначным влиянием на процессы гранулоцитопоэза обладали экстракт бадана и кропанол; 4) не оказывали выраженного влияния экстракты элеутерококка и родиолы розовой. Вектор действия препаратов в отношении эритропоэза

при ДПС был направлен на отмену депрессии эритроидного ростка кроветворения. В периферической крови под влиянием препаратов развивалась ретикулоцитопения.

Проведенный скрининг, направленный на выявление гематотропной активности у препаратов природного происхождения, позволил выбрать из их спектра наиболее активные - экстракты женьшеня, шлемника байкальского и кропанол. Экстракты женьшеня и шлемника байкальского обладали угнетающим, а кропанол, напротив, стимулирующим типом действия в отношении как эритро-, так и гранулоцитопоэза в условиях КС. С другой стороны, при ДПС все препараты отменяли депрессию костномозгового эритропоэза; экстракт женьшеня снижал гиперплазию гранулоцитарного ростка кроветворения, экстракт шлемника байкальского проявлял модулирующий эффект в отношении гранулоцитопоэза, кропанол оказывал неоднозначное влияние на состояние костномозгового гранулоцитопоэза.

Дальнейшие эксперименты были направлены на вскрытие механизмов регуляторного влияния препаратов природного происхождения на гемопоэз в условиях экспериментальных неврозов. Известно, что состояние костномозгового кроветворения как в норме, так и при действии чрезвычайных раздражителей различного генеза во многом зависит от функциональной активности пула кроветворных клеток-предшественников, дающих начало зрелым специализированным клеткам крови [Горизонтов П.Д., 1983; Гольдберг Е.Д. и др. 1986, 1997, 1999; Дыгай А.М., 1992; Чертков И.Л. и др., 1984, 1998]. В связи с этим, нами было проведено изучение влияния препаратов природного происхождения на колонне- и кластерообразующую способность клеток костного мозга, а так же на процессы пролиферации и дифференцировки кроветворных клеток-предшественников гемопоэза при ЭН.

Введение мышам препаратов природного происхождения при КС приводило к изменению состояния пула кроветворных клеток-предшественников. Экстракт женьшеня стимулировал рост числа КОЕ-ГМ (1,2,4,7-е сутки), КлОЕ-ГМ (4,6,7-е сутки), КОЕ-Э (1,4,5-е сутки) и КлОЕ-Э (1,4,5,7-е сутки). Экстракт шлемника байкальского приводил к снижению выхода КОЕ-ГМ (3-й сутки) и КлОЕ-ГМ (3,4-е сутки). Экстракт уменьшал выход эритроидных прекурсоров (4,7-е сутки). Кропанол стимулировал рост гранулоцито-макрофагальных прекурсоров (1,2,7-е сутки). Первоначальное увеличение содержания КОЕ-Э (1-е сутки) сменялось падением их числа (2,6,7-е сутки). Препарат приводил к волнообразному изменению содержания числа КлОЕ-Э: способствовал их росту (1,5-е сутки), но снижал их количество на 2,6-е сутки опыта.

Экстракт женьшеня увеличивал темп деления гранулоцито-макрофагальных прекурсоров: КОЕ-ГМ (2,4,7-е сутки) и КлОЕ-ГМ (2,4,7-е сутки). В тоже время экстракт приводил к торможению процессов пролиферации КОЕ-Э в ранние сроки исследования (1,2-е сутки). На более поздние сроки опыта (4,5-е сутки) под влиянием препарата отмечалось увеличение доли КОЕ-Э, находящихся в S-фазе митоза. Препарат приводил к продолжительному снижению темпов деления КлОЕ-Э (1-3,5-е сутки). Однако 4,6-е сутки наблюдения характеризовались усилением процессов пролиферации КлОЕ-Э. Экстракт женьшеня снижал скорость дифференцировки гранулоцито-макрофагальных прекурсоров (2,4-е сутки), однако, на 5-7-е сутки опыта, напротив, приводил к её росту. В тоже время на 5-7-е сутки эксперимента экстракт способствовал возрастанию индекса созревания эритроидных прекурсоров.

Введение животным экстракта шлемника байкальского при КС снижало высокий уровень пролиферативной активности КОЕ-ГМ (3,6-е сутки), однако на 4,7-е сутки исследования, напротив, приводило к его увеличению. Скорость деления КлОЕ-

ГМ под влиянием препарата возрастала (1,7-е сутки). В тоже время экстракт приводил к падению темпов пролиферации эритроидных прекурсоров: КОЕ-Э (1,2,5-е сутки) и КлОЕ-Э (1-4-е сутки). Экстракт увеличивал интенсивность созревания гранулоцито-макрофагальных (6-7-е сутки) и эритроидных (6-е сутки) прекурсоров.

Курсовое введение кропанола при КС приводило к уменьшению скорости пролиферации КОЕ-ГМ (1,3,6-е сутки) и КлОЕ-ГМ (3,4-е сутки). Под действием кропанола на 2-е сутки опыта отмечалось падение, а на 5-е сут, напротив, увеличение скорости деления КОЕ-Э. Характер влияния препарата на процессы пролиферации КлОЕ-Э был более выраженный: наблюдалось угнетение пролиферативной активности (1,2,4-е сутки), затем её рост (5,7-е сутки). Кропанол стимулировал темпы созревания гранулоцито-макрофагальных и эритроидных прекурсоров (6-7-е сутки).

При экспериментальных невротических воздействиях одним из механизмов регуляторного действия препаратов природного происхождения на систему крови является их способность изменять функциональную активность пула коммитированных клеток-предшественников гемопоэза. Для углубленного анализа полученных при этом данных использовалась оценка интегральных показателей динамики изучаемых процессов.

Интегральный показатель (ИП), характеризующий изменение показателей системы крови в определенный интервал времени (1-3-и сутки, 4-7-е сутки), вычисляли по формуле [Новицкий В.В. и др., 1990; Гольдберг Е.Д. и др., 1997]:

$$\text{ИП} = \frac{\sum_{i=1}^n \text{Mij}}{n \times \text{Mj}(0)} \times 100 \%,$$

где n — количество сроков измерения; Mij — значение j -го показателя в i -й срок измерения; $\text{Mj}(0)$ — исходное значение. Численно величина ИП равна нормированному усредненному значению показателя для выбранного периода наблюдения. Исходная величина показателя принимается за 100 %. Общее ингибирующее действие препаратов характеризуется величинами показателя менее 100 %; стимулирующее влияние определяется при величинах более 100 %. Кроме того, информативным было вычисление разности интегральных показателей ($\text{РИП} = \text{ИП}_{\text{препарат}} - \text{ИП}_{\text{физ р-р}}$). При этом если РИП носит отрицательное значение, то препарат обладает угнетающим типом действия, стимулирующее влияние препарата характеризуется положительным значением РИП.

Угнетающий эффект экстракта женьшеня на состояние костномозгового эритропоэза в ранний период исследования (1-3-и сутки) в условиях КС был связан с подавлением препаратом пролиферативной активности эритроидных клеток-предшественников ($\text{РИП}_{\text{КОЕ-Э}}^{1-3} = -254 \%$; $\text{РИП}_{\text{КлОЕ-Э}}^{1-3} = -121 \%$). В поздний период исследования (4-7-е сутки) экстракт женьшеня приводил к одновременной стимуляции процессов пролиферации и дифференцировки эритроидных прекурсоров ($\text{РИП}_{\text{КОЕ-Э}}^{4-7} = 722 \%$; $\text{РИП}_{\text{КлОЕ-Э}}^{4-7} = 639 \%$; $\text{РИП}_{\text{ИДР}}^{4-7} = 52 \%$), с одновременным нарастанием в костномозговой ткани числа коммитированных клеток-предшественников эритропоэза ($\text{РИП}_{\text{КОЕ-Э}}^{4-7} = 133 \%$; $\text{РИП}_{\text{КлОЕ-Э}}^{4-7} = 333 \%$). В то же время снижение уровня гиперплазии гранулоцитарного ростка кроветворения экстрактом женьшеня на 1-3-и сутки опыта достигалось путем десинхронизации процессов пролиферации и дифференцировки гранулоцито-макрофагальных прекурсоров ($\text{РИП}_{\text{КОЕ-ГМ}}^{1-3} = 468 \%$; $\text{РИП}_{\text{КлОЕ-ГМ}}^{1-3} = 68 \%$; $\text{РИП}_{\text{ИДР}}^{1-3} = -59 \%$), при этом отмечалось увеличение выхода гранулоцито-

макрофагальных предшественников в костный мозг (РИП_{КОЕ-ГМ}¹⁻³=144 %; РИП_{КЛОЕ-ГМ}¹⁻³=133 %). На 4-7-е сутки исследования механизм действия экстракта женьшеня был связан со стимуляцией пролиферации и дифференцировки гранулоцито-макрофагальных прекурсоров (РИП_{СКОЕ-ГМ}⁴⁻⁷=550 %; РИП_{СКОЕ-ГМ}⁴⁻⁷=455 %; РИП_{ИДР}⁴⁻⁷=135 %), с одновременным ростом числа КОЕ-ГМ и КЛОЕ-ГМ в костном мозге (РИП_{КОЕ-ГМ}⁴⁻⁷=83 %; РИП_{КЛОЕ-ГМ}⁴⁻⁷=375 %).

Угнетающее действие экстракта шлемника байкальского на эритропоэз, стимулированный в условиях КС, в ранний период исследования заключалось в снижении препаратом темпов пролиферации и дифференцировки эритроидных предшественников (РИП_{СКОЕ-Э}¹⁻³=202 %; РИП_{СКОЕ-Э}¹⁻³=138 %; РИП_{ИДР}¹⁻³=18 %). Однако на этом фоне активировался выход эритроидных прекурсоров в костномозговую ткань (РИП_{КОЕ-Э}¹⁻³=100 %; РИП_{КЛОЕ-Э}¹⁻³=316 %). На 4-7-е сутки опыта снижение гиперплазии эритроидного ростка кроветворения экстрактом шлемника байкальского было связано с угнетением пролиферативной активности КОЕ-Э (РИП_{СКОЕ-Э}⁴⁻⁷=16 %) и снижением выхода эритроидных предшественников в костный мозг (РИП_{КОЕ-Э}⁴⁻⁷=467 %; РИП_{КЛОЕ-Э}⁴⁻⁷=66 %). Следует отметить, что в данный период регистрировалась стимуляция темпов пролиферации КЛОЕ-Э и интенсивности дифференцировки эритроидных прекурсоров (РИП_{СКОЕ-Э}⁴⁻⁷=91 %; РИП_{ИДР}⁴⁻⁷=14 %). Уменьшение гиперплазии гранулоцитарного ростка кроветворения экстрактом шлемника байкальского в условиях КС на 1-3-и сутки опыта было связано с угнетением пролиферативной активности КОЕ-ГМ (РИП_{СКОЕ-ГМ}⁴⁻⁷=483 %) и снижением содержания гранулоцито-макрофагальных прекурсоров (РИП_{КОЕ-ГМ}⁴⁻⁷=89 %; РИП_{КЛОЕ-ГМ}⁴⁻⁷=17 %). Однако, при этом наблюдалась повышение темпов пролиферации КЛОЕ-ГМ (РИП_{СКОЕ-ГМ}⁴⁻⁷=254 %) и интенсивности дифференцировки гранулоцито-макрофагальных предшественников (РИП_{ИДР}⁴⁻⁷=53 %). В поздний период исследования действие экстракта шлемника байкальского было связано с падением темпов дифференцировки гранулоцито-макрофагальных предшественников (РИП_{ИДР}⁴⁻⁷=34 %). Однако регистрировалось возрастание пролиферативной активности гранулоцито-макрофагальных прекурсоров (РИП_{СКОЕ-ГМ}⁴⁻⁷=129 %; РИП_{СКОЕ-ГМ}⁴⁻⁷=450 %) и их содержания в костном мозге (РИП_{КОЕ-ГМ}⁴⁻⁷=100 %; РИП_{КЛОЕ-ГМ}⁴⁻⁷=225 %).

Регулирующее влияние кропанола на эритропоэз при КС в ранний период наблюдения заключалось в угнетении процессов пролиферации и дифференцировки эритроидных прекурсоров (РИП_{СКОЕ-Э}¹⁻³=238 %; РИП_{СКОЕ-Э}¹⁻³=126 %; РИП_{ИДР}¹⁻³=14 %), а так же снижении содержания эритроидных предшественников (РИП_{КОЕ-Э}¹⁻³=144 %; РИП_{КЛОЕ-Э}¹⁻³=467 %). На 4-7-е сутки стимуляция эритропоэза кропанолом была обусловлена ростом темпов пролиферации и дифференцировки эритроидных клеток-предшественников (РИП_{СКОЕ-Э}⁴⁻⁷=316 %; РИП_{СКОЕ-Э}⁴⁻⁷=246 %; РИП_{ИДР}⁴⁻⁷=34 %). В тоже время стимулирующее влияние кропанола в отношении гранулоцитопоэза в условиях КС было связано с ростом числа гранулоцито-макрофагальных прекурсоров (РИП_{КОЕ-ГМ}¹⁻³=55 %; РИП_{КЛОЕ-ГМ}¹⁻³=233 %; РИП_{КЛОЕ-ГМ}⁴⁻⁷=25 %).

Таким образом, угнетающее действие экстракта женьшеня на эритропоэз в ранний период наблюдения было связано с падением пролиферативной активности эритроидных клеток-предшественников, а экстракта шлемника байкальского с угнетением не только пролиферации, но и дифференцировки эритроидных прекурсоров; в поздний период наблюдения эффект в отношении эритроидного ростка кроветворения при введении экстракта шлемника байкальского достигался снижением темпов пролиферации лишь КОЕ-Э и угнетением выхода эритроидных предшественников в костно-

мозговую ткань. Стимуляция эритропоэза кропанолом (4-7-е сутки) осуществлялась за счет роста темпов пролиферации и дифференцировки эритроидных прекурсоров. Снижение гиперплазии гранулоцитарного роста кроветворения на 1-3-и сутки опыта экстрактом женьшеня было опосредовано десинхронизацией процессов пролиферации и дифференцировки коммитированных клеток-предшественников гранулоцитопоэза, а экстрактом шлемника байкальского было связано с угнетением пролиферативной активности КОЕ-ГМ и уменьшением выхода в костный мозг гранулоцитомакрофагальных предшественников; на 4-7-е сутки наблюдения эффект шлемника байкальского был опосредован угнетением дифференцировочной активности коммитированных клеток-предшественников гранулоцитопоэза (1-7-е сутки) кропанолом осуществлялась за счет увеличения содержания гранулоцитомакрофагальных предшественников.

Исследование влияния препаратов природного происхождения на состояние пула коммитированных клеток-предшественников гемопоэза в условиях депривации парадоксального сна выявило ряд закономерностей. Введение мышам экстракта женьшеня стимулировало выход кроветворных прекурсоров: КОЕ-ГМ (2-е сутки); КлОЕ-ГМ (1-2-е сутки); КОЕ-Э (4-6-е сутки); КлОЕ-Э (1,4-6-е сутки). Экстракт шлемника байкальского увеличивал содержание кроветворных клеток-предшественников: КОЕ-ГМ (2,4-е сутки); КлОЕ-ГМ (2,4,6-е сутки); КОЕ-Э (4,5,6-е сутки) и КлОЕ-Э (1,4-6-е сутки). Препарат снижал выход КОЕ-ГМ (2-е сутки) и КлОЕ-ГМ (2,4-е сутки). Однако под влиянием кропанолола наблюдалось возрастание числа КОЕ-Э (5-7-е сутки) и КлОЕ-Э (1,4-7-е сутки).

Экстракт женьшеня при ДПС приводил к уменьшению содержания кластерообразующих единиц как гранулоцитопоэза, так и эритропоэза (1-е сутки), находящихся в S-фазе митоза. Экстракт стимулировал темпы пролиферации гранулоцитомакрофагальных прекурсоров (2-е сутки), а так же КОЕ-Э (3-6-е сутки) и КлОЕ-Э (4-7-е сутки). Экстракт женьшеня повышал интенсивность созревания гранулоцитомакрофагальных прекурсоров (1,6,7-е сутки). Препарат уменьшал скорость дифференцировки эритроидных предшественников на 2-е сутки, но в дальнейшем приводил к её росту (5,7-е сутки).

Применение экстракта шлемника байкальского при ДПС стимулировало пролиферативную активность КОЕ-ГМ (2,3,4,6-е сутки) и КлОЕ-ГМ (2,4,6-е сутки), а так же эритроидных клеток-предшественников (4-7-е сутки). Под влиянием экстракта было зафиксировано снижение пролиферативной активности КлОЕ-Э (1-е сутки) и КлОЕ-ГМ (1,3,7-е сутки). Экстракт на 5-е сутки опыта резко уменьшал число кластерообразующих единиц гранулоцитопоэза, находящихся в S-фазе митоза. Препарат стимулировал интенсивность дифференцировки гранулоцитомакрофагальных (1,3,6-е сутки) и эритроидных прекурсоров (3,5,7-е сутки). Однако, под влиянием экстракта отмечалось и снижение скорости дифференцировки как гранулоцитомакрофагальных (2,5-е сутки), так и эритроидных предшественников (2-е сутки).

Кропанол при ДПС увеличивал пролиферативную активность КОЕ-ГМ (2,4,7-е сутки), КлОЕ-ГМ (2,4,6-е сутки) и КОЕ-Э (4,6,7-е сутки). Кропанол стимулировал процессы пролиферации КлОЕ-Э (4-7-е сутки). Препарат снижал интенсивность созревания гранулоцитомакрофагальных прекурсоров на 4-5-е сутки, но стимулировал процессы дифференцировки эритроидных клеток-предшественников (1,4,5-е сутки).

С помощью анализа интегральных показателей удалось оценить степень участия каждого из препаратов природного происхождения в изменении содержания

коммитированных клеток-предшественников гемопоэза, а так же состояния их пролиферативной и дифференцировочной активности с учетом раннего (1-3-и сутки) и позднего (4-7-е сутки) периодов исследования.

При ДПС на 1-3-и сутки экстракт женьшеня отменял депрессию эритроидного роста кроветворения за счет стимуляции пролиферативной активности эритроидных прекурсоров ($\text{РИП}_{\text{СКОЕ-Э}}^{1-3}=528\%$; $\text{РИП}_{\text{СКЛОЕ-Э}}^{1-3}=40\%$) и увеличения содержания эритроидных предшественников ($\text{РИП}_{\text{КЛОЕ-Э}}^{1-3}=300\%$). На этом фоне интенсивность дифференцировки эритроидных прекурсоров была снижена ($\text{РИП}_{\text{ИДКОЕ-Э}}^{1-3}=-100\%$). На 4-7-е сутки экстракт активировал процессы пролиферации и дифференцировки эритроидных прекурсоров ($\text{РИП}_{\text{СКОЕ-Э}}^{4-7}=1395\%$; $\text{РИП}_{\text{СКЛОЕ-Э}}^{4-7}=35\%$; $\text{РИП}_{\text{ИДКОЕ-Э}}^{4-7}=78\%$), а так же их выход в костный мозг ($\text{РИП}_{\text{КМОЕ-Э}}^{4-7}=600\%$; $\text{РИП}_{\text{КЛОЕ-Э}}^{4-7}=1313\%$). В тоже время уменьшение экстрактом женьшеня гиперплазии гранулоцитарного роста кроветворения на 1-3-и сутки было опосредовано угнетающим влиянием на пролиферативную активность КЛОЕ-ГМ ($\text{РИП}_{\text{СКЛОЕ-ГМ}}^{1-3}=79\%$). При этом наблюдался рост как темпов пролиферации КОЕ-ГМ ($\text{РИП}_{\text{СКОЕ-ГМ}}^{1-3}=241\%$), так и интенсивности дифференцировки гранулоцито-макрофагальных прекурсоров ($\text{РИП}_{\text{ИДКОЕ-ГМ}}^{1-3}=38\%$), а так же их содержания ($\text{РИП}_{\text{ККОЕ-ГМ}}^{1-3}=498\%$; $\text{РИП}_{\text{КЛОЕ-ГМ}}^{1-3}=1330\%$). На 4-7-е сутки экстракт женьшеня способствовал разобщению синхронного протекания процессов пролиферации и дифференцировки гранулоцито-макрофагальных прекурсоров ($\text{РИП}_{\text{СКОЕ-ГМ}}^{4-7}=197\%$; $\text{РИП}_{\text{СКЛОЕ-ГМ}}^{4-7}=41\%$; $\text{РИП}_{\text{ИДКОЕ-ГМ}}^{4-7}=29\%$).

Отмена депрессии костномозгового эритропоэза экстрактом шлемника байкальского при ДПС на 1-3-и сутки была связана с ростом темпов пролиферации КОЕ-Э ($\text{РИП}_{\text{СКОЕ-Э}}^{1-3}=328\%$) и ускоренным выходом КЛОЕ-Э в костномозговую ткань ($\text{РИП}_{\text{КМОЕ-Э}}^{1-3}=434\%$). Следует отметить, что на этом фоне отмечалось незначительное снижение пролиферативной активности КЛОЕ-Э ($\text{РИП}_{\text{СКОЕ-Э}}^{1-3}=8\%$), интенсивности дифференцировки эритроидных предшественников ($\text{РИП}_{\text{ИДКОЕ-Э}}^{1-2}=-77\%$), а так же содержания КОЕ-Э ($\text{РИП}_{\text{ККОЕ-Э}}^{1-3}=-66\%$). На 4-7-е сутки препарат стимулировал пролиферацию и дифференцировку эритроидных клеток-предшественников ($\text{РИП}_{\text{СКОЕ-Э}}^{4-7}=1352\%$; $\text{РИП}_{\text{СКЛОЕ-Э}}^{4-7}=740\%$; $\text{РИП}_{\text{ИДКОЕ-Э}}^{4-7}=56\%$) и их выход в костный мозг ($\text{РИП}_{\text{КМОЕ-Э}}^{4-7}=525\%$; $\text{РИП}_{\text{КЛОЕ-Э}}^{4-7}=1050\%$). В тоже время нормализация состояния гранулоцитарного роста кроветворения экстрактом шлемника байкальского при ДПС достигалась путем снижения интенсивности дифференцировки коммитированных клеток-предшественников грануломоноцитопоэза ($\text{РИП}_{\text{ИДКОЕ-ГМ}}^{4-7}=53\%$).

В основе стимулирующего эффекта кропанола в отношении эритропоэза при ДПС на 1-3-и сутки находилось увеличение пролиферативной активности КЛОЕ-Э ($\text{РИП}_{\text{СКОЕ-Э}}^{1-3}=3\%$) и содержания эритроидных предшественников ($\text{РИП}_{\text{ККОЕ-Э}}^{1-3}=67\%$; $\text{РИП}_{\text{КМОЕ-Э}}^{1-3}=550\%$). При этом регистрировалось снижение пролиферативной активности КОЕ-Э ($\text{РИП}_{\text{СКОЕ-Э}}^{1-3}=107\%$) и интенсивности их дифференцировки ($\text{РИП}_{\text{ИДКОЕ-Э}}^{1-3}=-84\%$). На 4-7-е сутки препарат повышал пролиферативную активность и скорость дифференцировки коммитированных клеток-предшественников эритропоэза ($\text{РИП}_{\text{СКОЕ-Э}}^{4-7}=913\%$; $\text{РИП}_{\text{СКЛОЕ-Э}}^{4-7}=516\%$; $\text{РИП}_{\text{ИДКОЕ-Э}}^{4-7}=66\%$) и их выход в костномозговую ткань ($\text{РИП}_{\text{КМОЕ-Э}}^{4-7}=417\%$; $\text{РИП}_{\text{КЛОЕ-Э}}^{4-7}=950\%$). В тоже время в основе регулирующего действия кропанола в отношении гранулоцитарного роста кроветворения при ДПС на 1-3-и сутки опыта лежало нарушение препаратом синхронного протекания процессов пролиферации и дифференцировки гранулоцито-макрофагальных прекурсоров ($\text{РИП}_{\text{СКОЕ-ГМ}}^{1-3}=-629\%$; $\text{РИП}_{\text{СКЛОЕ-ГМ}}^{1-3}=-7\%$; $\text{РИП}_{\text{ИДКОЕ-ГМ}}^{1-3}=41\%$). Однако, при этом отмечалось увеличение пула гранулоцито-

макрофагальных прекурсоров ($\text{РИП}_{\text{КЮЕ-ГМ}}^{1-3}=59\%$; $\text{РИП}_{\text{КЮЕ-ГМ}}^{1-3}=447\%$). На 4-7-е сутки действие кропанола было направлено на разобщение процессов деления и созревания, однако в противоположность раннему периоду исследования, отмечались стимуляция темпов пролиферации ($\text{РИП}_{\text{СКЮЕ-ГМ}}^{4-7}=638\%$; $\text{РИП}_{\text{СКЮЕ-ГМ}}^{4-7}=11\%$) и угнетение темпов дифференцировки КЮЕ-ГМ ($\text{РИП}_{\text{КЮЕ-ГМ}}^{4-7}=85\%$). Содержание КЮЕ-ГМ при этом было снижено ($\text{РИП}_{\text{КЮЕ-ГМ}}^{4-7}=112\%$).

Приведенные данные позволяют сделать заключение о том, что препараты природного происхождения на ранние сроки исследования при ДПС стимулировали эритроидный росток кроветворения за счет возрастания темпов пролиферации эритроидных прекурсоров и роста их представительства в костном мозге; в поздний период наблюдения эффект достигался путем стимуляции процессов пролиферации и дифференцировки эритроидных предшественников и их ускоренным выходом в костномозговую ткань. Снижение экстрактом женьшеня гиперплазии гранулоцитарного ростка кроветворения на 1-3-и сутки несет в своей основе угнетение пролиферативной активности гранулоцито-макрофагальных прекурсоров, а на 4-7-е сутки - разобщение процессов пролиферации и дифференцировки, что приводило к снижению представительства гранулоцито-макрофагальных предшественников в костном мозге. Нормализующее влияние экстракта шлемника байкальского на гранулоцитопоз объясняется уменьшением интенсивности дифференцировки коммитированных клеток-предшественников гранулоцитопоза. Неоднозначное влияние кропанола на состояние гранулоцитарного ростка кроветворения связано с нарушением синхронного протекания процессов пролиферации и дифференцировки гранулоцито-макрофагальных прекурсоров.

Доказано, что изменение состояния пула коммитированных клеток-предшественников гемопоэза при действии на организм чрезвычайных факторов различной природы зависит от функционального состояния гемопоэзіндуцирующего микроокружения [Гольдберг Е.Д. и др., 1987, 1991, 1992, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002; Дыгай Л.М. и др., 1988, 1989, 1997; Жданов В.В. и др., 2001]. Известна способность пантогематогена, глицирама, экстрактов элеутерококка, шлемника байкальского в условиях цитостатической миелосупрессии оказывать свое регуляторное действие на гемопоэз через изменение связывающей способности между адгезирующими элементами ГИМ и кроветворными прекурсорами, а так же структурно-функциональной организации костного мозга [Гольдберг Е.Д. и др., 1971, 1994; Дыгай А.М., 1990, 2000; Любавина П.А., 1996; Гурьянцева Л.А., 2000, 2001; Хричкова Т.Ю., 2002]. В связи с этим, следующий этап нашей работы был посвящен изучению состояния структурно-функциональной организации костного мозга мышей линии СВА/СаЛас и связывающей способности прилипающих миелокариоцитов в отношении кроветворных клеток-предшественников эритро- и гранулоцитопоза в условиях экспериментальных невротических воздействий на фоне введения препаратов природного происхождения.

Экстракт женьшеня в условиях КС не оказывал влияния на содержание ГО в костном мозге на ранние сроки исследования. Однако, к 4-м суткам препарат снижал, а на 6-е сутки, напротив, повышал общее количество ГО за счет уменьшения (4-е сутки) либо увеличения (6-е сутки) числа как макрофагопозитивных, так и макрофагнегативных ассоциаций. Экстракт женьшеня приводил к возрастанию числа эритроидных ГО (4,6-е сутки). При этом влияние данного экстракта на содержание гранулоцитарных ГО неоднозначное: препарат приводил к однократному снижению (4-е сутки), а затем к повышению (6-е сутки) их количества. В тоже время число смешанных ас-

социаций под влиянием препарата уменьшалось (1,4,5,7-е сутки). Экстракт женьшеня приводил к повышению связывающей способности прилипающих миелокариоцитов в отношении КОЕ-ГМ (1-е сутки), но резко ее снижал на 2,4-е сутки. Под влиянием экстракта количество интактных КОЕ-Э, связываемых адгезирующими миелокариоцитами возрастало на 2,5-е сутки, но достоверно падало на 3,4,6-е сутки.

Введение животным экстракта шлемника байкальского при КС снижало содержание общего количества ГО (3,5,7-е сутки). Падение общего количества ГО под влиянием экстракта было связано с уменьшением числа макрофагпозитивных гемопозитических островков (3,5,7-е сутки). Экстракт шлемника байкальского снижал количество всех типов ГО: эритроидных (2,5,7-е сутки), гранулоцитарных (3,4,7-е сутки), смешанных (2,3,5,7-е сутки). Экстракт увеличивал число эритроидных (4-е сутки) и гранулоцитарных ассоциаций (1,2,6-е сутки). Использование экстракта шлемника байкальского повышало связывающую способность адгезирующих клеток костного мозга в отношении КОЕ-ГМ (1,2-е сутки). Количество интактных КОЕ-Э, связываемых адгезирующими элементами костного мозга, превышало уровень в конфликт-контроле (2-е сутки), но было снижено на 4-е сутки.

Кропанол при КС приводил к возрастанию общего количества гемопозитических островков (1-е сутки), однако, в поздний период наблюдения (4,5-е сутки) отмечалось снижение их числа. Препарат увеличивал содержание как макрофагпозитивных (2-е сутки), так и макрофагнегативных (1-е сутки) ГО. В тоже время под влиянием кропанола наблюдалось падение содержания макрофагпозитивных (4,5,7-е сутки) и макрофагнегативных ассоциаций (2,5-е сутки). Кропанол стимулировал образование эритроидных (1-2-е сутки) и гранулоцитарных (1,6-е сутки) ГО. В более поздний период исследования препарат, напротив, уменьшал число всех типов ГО: эритроидных (5,7-е сутки), гранулоцитарных (4-5-е сутки), эритро-гранулоцитарных ГО (4,5,7-е сутки). Использование кропанола приводило к росту количества интактных КОЕ-ГМ, связываемых прилипающими элементами костного мозга (1,3-и сутки). Однако на 2,4-е сутки исследования регистрировалось резкое падение данного показателя. Кроме того, на 2,7-е сутки опыта способность адгезирующих клеток костного мозга мышей, получавших кропанол, связывать КОЕ-Э возрастала.

Введение животным экстракта женьшеня при ДПС стимулировало накопление общего количества ГО (2-3-и сутки). Препарат приводил к увеличению содержания как макрофагпозитивных (2,4,6-е сутки), так и макрофагнегативных ГО (2,3-и сутки). Однако под влиянием препарата наблюдалось снижение числа макрофагнегативных ГО (4,7-е сутки). Экстракт женьшеня приводил к возрастанию количества всех типов ГО: эритроидных (1,2,6-е сутки); гранулоцитарных (3-й сутки); эритро-гранулоцитарных (2,6-е сутки). В более поздний период наблюдения экстракт снижал содержание эритроидных (7-е сутки) и гранулоцитарных (4,7-е сутки) ГО. Экстракт женьшеня повышал связывающую способность прилипающих элементов костного мозга в отношении КОЕ-ГМ (2,3,7-е сутки) и в отношении КОЕ-Э (6-е сутки). Под влиянием препарата уменьшалось число интактных КОЕ-ГМ (5-е сутки) и КОЕ-Э (1-3,5,7-е сутки), связываемых прилипающими элементами костного мозга.

Экстракт шлемника байкальского при ДПС повышал (2-е сутки), а на 7-е сутки, напротив, приводил к падению общего количества ГО. Экстракт способствовал снижению содержания макрофагпозитивных ГО (3,7-е сутки). При этом динамика содержания макрофагнегативных ГО носила волнообразный характер: первоначальный подъем (1,3-и сутки) сменялся падением их числа (4,7-е сутки). Экстракт шлемника

байкальского уменьшат содержание гранулоцитарных ГО (4,7-е сутки). Экстракт стимулировал образование эритроидных островков (1,2,3,5-е сутки). Использование экстракта шлемника байкальского приводило к неоднозначному изменению связывающей способности прилипающих элементов костного мозга в отношении КОЕ-ГМ: увеличивало на 3,7-е сутки, но уменьшало на 5-6-е сутки. В тоже время экстракт снижал количество КОЕ-Э, связанных адгезирующими клетками (1-3,5-7-е сутки).

Курсовое введение животным кропанола в условиях ДПС приводило к снижению количества макрофагопозитивных ГО (2,3,7-е сутки). Кропанол стимулировал образование макрофагнегативных ГО (2,5-е сутки). Кропанол вызывал повышение числа эритроидных (1,4,5-е сутки) и смешанных ГО (6-е сутки). Под действием кропанола на 7-е сутки опыта отмечалось уменьшение количества как эритроидных, так и гранулоцитарных ГО. Кропанол на 1,3-и сутки увеличивал связывающую способность прилипающих клеток в отношении КОЕ-ГМ, однако, на 4-6-е сутки регистрировалось её снижение. Препарат уменьшал количество интактных КОЕ-Э, связываемых адгезирующими миелокариоцитами на протяжении всего периода наблюдения.

Одним из механизмов контроля клеточными элементами ГИМ за процессами пролиферации и дифференцировки кроветворных прекурсоров является продукция ими широкого спектра короткодистантных гуморальных факторов [Гольдберг Е.Д. и др., 1988, 1992, 1996, 1997, 1999, 2001; Дыгай А.М. и др., 1992, 1997, 1998, 2002; Чертков И.Л., Дризе Н.И., 1998; Metcalf D., 1989]. Известна способность экстракта шлемника байкальского, кропанола изменять уровень гуморальных регуляторов гемопоэза, продуцируемых клеточными элементами ГИМ в условиях цитостатической миелосупрессии [Гольдберг Е.Д. и др., 1994; Гурьянцева Л.А., 2001; Хричкова Т.Ю., 2002]. В связи с этим нами была проведена оценка влияния препаратов природного происхождения на продукцию клеточными элементами ГИМ гуморальных факторов, регулирующих как эритро-, так и гранулоцитопоэз, при экспериментальных неврозах.

Препараты в условиях КС по действию на уровень эритропоэтической активности кондиционных сред от прилипающей фракции миелокариоцитов разделились следующим образом: экстракт женьшеня стимулировал рост уровня ЭПА (1,3-и сутки); экстракт шлемника байкальского (2-5-е сутки) и кропанол (2,5-е сутки), напротив, снижали его. В тоже время все исследуемые препараты приводили к падению уровня ЭПА от неадгезирующей фракции миелокариоцитов: экстракт женьшеня (1-3-и сутки); экстракт шлемника байкальского (1-3-и сутки); кропанол (3-й сутки). Следует отметить, что экстракт шлемника байкальского на 5,6-е сутки и кропанол на 6-е сутки стимулировали продукцию ЭПА неадгезирующими элементами костного мозга.

В условиях КС экстракт женьшеня (3-й сутки) достоверно уменьшал уровень КСА кондиционных сред от адгезирующей фракции миелокариоцитов, а на 6-е сутки, напротив, увеличивал его. Экстракт шлемника байкальского (1-5-е сутки) и кропанол (1,2,4-е сутки) приводили к падению уровня КСА от адгезирующих клеток костного мозга. Влияние препаратов на уровень колонисобразующей активности кондиционной среды от неадгезирующей фракции клеток костного мозга было неоднозначным. Однократное увеличение (2-е сутки) уровня КСА от неприлипающей фракции миелокариоцитов под влиянием экстракта женьшеня и кропанола сменялось падением показателя: для экстракта женьшеня (3,4,7-е сутки), для кропанола (3,7-е сутки). Экстракт шлемника байкальского приводил к достоверному росту уровня КСА от неадгезирующих миелокариоцитов (2,5-е сутки), но снижал его на 3,4,7-е сутки.

Все исследуемые препараты при ДПС повышали уровень ЭПА кондиционных сред от адгезирующих клеток костного мозга: экстракт женьшеня (1-4-е сутки); экстракт шлемника байкальского (1,2,4,5,7-е сутки); кропанол (1,2,4,5-е сутки). Экстракт женьшеня снижал на поздние сроки (5,7-е сутки) уровень ЭПА от адгезирующих миелокариоцитов. Экстракт женьшеня (1,2-е сутки) и кропанол (2,6-е сутки) увеличивали секрецию ЭПА неадгезирующими нуклеарами. На 4,6-е сутки растительные экстракты приводили к уменьшению уровня ЭПА от неадгезирующих миелокариоцитов.

Экстракт женьшеня при ДПС стимулировал рост уровня КСА от адгезирующей фракции миелокариоцитов (2,4-е сутки), но приводил к достоверному его падению на 5-7-е сутки. Действие экстракта шлемника байкальского было направлено па снижение уровня КСА от адгезирующих клеток костного мозга (1,2,4-7-е сутки). Кропанол не оказывал выраженного влияния на уровень КСА от адгезирующих миелокариоцитов. Экстракты женьшеня и шлемника байкальского снижали уровень КСА от неадгезирующей фракции миелокариоцитов (2,4,6-е сутки). Кропанол, напротив, приводил к стимуляции продукции КСА неадгезирующими нуклеарами (3,5,6,7-е сутки).

Нами была так же проведена оценка уровней ЭПА и КСА сыворотки крови мышей при введении им препаратов природного происхождения в условиях ЭН.

Экстракты женьшеня (1,2,5,6-е сутки) и шлемника байкальского (1,2,5-7-е сутки) приводили к достоверному снижению уровня ЭПА в сыворотке крови мышей в условиях конфликта. В тоже время кропанол приводил к росту уровня ЭПА в сыворотке крови (на протяжении всего периода исследования). Экстракты женьшеня (2,3,4-е сутки), шлемника байкальского (4-е сутки) и кропанол (3,4,7-е сутки) повышали уровень сывороточной КСА. Однако, наблюдалось и снижение уровня КСА в сыворотке крови под влиянием растительных экстрактов на 1,5,6-е сутки, и под действием кропанола на 1,2-е сутки. Экстракты женьшеня (2,4-е сутки), шлемника байкальского (2,6,7-е сутки) и кропанол (1-7-е сутки) приводили к возрастанию уровня сывороточной ЭПА в условиях ДПС. Однако, на 3-й сутки опыта под влиянием препаратов отмечалось падение уровня ЭПА. Экстракты женьшеня (1,2-е сутки) и шлемника байкальского (1,2,7-е сутки) повышали, а на более поздние сроки опыта (4-5-е и 3,4,5-е сутки, соответственно) снижали уровень КСА в сыворотке крови. Кропанол увеличивал уровень сывороточной КСА (2,3,4,6-е сутки).

Вероятно, что при экспериментальных неврозах в механизмах действия каждого из исследуемых препаратов природного происхождения существует своя специфика, заключающаяся в изменении функциональной активности того или иного звена локальной регуляции кровотока. Для косвенного подтверждения выдвинутого предположения использовалась оценка интегральных показателей и факторный анализ динамики изучаемых процессов.

При КС в основе нарушения экстрактом женьшеня пролиферации эритроидных предшественников на 1-3-и сутки опыта лежало угнетение процессов связывания адгезирующими миелокариоцитами эритроидных прекурсоров ($\text{РИП}_{\text{Сквз КОЕ-Э}}^{1-3} = 14\%$) с последующим нарушением формирования макрофагопозитивных, эритроидных и смешанных ГО ($\text{РИП}_{\text{познт ГО}}^{1-3} = 22\%$; $\text{РИП}_{\text{Эго}}^{1-3} = 30\%$; $\text{РИП}_{\text{Эго}}^{1-3} = 44\%$), а так же угнетение выработки ЭПА неадгезирующими миелокариоцитами ($\text{РИП}_{\text{ЭПАнеадг}}^{1-3} = 380\%$) и падение уровня ЭПА в сыворотке крови ($\text{РИП}_{\text{ЭПАсыв}}^{1-3} = 500\%$). В тоже время стоит отметить стимуляцию выработки ЭПА адгезирующими нуклеарами под действием экстракта женьшеня ($\text{РИП}_{\text{ЭПАадг}}^{1-3} = 166\%$). С помощью факторного анализа среди перечисленных переменных ГИМ были выделены главные факторы: выработка

клеточными элементами ГИМ короткодистантных гуморальных регуляторов эритропоэза В поздний период наблюдения (4-7-е сутки) стимуляция экстрактом женшена процессов пролиферации и дифференцировки эритроидных клеток-предшественников осуществлялась путем формирования дополнительных эритроидных ГО (РИП_{Эго}⁴⁻⁷=15 %), с одновременным усилением выработки ЭПА как от адгезирующих, так и неадгезирующих миелокариоцитов (РИП_{ЭПАадг}⁴⁻⁷=175 %; РИП_{ЭПАнеадг}⁴⁻⁷=43 %). Особо стоит отметить, что под влиянием экстракта женшена сохранялось угнетение связывающей способности адгезирующих нуклеаров в отношении эритроидных прекурсоров (РИП_{Связ Кое-Э}⁴⁻⁷=28 %), образования макрофагпозитивных и смешанных ассоциаций (РИП_{Юэнт ГО}⁴⁻⁷=28 %; РИП_{ЭГГО}⁴⁻⁷=26 %), а так же падение уровня ЭПА в сыворотке крови (РИП_{ЭПАсыв}=149 %). Оценка распределения факторов выявила, что факторами первого порядка выступали формирование эритроидных и смешанных ГО и выработка ЭПА неадгезирующей фракцией миелокариоцитов. На 1-3-и сутки опыта в основе десинхронизации протекания процессов пролиферации и дифференцировки гранулоцито-макрофагальных предшественников лежало угнетение экстрактом женшена связывающей способности адгезирующих миелокариоцитов в отношении гранулоцито-макрофагальных прекурсоров (РИП_{Связ Кое-ГМ}¹⁻³=16 %) с последующим нарушением формирования макрофагнегативных, гранулоцитарных, смешанных ассоциаций (РИП_{Негат ГО}¹⁻³=31 %; РИП_{ГГО}¹⁻³=2 %; РИП_{ЭГГО}¹⁻³=44 %) и падением уровней КСА как от неадгезирующих миелокариоцитов (РИП_{КСАнеадг}¹⁻³=14 %), так и в сыворотке крови (РИП_{КСАсыв}¹⁻³=425 %). На основании редукции переменных ГИМ можно заключить, что главным фактором здесь являлось формирование макрофагнегативных ГО. На поздние сроки исследования (4-7-е сутки) стимуляция экстрактом женшена процессов пролиферации и дифференцировки гранулоцито-макрофагальных предшественников достигалась путем формирования дополнительных макрофагнегативных и гранулоцитарных ГО с усилением продукции КСА адгезирующими нуклеарами (РИП_{Негат ГО}⁴⁻⁷=29 %; РИП_{ГГО}⁴⁻⁷=46 %; РИП_{КСАадг}⁴⁻⁷=35 %). При этом сохранялась угнетение препаратом процессов связывания между адгезирующими нуклеарами и гранулоцито-макрофагальными прекурсорами (РИП_{Связ Кое-ГМ}⁴⁻⁷=28 %), формирования смешанных ГО (РИП_{ЭГГО}⁴⁻⁷=36 %), а так же падение уровней КСА от неадгезирующей фракции миелокариоцитов и в сыворотке крови (РИП_{КСАнеадг}⁴⁻⁷=200 %; РИП_{КСАсыв}⁴⁻⁷=183 %). Факторный анализ выявил, что в механизме регуляторного действия экстракта женшена на гранулоцитопоэз все вышеперечисленные элементы ГИМ являлись факторами первого порядка

Таким образом, можно заключить, что при КС на 1-3-и сутки опыта экстракт женшена снижал гиперплазию эритроидного ростка кроветворения за счет падения пролиферативной активности эритроидных прекурсоров, обусловленной нарушением выработки короткодистантных гуморальных регуляторов эритропоэза адгезирующими и неадгезирующими клеточными элементами ГИМ. Уменьшение гиперплазии гранулоцитарного ростка кроветворения при КС на 1-3-и сутки исследования, было связано с десинхронизацией процессов пролиферации и дифференцировки гранулоцито-макрофагальных предшественников, и опосредовано, в основном, нарушением формирования макрофагнегативных ГО (Схема 1).

Экстракт шлемника байкальского при КС на 1-3-и сутки опыта оказывал ингибирующее воздействие на процессы пролиферации и дифференцировки коммитиро-

**ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ НА
ЛОКАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОНТРОЛЯ ЗА КРОВЕТВОРЕНИЕМ ПРИ
КОНФЛИКТНОЙ СИТУАЦИИ**
(ранний период наблюдения)

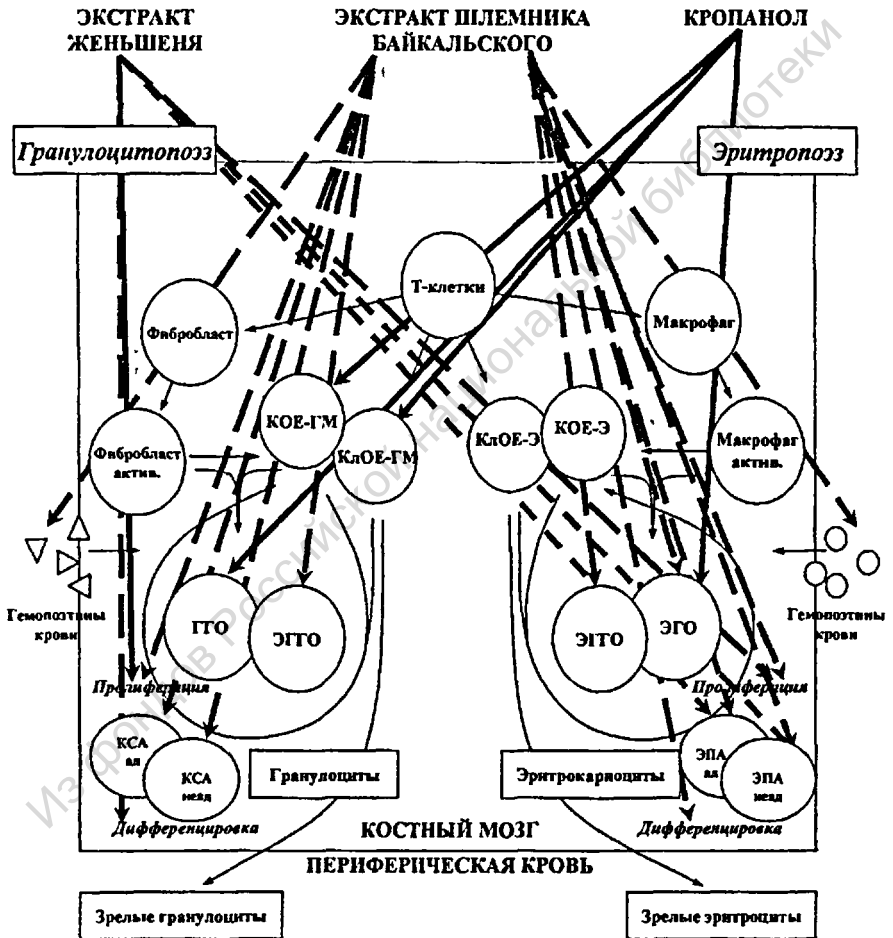


Схема 1. Сплошной толстой линией обозначено стимулирующее влияние, пунктирной линией - угнетающее действие препаратов.

ванных клеток-предшественников эритропоэза за счет нарушения формирования эритроидных и эритро-гранулоцитарных гемопоэтических островков (РИП_{ЭГО}¹⁻³=-2 %; РИП_{ЭГТО}¹⁻³=-16 %), падения выработки короткодистантных гуморальных регуляторов эритропоэза (РИП_{ЭПАадг}¹⁻³=-200 %; РИП_{ЭПАнеадг}¹⁻³=-476 %), а так же снижения уровня ЭПА в сыворотке крови (РИП_{ЭПАСыв}¹⁻³=-472 %). При этом следует отметить рост связывающей способности адгезирующих миелокариоцитов в отношении эритроидных прекурсоров (РИП_{Сваз КОЕ-Э}¹⁻³=14 %) и увеличение числа макрофагпозитивных гемопоэтических островков (РИП_{позит ГО}¹⁻³=37 %). Факторный анализ показывал, что все вышеперечисленные переменные ГИМ являлись первоочередными в механизме регуляторного действия экстракта шлемника байкальского на эритроидный рост кроветворения. В поздний период наблюдения (4-7-е сутки) снижение экстрактом шлемника байкальского пролиферативной активности КОЕ-Э и выхода эритроидных предшественников опосредовано нарушением связывания адгезирующими нуклеарами эритроидных прекурсоров (РИП_{Сваз КОЕ-Э}⁴⁻⁷=-50 %), формирования макрофагпозитивных, эритроидных и эритро-гранулоцитарных ассоциаций (РИП_{позит ГО}⁴⁻⁷=72 %; РИП_{ЭГО}⁴⁻⁷=-13 %; РИП_{ЭГТО}⁴⁻⁷=-52 %), а так же снижением уровней ЭПА от обеих фракций миелокариоцитов и в сыворотке крови (РИП_{ЭПАадг}⁴⁻⁷=-13 %; РИП_{ЭПАнеадг}⁴⁻⁷=-43 %; РИП_{ЭПАСыв}⁴⁻⁷=-115 %). При этом факторами первого порядка выступали образование макрофагпозитивных и эритроидных ГО, уровень ЭПА в сыворотке крови. В основе угнетения экстрактом шлемника байкальского пролиферативной активности КОЕ-ГМ и выхода гранулоцито-макрофагальных прекурсоров при КС на 1-3-и сутки находилось нарушение образования смешанных ГО (РИП_{ЭГТО}¹⁻³=-16 %), снижение выработки короткодистантных гуморальных регуляторов грануломоноцитопоэза адгезирующими и неадгезирующими нуклеарами (РИП_{КСАадг}¹⁻³=-257 %; РИП_{КСАнеадг}¹⁻³=-37 %), а так же падение уровня КСА в сыворотке крови (РИП_{КСАСыв}¹⁻³=-444 %). Следует отметить, что на этом фоне регистрировался рост связывающей способности адгезирующих клеток костного мозга в отношении гранулоцито-макрофагальных прекурсоров (РИП_{Сваз КОЕ-ГМ}¹⁻³=66 %), числа макрофагнегативных и гранулоцитарных ГО (РИП_{негат ГО}¹⁻³=6 %; РИП_{ГТО}¹⁻³=141 %). Все вышеперечисленное являлось факторами первого порядка. На 4-7-е сутки опыта падение интенсивности темпов дифференцировки гранулоцито-макрофагальных прекурсоров при использовании экстракта шлемника байкальского было вызвано снижением связывающей способности адгезирующих миелокариоцитов в отношении КОЕ-ГМ (РИП_{Сваз КОЕ-ГМ}⁴⁻⁷=-10 %), недостаточным образованием гранулоцитарных и эритро-гранулоцитарных ГО (РИП_{ГТО}⁴⁻⁷=-44 %; РИП_{ЭГТО}⁴⁻⁷=-52 %), а так же угнетением выработки короткодистантных гуморальных регуляторов гранулоцитопоэза адгезирующими и неадгезирующими нуклеарами (РИП_{КСАадг}⁴⁻⁷=-13 %; РИП_{КСАнеадг}⁴⁻⁷=-43 %) и снижением уровня КСА в сыворотке крови (РИП_{КСАСыв}⁴⁻⁷=-115 %). Факторный анализ показал, что в данный период исследования на первый план выступало формирование макрофагнегативных и гранулоцитарных ГО.

Таким образом, в основе снижения экстрактом шлемника байкальского процессов пролиферации и дифференцировки эритроидных предшественников при КС на 1-3-и сутки лежало нарушение формирования эритроидных и эритро-гранулоцитарных ГО и угнетение продукции короткодистантных гуморальных регуляторов эритропоэза от адгезирующих и неадгезирующих миелокариоцитов, падение уровня сывороточной ЭПА. На 4-7-е сутки угнетающее действие экстракта шлемника байкальского на эритропоэз основывалось на нарушении формирования макрофагпозитивных и эрит-

роидных ГО, а так же падении уровня ЭПА в сыворотке крови. В основе снижения экстрактом шлемника байкальского пролиферативной активности КОЕ-ГМ при КС на 1-3-и сутки лежало нарушение образования смешанных ГО, уменьшение уровней КСЛ как от адгезирующих и неадгезирующих миелокариоцитов, так и в сыворотке крови. На 4-7-е сутки угнетение гранулоцитопоза, связанное с падением интенсивности дифференцировки гранулоцито-макрофагальных предшественников, объяснялось недостаточным формированием гранулоцитарных ГО (Схема 1,2).

В основе стимулирующего действия кропанолол на эритропоз при КС на 1-3-и сутки лежало возрастание способности адгезирующих миелокариоцитов связывать эритроидные предшественники ($\text{РИП}_{\text{СМВ}} \text{КОЕ-Э}^{1-3} = 42\%$), с последующим усилением формирования дополнительных очагов эритропоза ($\text{РИП}_{\text{ПОЭТ}} \text{ГО}^{1-3} = 60\%$; $\text{РИП}_{\text{ЭГО}}^{1-3} = 69\%$). Следует отметить снижение уровня ЭПЛ от адгезирующих и неадгезирующих нуклеаров и в сыворотке крови ($\text{РИП}_{\text{ЭПААДГ.}}^{1-3} = 200\%$; $\text{РИП}_{\text{ЭПАНЕАДГ.}}^{1-3} = 95\%$; $\text{РИП}_{\text{ЭПАСМВ}}^{1-3} = 287\%$). Все перечисленные факторы являлись факторами первого порядка в реализации регуляторного действия кропанолол. На 4-7-е сутки стимуляция кропанололом процессов пролиферации и дифференцировки коммитированных клеток-предшественников эритропоза достигалась увеличением продукции короткодистантных гуморальных регуляторов эритропоза адгезирующими и неадгезирующими миелокариоцитами ($\text{РИП}_{\text{ЭПААДГ.}}^{4-7} = 13\%$; $\text{РИП}_{\text{ЭПАНЕАДГ.}}^{4-7} = 142\%$) и ростом ЭПЛ в сыворотке крови ($\text{РИП}_{\text{ЭПАСМВ}}^{4-7} = 401\%$). Факторный анализ показал, что на первый план выходили гуморальные регуляторы эритропоза, кроме того в дополнение к ним выступало образование макрофагпозитивных, эритроидных и смешанных ГО. На 1-3-и сутки кропанолол стимулировал выход гранулоцито-макрофагальных прекурсоров за счет увеличения связывающей способности адгезирующих нуклеаров в отношении гранулоцито-макрофагальных прекурсоров ($\text{РИП}_{\text{СМВ}} \text{КОЕ-ГМ}^{1-3} = 66\%$) с последующим формированием дополнительных очагов гранулоцитопоза ($\text{РИП}_{\text{ПОЭТ}} \text{ГО}^{1-3} = 25\%$; $\text{РИП}_{\text{ГТО}}^{1-3} = 65\%$). Следует отметить снижение препаратом уровней КСЛ от обеих фракций миелокариоцитов ($\text{РИП}_{\text{КСАДГ.}}^{1-3} = 185\%$; $\text{РИП}_{\text{КСАНЕАДГ.}}^{1-3} = 88\%$) и в сыворотке крови ($\text{РИП}_{\text{КСАСМВ}}^{1-3} = 541\%$). Факторный анализ ставил на первое место формирование гранулоцитарных и смешанных ГО. На 4-7-е сутки возрастание процессов пролиферации и дифференцировки коммитированных клеток-предшественников гранулоцитопоза под влиянием кропанолола осуществлялось за счет роста уровня КСЛ в сыворотке крови ($\text{РИП}_{\text{КСАСМВ}}^{4-7} = 93\%$). При этом факторный анализ на первый план выдвигал образование гранулоцитарных и эритро-гранулоцитарных ГО.

Таким образом, механизм стимулирующего действия кропанолола на эритропоз при КС на 1-3-и сутки был связан с формированием дополнительных макрофагпозитивных и эритроидных ГО. На 4-7-е сутки в основе стимуляции препаратом пролиферативной и дифференцировочной активностей коммитированных клеток-предшественников эритропоза лежало повышение секреции ЭПА адгезирующими и неадгезирующими нуклеарами, а так же рост уровня сывороточной ЭПА. Стимуляция кропанололом гранулоцитопоза на 1-3 сутки, связанная с повышением выхода гранулоцито-макрофагальных прекурсоров, объяснялась формированием дополнительных гранулоцитарных ГО; па 4-7-е сутки опыта в основе изменения препаратом процессов пролиферации и дифференцировки гранулоцито-макрофагальных предшественников лежало увеличение уровня КСА в сыворотке крови (Схема 1,2).

В условиях ДПС на ранние сроки исследования (1-3-и сутки) стимулирующее влияние экстракта женьшеня в отношении пролиферативной активности эритроидных

**ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ НА
ЛОКАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОНТРОЛЯ ЗА КРОВЕТВОРЕНИЕМ ПРИ
КОНФЛИКТНОЙ СИТУАЦИИ**

(поздний период наблюдения)

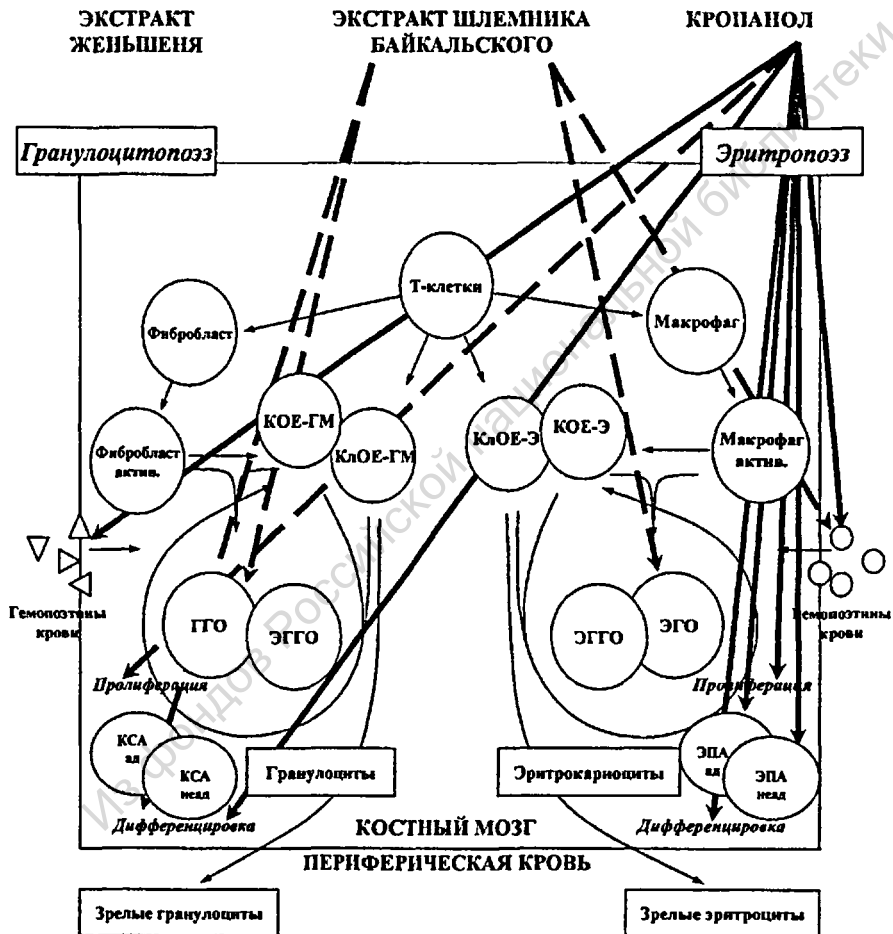


Схема 2. Сплошной толстой линией обозначено стимулирующее влияние, пунктирной линией - угнетающее действие препаратов.

клеток-предшественников было связано с формированием дополнительных очагов эритроидного кроветворения ($\text{РИП}_{\text{ПОЗИТ ГО}}^{1-3}=37\%$; $\text{РИП}_{\text{ЭГО}}^{1-3}=79\%$; $\text{РИП}_{\text{ЭГТО}}^{1-3}=40\%$) и ростом ЭПА от адгезирующих миелокариоцитов и в сыворотке крови ($\text{РИП}_{\text{ЭПААДГ}}^{1-3}=187\%$; $\text{РИП}_{\text{ЭПАСЫВ}}^{1-3}=33\%$). Следует отметить падение связывающей способности адгезирующими нуклеарами эритроидных прекурсоров ($\text{РИП}_{\text{СМЗ КОЕ-Э}}^{1-3}=115\%$) и уровня ЭПА от неадгезирующей фракции миелокариоцитов ($\text{РИП}_{\text{ЭПАНЕАДГ}}^{1-3}=26\%$). Путем факторного анализа из всех перечисленных переменных ГИМ на первое место выходили формирование эритроидных и смешанных гемопоэтических островков, а так же продукция короткодистантных гуморальных регуляторов эритропоэза адгезирующими и неадгезирующими нуклеарами. На 4-7-е сутки опыта стимуляция эритроидного роста кроветворения была менее выражена, но по-прежнему связана с ростом числа макрофагпозитивных, смешанных ГО ($\text{РИП}_{\text{ПОЗИТ ГО}}^{4-7}=28\%$; $\text{РИП}_{\text{ЭГТО}}^{4-7}=6\%$), уровней ЭПА от адгезирующих нуклеаров и в сыворотке крови ($\text{РИП}_{\text{ЭПААДГ}}^{4-7}=71\%$; $\text{РИП}_{\text{ЭПАСЫВ}}^{4-7}=44\%$). В тоже время нарушались процессы связывания адгезирующими нуклеарами эритроидных прекурсоров ($\text{РИП}_{\text{СМЗ КОЕ-Э}}^{4-7}=42\%$), что приводило к нарушению формирования эритроидных ГО ($\text{РИП}_{\text{ЭГО}}^{4-7}=17\%$), продолжала снижаться выработка ЭПА неадгезирующими нуклеарами ($\text{РИП}_{\text{ЭПАНЕАДГ}}^{4-7}=112\%$). Согласно факторному анализу факторами первого порядка выступали: формирование эритроидных и эритро-гранулоцитарных ГО, уровень ЭПА от неадгезирующих миелокариоцитов. В тоже время на 1-3-и сутки опыта в основе угнетения экстрактом женьшеня пролиферативной активности гранулоцито-макрофагальных прекурсоров находилось снижение выработки короткодистантных гуморальных регуляторов гранулоцитопоэза адгезирующими и неадгезирующими миелокариоцитами ($\text{РИП}_{\text{КСААДГ}}^{1-3}=290\%$; $\text{РИП}_{\text{КСАНЕАДГ}}^{1-3}=111\%$). Следует отметить, что рост пролиферативной активности КОЕ-ГМ, интенсивности дифференцировки гранулоцито-макрофагальных прекурсоров, а так же их представительства в костном мозге достигался путем стимуляции препаратом адгезирующих нуклеаров к связыванию гранулоцито-макрофагальных прекурсоров ($\text{РИП}_{\text{СМЗ КОЕ-ГМ}}^{1-3}=100\%$) с одновременным формированием дополнительных макрофагнегативных, гранулоцитарных, эритро-гранулоцитарных ГО ($\text{РИП}_{\text{НЕАДГ ГО}}^{1-3}=120\%$; $\text{РИП}_{\text{ГТО}}^{1-3}=38\%$; $\text{РИП}_{\text{ЭГТО}}^{1-3}=40\%$) ростом КСА в сыворотке крови ($\text{РИП}_{\text{КСАСЫВ}}^{1-3}=33\%$). На 4-7-е сутки опыта в основе угнетения пролиферативной активности гранулоцито-макрофагальных прекурсоров лежало падение связывающей способности адгезирующих миелокариоцитов в отношении гранулоцито-макрофагальных предшественников ($\text{РИП}_{\text{СМЗ КОЕ-ГМ}}^{4-7}=14\%$) с одновременным нарушением формирования макрофагнегативных, гранулоцитарных гемопоэтических островков ($\text{РИП}_{\text{НЕАДГ}}^{4-7}=69\%$; $\text{РИП}_{\text{ГТО}}^{4-7}=81\%$) и уменьшением уровней КСА как от отдельных фракций миелокариоцитов, так и в сыворотке крови ($\text{РИП}_{\text{КСААДГ}}^{4-7}=99\%$; $\text{РИП}_{\text{КСАНЕАДГ}}^{4-7}=225\%$; $\text{РИП}_{\text{КСАСЫВ}}^{4-7}=196\%$). Все переменные ГИМ (как на 1-3-и, так и на 4-7-е сутки наблюдения) являлись факторами первого уровня.

Таким образом, можно заключить, что при ДПС стимуляция экстрактом женьшеня пролиферативной активности эритроидных прекурсоров на 1-3-и сутки, и процессов пролиферации и дифференцировки на 4-7-е сутки, а так же возрастания их содержания в костном мозге (на протяжении всего периода исследования) были связаны с образованием дополнительных очагов эритропоэза и ростом ЭПА от адгезирующих миелокариоцитов и в сыворотке крови. В основе угнетения экстрактом женьшеня пролиферативной активности гранулоцито-макрофагальных прекурсоров находилось: на 1-3-и сутки снижение выработки короткодистантных гуморальных регуляторов

гранулоцитопоза неадгезирующими миелокариоцитами; на 4-7-е сутки падение связывающей способности адгезирующих миелокариоцитов в отношении гранулоцитомакрофагальных предшественников с одновременным нарушением формирования макрофагнегативных, гранулоцитарных ГО и падением уровней КСА от неадгезирующей фракции миелокариоцитов и в сыворотке крови (Схема 3,4).

В условиях ДПС на 1-3-и сутки опыта в основе стимуляции экстрактом шлемника байкальского пролиферативной активности КОЕ-Э и ускорения выхода КлОЕ-Э лежало образование дополнительных эритроидных гемопозитических островков ($\text{РИП}_{\text{ЭГО}}^{1-3}=102\%$) и усиление синтеза ЭПА адгезирующей фракцией миелокариоцитов ($\text{РИП}_{\text{ЭПАадг}}^{1-3}=112\%$). Однако, на этом фоне регистрировалось снижение связывающей способности адгезирующих миелокариоцитов в отношении эритроидных предшественников ($\text{РИП}_{\text{Смз,КОЕ-Э}}^{1-3}=176\%$), числа макрофагпозитивных и эритрогранулоцитарных ГО ($\text{РИП}_{\text{позит.ГО}}^{1-3}=15\%$; $\text{РИП}_{\text{ЭГГО}}^{1-3}=17\%$) и уровня ЭПА в сыворотке крови ($\text{РИП}_{\text{ЭПАСмз}}^{1-3}=53\%$). Факторным анализом было выявлено, что факторами первого порядка являлись связывание между адгезирующими нуклеарами и эритроидными прекурсорами, формирование эритроидных и смешанных ГО, уровень ЭПА от неадгезирующих миелокариоцитов. На 4-7-е сутки опыта стимуляция процессов пролиферации и дифференцировки эритроидных прекурсоров и их повышенный выход в костный мозг были связаны с ростом числа макрофагпозитивных, эритроидных ГО ($\text{РИП}_{\text{позит.ГО}}^{4-7}=8\%$; $\text{РИП}_{\text{ЭГО}}^{4-7}=7\%$), а так же и уровня ЭПА от адгезирующей фракции миелокариоцитов и в сыворотке крови ($\text{РИП}_{\text{ЭПАадг}}^{4-7}=276\%$; $\text{РИП}_{\text{ЭПАСмз}}^{4-7}=27\%$). Факторами первого уровня являлись формирование эритроидных и эритрогранулоцитарных ГО, и ЭПА от адгезирующих нуклеаров. В тоже время на 1-3-и сутки снижение интенсивности дифференцировки коммитированных клеток-предшественников гранулоцитопоза было связано с угнетением препаратом связывающей способности адгезирующих нуклеаров в отношении гранулоцитомакрофагальных прекурсоров ($\text{РИП}_{\text{Смз,КОЕ-ГМ}}^{1-3}=125\%$), с последующим нарушением формирования гранулоцитарных и эритро-гранулоцитарных гемопозитических островков ($\text{РИП}_{\text{ГГО}}^{1-3}=-7\%$; $\text{РИП}_{\text{ЭГГО}}^{1-3}=17\%$) и падением выработки короткодистальных гуморальных регуляторов гранулоцитопоза адгезирующими и неадгезирующими миелокариоцитами ($\text{РИП}_{\text{КСАадг}}^{1-3}=-219\%$; $\text{РИП}_{\text{КСАнеадг}}^{1-3}=-44\%$). При этом следует отметить, что уровень сывороточной КСА возрастал ($\text{РИП}_{\text{КСАСмз}}^{1-3}=488\%$). Факторами первого порядка выступали формирование макрофагнегативных и смешанных ГО, КСА от адгезирующих и неадгезирующих нуклеаров. На 4-7-е сутки опыта в основе регулирующего действия экстракта шлемника байкальского находилось снижение связывания адгезирующими нуклеарами КОЕ-ГМ ($\text{РИП}_{\text{Смз,КОЕ-ГМ}}^{4-7}=71\%$), что нарушало образование макрофагнегативных, гранулоцитарных, смешанных ГО ($\text{РИП}_{\text{не-тар.ГО}}^{4-7}=98\%$; $\text{РИП}_{\text{ГГО}}^{4-7}=169\%$; $\text{РИП}_{\text{ЭГГО}}^{4-7}=11\%$). При этом описанные процессы сопровождалось снижением уровней КСА от обеих фракций миелокариоцитов и в сыворотке крови ($\text{РИП}_{\text{КСАадг}}^{4-7}=-217\%$; $\text{РИП}_{\text{КСАнеадг}}^{4-7}=-165\%$; $\text{РИП}_{\text{КСАСмз}}^{4-7}=-76\%$). Главными факторами считались: формирование смешанных ГО и уровни КСА как от отдельных фракций миелокариоцитов, так и в сыворотке крови.

Проведенные исследования позволяют сделать заключение о том, что при ДПС отмена депрессии костномозгового эритропоза экстрактом шлемника байкальского, связанная на 1-3-и сутки со стимуляцией пролиферативной активности эритроидных прекурсоров и ускоренным выходом КлОЕ-Э в костный мозг, обеспечивалась формированием дополнительных эритроидных гемопозитических островков; на 4-7-е сутки

**ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ПРИРОДНОГО ПРОСХОЖДЕНИЯ НА
ЛОКАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОНТРОЛЯ ЗА КРОВЕТВОРЕНИЕМ ПРИ
ДЕИРИВАЦИИ ПАРАДОКСАЛЬНОГО СНА**

(равный период наблюдения)

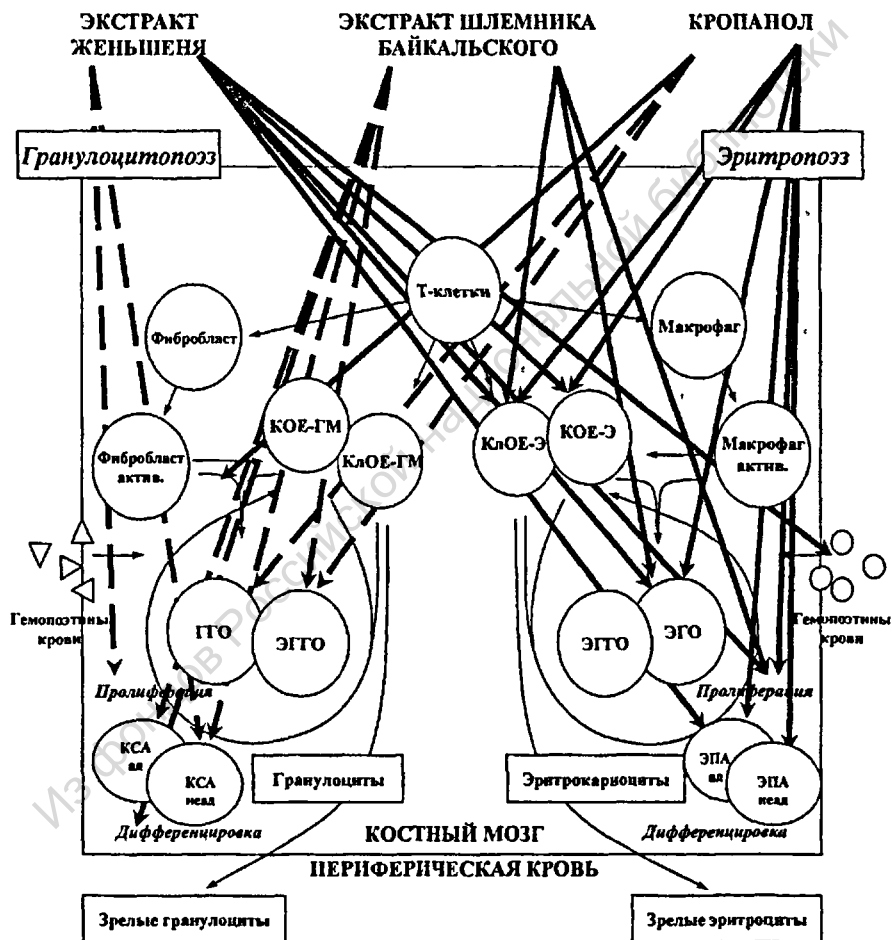


Схема 3. Сплошной толстой линией обозначено стимулирующее влияние, пунктирной линией - угнетающее действие препаратов.

**ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ПРИРОДНОГО ПРОСХОЖДЕНИЯ НА
ЛОКАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОНТРОЛЯ ЗА КРОВЕТВОРЕНИЕМ ПРИ
ДЕПРИВАЦИИ ПАРАДОКСАЛЬНОГО СНА
(поздний период наблюдения)**

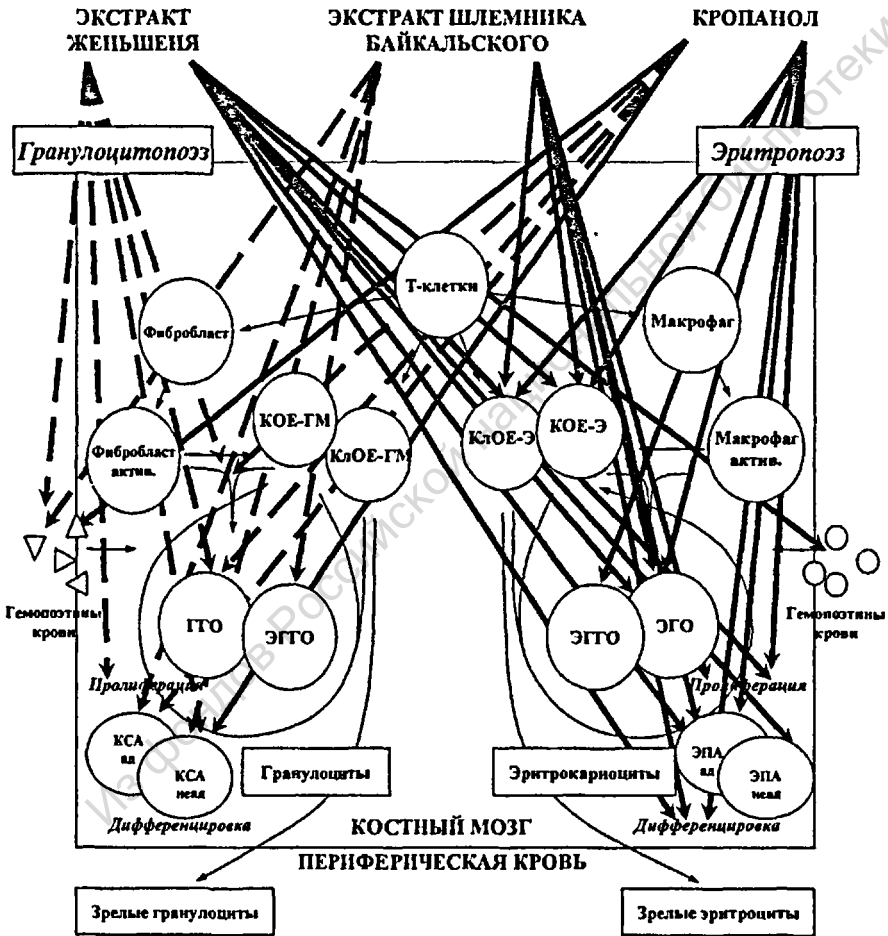


Схема 4. Сплошной толстой линией обозначено стимулирующее влияние, пунктирной линией - угнетающее действие препаратов.

активация процессов пролиферации и дифференцировки эритроидных клеток предшественников и их повышенный выход в костный мозг так же были связаны с образованием дополнительных эритроидных ГО и повышением продукции ЭПА адгезирующей фракцией миелокариоцитов. Нормализующее действие экстракта шлемника байкальского в отношении гранулоцитарного роста кроветворения на 1-3-и сутки эксперимента, связанная со снижением интенсивности дифференцировки гранулоцито-макрофагальных предшественников, имело в своей основе нарушение формирования эритро-гранулоцитарных гемопоэтических островков и падение выработки короткодистантных гуморальных регуляторов гранулоцитопоеза адгезирующими и неадгезирующими миелокариоцитами; на 4-7-е сутки опыта экстракт шлемника байкальского нарушал образование смешанных ГО, снижал уровни КСА от адгезирующих и неадгезирующих миелокариоцитов и в сыворотке крови (Схема 3,4).

В условиях ДПС на 1-3-и сутки эксперимента рост пролиферативной активности КлОЕ-Э и повышение выхода эритроидных прекурсоров в костный мозг под влиянием кропанола обеспечивался за счет образования дополнительных эритроидных гемопоэтических островков ($РИП_{ГО}^{1-3}=40\%$) и усиления продукции ЭПА от адгезирующей и неадгезирующей фракций миелокариоцитов ($РИП_{ЭПАадг}^{1-3}=100\%$; $РИП_{ЭПАНЕадг}^{1-3}=100\%$) и роста уровня ЭПА в сыворотке крови ($РИП_{ЭПАсыв}^{1-3}=24\%$). На этом фоне отмечалось падение связывающей способности адгезирующих миелокариоцитов в отношении эритроидных предшественников ($РИП_{Смз,КОЕ-Э}^{1-3}=169\%$), числа макрофагпозитивных и смешанных ГО ($РИП_{позит,ГО}^{1-3}=63\%$; $РИП_{ЭГО}^{1-3}=18\%$). Главными факторами выступали — образование эритроидных и эритро-гранулоцитарных ГО, выработка короткодистантных гуморальных регуляторов эритропоеза адгезирующими и неадгезирующими миелокариоцитами. На 4-7-е сутки под влиянием кропанола рост пролиферативной и дифференцировочной активности эритроидных клеток-предшественников зависил от формирования макрофагпозитивных, эритроидных, смешанных ГО ($РИП_{позит,ГО}^{4-7}=14\%$; $РИП_{ЭГО}^{4-7}=40\%$; $РИП_{ЭГО}^{4-7}=42\%$) и повышения уровней ЭПА от адгезирующей фракции миелокариоцитов и в сыворотке крови ($РИП_{ЭПАадг}^{4-7}=114\%$; $РИП_{ЭПАсыв}^{4-7}=308\%$). Следует отметить, что препарат угнетает способность адгезирующих нуклеаров связывать эритроидные предшественники ($РИП_{Смз,КОЕ-Э}^{4-7}=135\%$). Главенствующими факторами являются: образование макрофагпозитивных, эритроидных, смешанных ГО и выработка ЭПА адгезирующими и неадгезирующими нуклеарами. В тоже время нарушение кропанолом синхронного протекания процессов пролиферации и дифференцировки коммутированных клеток-предшественников гранулоцитопоеза на 1-3-и сутки достигается ростом способности адгезирующих нуклеаров связывать гранулоцито-макрофагальные предшественники ($РИП_{Смз,КОЕ-ГМ}^{1-3}=50\%$), увеличением содержания макрофагнегативных ГО ($РИП_{негат}^{1-3}=56\%$) и уровней КСА как от отдельных фракций миелокариоцитов, так и в сыворотке крови ($РИП_{КСАадг}^{1-3}=85\%$; $РИП_{КСАНЕадг}^{1-3}=66\%$; $РИП_{КСАсыв}^{1-3}=73\%$), но одновременно препарат снижает образование гранулоцитарных и смешанных ГО ($РИП_{ГГО}^{1-3}=6\%$; $РИП_{ЭГО}^{1-3}=18\%$). Фактором первого уровня являлось содержание гранулоцитарных и смешанных ГО. На 4-7-е сутки опыта кропанол угнетает связывающую способность адгезирующих миелокариоцитов в отношении гранулоцито-макрофагальных предшественников ($РИП_{Смз,КОЕ-ГМ}^{4-7}=157\%$), образование макрофагнегативных и гранулоцитарных ГО ($РИП_{негат,ГО}^{4-7}=44\%$; $РИП_{ГГО}^{4-7}=168\%$), продукцию КСА адгезирующими нуклеарами ($РИП_{КСАадг}^{4-7}=96\%$). При этом регистрируется рост уровней КСА от неадгезирующей фракции миелокариоцитов и в сыво-

ротке крови (РИП_{КСАнеадг}⁴⁻⁷=116 %; РИП_{КСАадг}⁴⁻⁷=91 %). Факторами первого порядка выступает формирование макрофагнегативных и гранулоцитарных ГО.

Таким образом, при ДПС отмена депрессии костномозгового эритропоэза на 1-3-и сутки кропанолом, связанная со стимуляцией пролиферативной активности КлОЕ-Э и ускорением выхода эритроидных предшественников, достигается путем образования дополнительных эритроидных ГО и усилением продукции ЭПА от адгезирующей и неадгезирующей фракций миелокариоцитов; на 4-7-е сутки активация процессов пролиферации и дифференцировки эритроидных предшественников и их ускоренный выход обеспечивается формированием макрофагпозитивных, эритроидных, смешанных ГО и повышением уровня ЭПА от адгезирующей фракции миелокариоцитов. Неоднозначное влияние кропанола на состоянии гранулоцитарного роста кроветворения, связанное с нарушением синхронного протекания процессов пролиферации и дифференцировки гранулоцито-макрофагальных прекурсоров, на 1-3-и сутки обеспечивается ростом связывания между адгезирующими нуклеарами и гранулоцито-макрофагальными прекурсорами и снижением образования гранулоцитарных, а так же смешанных ГО; на 4-7-е сутки опыта за счет угнетения связывающей способности адгезирующих миелокариоцитов в отношении гранулоцито-макрофагальных прекурсоров, образования макрофагнегативных и гранулоцитарных ГО, продукции КСА адгезирующими нуклеарами, но ростом при этом уровней КСА от неадгезирующей фракции миелокариоцитов и в сыворотке крови (Схема 3,4).

Известно, что на поверхности как зрелых клеток крови, так и коммитированных клеток-предшественников гемопоэза экспрессировано довольно большое количество рецепторов к нейромедиаторам, цитокинам, гормонам и др., воздействуя на которые возможно изменять кинетику кроветворения [Гольдберг Е.Д. и др., 1997,1999]. Данный факт послужил мотивацией для поиска у экстрактов женьшеня, шлемника байкальского и кропанола непосредственного влияния на кроветворные прекурсоры при моделировании невротических ситуаций. Для решения этого вопроса были проведены эксперименты, направленные на изучение прямого влияния (in vitro) экстрактов женьшеня, шлемника байкальского и кропанола на колониобразованные кроветворных прекурсоров из клеток костного мозга интактных и невротизированных животных. Результаты исследований показали, что препараты не обладают прямым действием в отношении коммитированных клеток-предшественников гемопоэза в условиях невротических воздействий. Полученные нами данные согласуются с имеющимися в литературе сведениями об отсутствии у пантогематогена, глицирама прямого действия в отношении кроветворных прекурсоров в условиях цитостатической миелосупрессии [Любавина П.А., 1996; Гурьянцева Л.А., 2001].

Известно, что состояние систем жизнеобеспечения при эмоционально-стрессовых воздействиях зависит от функционирования нейрохимического профиля нейронных матриц, которые вовлекают ГАМК-, дофамин-, адрен-, глутамат- и серотонинергические медиаторные механизмы [Karadzic V. et al., 1971; Демин Н.Н., 1973, 1978; Анохина И.П., 1985; Гольдберг Е.Д. и др., 1990, 2004; Ильюченко Р.Ю., 1993; Brock J.W. et al., 1995; Ebert D. et al., 1996; Matsuo M., et al., 1996; Скурихин Е.Г и др., 1997, 2000, 2001, 2004; Carley D.W. et al, 1999; Crochet S., Sakai K., 1999]. В связи с этим в лаборатории патологической физиологии и экспериментальной терапии НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН были выполнены эксперименты, направленные на изучение роли адренергической, дофаминергической, серотонинергической и Молинергической систем в регуляции процессов кроветворения, а также взаимосвязи

центральных (нейромедиаторные системы) и локальных (гемопозиндуцирующее микроокружение) механизмов регуляции гемопоэза с использованием метода фармакологической блокады нейромедиаторных систем.

В условиях КС на фоне уменьшения содержания моноаминов резерпином угнетался эритроидный и лимфоидный ростки кроветворения. Аналогично этому симпатолитик уменьшает содержание гранулоцитов в системе крови в ранние сроки наблюдения (1-3-и сут). Однако в дальнейшем наблюдалось увеличение количества нейтрофильных грапулоцитов в костном мозге. Блокада D₂-дофаминовых рецепторов снижала уровень гиперплазии костномозгового гранулоцитопоэза и лимфопоэза, уменьшала содержание эритрокариоцитов. Блокада С₂-серотониновых рецепторов снижала уровень гиперплазии костномозгового гранулоцитопоэза Ципрогептадин нормализовал содержание эритрокариоцитов и лимфоцитов в костном мозге. Блокада М-холинергических структур снижала активность костномозгового эритро- и гранулоцитопоэза, увеличивала уровень гиперплазии костномозгового лимфопоэза Блокада адренореактивных структур приводила к угнетению кроветворения.

При ДПС уменьшение содержания моноаминов резерпином снижало активность костномозгового гранулоцитопоэза Наблюдалось угнетение лимфоидного ростка кроветворения и усугубление депрессии костномозгового эритропоэза Блокада D₂-дофаминовых рецепторов снижала уровень гиперплазии костномозгового гранулоцитопоэза и вызывала депрессию лимфоидного ростка кроветворения. Галоперидол способствовал возрастанию содержания эритрокариоцитов. Блокада С₂-серотониновых рецепторов увеличивала выраженность гиперплазии гранулоцитопоэза Одновременно с этим наблюдалась отмена депрессии эритропоэза Содержание лимфоцитов в костном мозге уменьшалось. Угнетение М-холинергической системы приводило к отмене депрессии костномозгового эритропоэза В тоже время гиперплазия костномозгового гранулоцитопоэза сохранялась. Адреноблокаторы изменяли сценарий развития гиперплазии костномозгового гранулоцитопоэза и угнетали лимфопоэз, отменяли депрессию костномозгового эритропоэза Па эритропоэз в большей степени оказывал влияние пропранолол, чем дигидроэрготамин.

Экстракты элеутерококка, женьшеня, родиолы розовой, пантогематоген, пантовит обладают ноотропными свойствами [Брехман И.И., 1957, 1968; Суслов Н.И., 1995, 2001] Ноотропы успешно применяются для лечения больных с астено-депрессивным, астено-ипохондрическим и субдепрессивными синдромами. Известно, что механизмы действия ноотропных препаратов, во многом обусловлены их модулирующим влиянием на функцию нервной системы, на основные нейромедиаторные процессы [Машковский М.Д., 1993; Воронина Т.Л. и др., 2003]. Доказано, что нервные окончания являются составной частью ГИМ, на клетках крови и костного мозга экспрессированы специфические рецепторы к нейромедиаторам [Гольдберг Д.И., 1952; Вогралик В.Г., 1953; Halvorsen S., 1966; Гольдберг Е.Д., 1999]. Проявлена координирующая роль ВИС, ЦНС в формировании неспецифической реакции системы крови в ответ на миелостимулирующие либо миелоингибирующие воздействия [Гольдберг Е.Д. и др., 1988, 1997, 1998, 1999, 2000; Дыгай А.М. и др., 1992]. Показана зависимость реагирования системы крови в условиях экспериментальных невротических воздействий от состояния отдельных нейромедиаторных контуров [Гольдберг Е.Д. и др., 2004; Скурихин Е.Г., 2004]. Учитывая литературные данные и результаты собственных наблюдений, выглядит логичным предположение о возможном влиянии препаратов природного происхождения на систему крови в условиях экспериментальных

невровов опосредованно, через ЦНС. В связи с этим была предпринята попытка косвенно оценить вклад центральной нервной системы в реализацию эффектов препаратов природного происхождения в условиях экспериментальных неврозов с учетом раннего и позднего периодов исследования с помощью анализа интегральных показателей.

При КС на 1-3-и сутки опыта влияние экстракта женьшеня на содержание нейтрофильных гранулоцитов в костном мозге аналогично таковому при блокаде адренорецептивных М-холинэргических структур, а так же α_1 -адренорецептивных и β_2 -адренорецептивных рецепторов (дигидроэрготамин $\text{РИП}_{\text{ннг}}^{1-3}=96\%$; пропранолол $\text{РИП}_{\text{ннг}}^{1-3}=106\%$; резерпин $\text{РИП}_{\text{ннг}}^{1-3}=77\%$, $\text{РИП}_{\text{зрнг}}^{1-3}=64\%$; скополамин $\text{РИП}_{\text{ннг}}^{1-3}=51\%$, $\text{РИП}_{\text{зрнг}}^{1-3}=10\%$; ципрогептадин $\text{РИП}_{\text{ннг}}^{1-3}=112\%$, $\text{РИП}_{\text{зрнг}}^{1-3}=43\%$; галоперидол $\text{РИП}_{\text{ннг}}^{1-3}=99\%$, $\text{РИП}_{\text{зрнг}}^{1-3}=39\%$). Экстракт женьшеня снижал содержание эритрокариоцитов в костном мозге, при этом аналогичное состояние костномозгового эритропоэза наблюдалось при использовании всех выбранных в работе фармакологических препаратов (исключение составил галоперидол). По степени выраженности эффекта препараты образуют возрастающую последовательность: ципрогептадин ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{1-3}=16\%$) < экстракт женьшеня ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{1-3}=30\%$) < пентамин ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{1-3}=73\%$) < дигидроэрготамин ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{1-3}=92\%$) < пропранолол ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{1-3}=95\%$) < скополамин ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{1-3}=99\%$). В более поздний период исследования (4-7-е сутки) угнетающее действие экстракта женьшеня на состояние костномозгового гранулоцитопоэза ($\text{РИП}_{\text{ннг}}^{4-7}=45\%$; $\text{РИП}_{\text{зрнг}}^{4-7}=13\%$) схоже с таковым некоторых фармакологических агентов, которые в зависимости от степени близости проявленных эффектов можно выстроить в следующий ряд: галоперидол ($\text{РИП}_{\text{ннг}}^{4-7}=20\%$; $\text{РИП}_{\text{зрнг}}^{4-7}=7\%$) < пентамин ($\text{РИП}_{\text{ннг}}^{4-7}=21\%$; $\text{РИП}_{\text{зрнг}}^{4-7}=32\%$) < скополамин ($\text{РИП}_{\text{ннг}}^{4-7}=78\%$; $\text{РИП}_{\text{зрнг}}^{4-7}=15\%$) < дигидроэрготамин ($\text{РИП}_{\text{ннг}}^{4-7}=116\%$) < пропранолол ($\text{РИП}_{\text{ннг}}^{4-7}=140\%$; $\text{РИП}_{\text{зрнг}}^{4-7}=7\%$). Стимулирующее влияние экстракта женьшеня в отношении костномозгового эритропоэза ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{4-7}=24\%$) аналогично таковому при введении пентамина ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{4-7}=55\%$).

Угнетение содержания эритрокариоцитов экстрактом шлемника байкальского ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{1-3}=43\%$) соответствовало таковому при блокаде адренорецепторов ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{1-3}=92\%$; $\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{1-3}=95\%$, соответственно), вегетативных ганглиев ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{1-3}=73\%$) и истощении депо катехоламинов ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{1-3}=108\%$). На 4-7-е сутки увеличение представительства незрелых нейтрофильных гранулоцитов на фоне введения экстракта шлемника байкальского ($\text{РИП}_{\text{ннг}}^{4-7}=175\%$) аналогично таковому при истощении депо катехоламинов ($\text{РИП}_{\text{ннг}}^{4-7}=35\%$). Однако, содержание зрелых нейтрофильных гранулоцитов снижалось как при использовании экстракта шлемника байкальского ($\text{РИП}_{\text{зрнг}}^{4-7}=13\%$), так и при введении пентамина ($\text{РИП}_{\text{зрнг}}^{4-7}=32\%$) и скополамина ($\text{РИП}_{\text{зрнг}}^{4-7}=15\%$). Угнетение эритропоэза экстрактом ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{4-7}=103\%$) сопоставимо с таковым при использовании целого спектра фармакологических агентов и образующих, в зависимости от выраженности эффекта, возрастающую последовательность: галоперидол ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{4-7}=27\%$) < ципрогептадин ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{4-7}=30\%$) < пропранолол ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{4-7}=68\%$) < дигидроэрготамин ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{4-7}=71\%$) < резерпин ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{4-7}=107\%$) < скополамин ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{4-7}=167\%$).

Рост представительства эритрокариоцитов под влиянием кропанолола ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{1-3}=129\%$) аналогичен таковому при использовании галоперидола ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{1-3}=20\%$). В поздний период наблюдения угнетение кропанололом гранулоцитарного роста кроветворения ($\text{РИП}_{\text{ннг}}^{4-7}=18\%$; $\text{РИП}_{\text{зрнг}}^{4-7}=21\%$) соответствовало картине костномозго-

вого гранулоцитопоза при введении пропранолола (РИП_{ИШГ}⁴⁻⁷=140 %; РИП_{ЗрИГ}⁴⁻⁷=7 %), пентамина (РИП_{ИШГ}⁴⁻⁷=21 %; РИП_{ЗрИГ}⁴⁻⁷=32 %), скополамина (РИП_{ИШГ}⁴⁻⁷=78 %; РИП_{ЗрИГ}⁴⁻⁷=15 %). Снижение числа эритрокариоцитов кропанолом (РИП_{ЭК}⁴⁻⁷=58 %) аналогично таковому при использовании практически всего спектра фармакологических агентов: галоперидол (РИП_{ЭК}⁴⁻⁷=27 %) < ципрогептадин (РИП_{ЭК}⁴⁻⁷=30 %) < пропранолол (РИП_{ЭК}⁴⁻⁷=68 %) < дигидроэрготамина (РИП_{ЭК}⁴⁻⁷=71 %) < резерпин (РИП_{ЭК}⁴⁻⁷=107 %) < скополамин (РИП_{ЭК}⁴⁻⁷=167 %).

Таким образом, влияние экстракта женьшеня на гранулоцитопоз в при КС в ранний период исследования аналогично таковому при блокаде адreno-, М-холино-, С2-серотониновых, D2-дофаминовых рецепторов, а так же истощении депо катехоламинов. В поздний период наблюдения изменения со стороны гранулоцитарного роста кроветворения при введении экстракта женьшеня аналогичны таковому при использовании галоперидола, скополамина, дигидроэрготамина, пропранолола и пентамина. Реакция эритроидного роста кроветворения в ранний период наблюдения при введении экстракта женьшеня соответствует таковой при использовании ципрогептадина, адреноблокаторов, скополамина, пентамина; в поздний период исследования состояние костномозгового эритропоза в целом сходно как при введении экстракта женьшеня, так и пропранолола, пентамина

Влияние экстракта шлемника байкальского в поздний период наблюдения на содержание незрелых и зрелых форм нейтрофильных фаулоцитов во многом аналогично действию резерпина и пентамина либо скополамина, соответственно. Регуляторное влияние экстракта шлемника байкальского на эритропоз в ранний период исследования соответствует таковому при блокаде адренорецепторов, вегетативных ганглиев либо истощении депо катехоламинов; в поздний период эффект шлемника байкальского аналогичен таковому при введении галоперидола, ципрогептадина, пропранолола, дигидроэрготамина, резерпина, скополамина.

Влияние кропанолола на состояние костномозгового гранулоцитопоза в поздний период наблюдения аналогично таковому при блокаде β -адренорецепторов, вегетативных ганглиев либо холинорецепторов. Активация эритроидного роста кроветворения кропанолом в ранний период исследования соответствует таковой при использовании галоперидола; в поздний период наблюдения регулирующей эффект кропанолола сопоставим с влиянием галоперидола, ципрогептадина, пропранолола, дигидроэрготамина, резерпина, скополамина.

Полученные экспериментальные данные согласуются с литературными сведениями об участии тех или иных нейромедиаторных структур в регуляции кроветворения. По мнению ряда авторов первая фаза невроза "холинергична" [Айрапетянц М.Г., Вейн А.М., 1982], холинергическая система является пусковой для протекания адренергических процессов на лимбико-гипоталамическом уровне, в базальных ганглиях [Газа Н.К. и др., 1977]. Показано, что в условиях экстремальных воздействий проследивается преимущественное регуляторное действие оадреноструктур на процессы костномозгового гранулоцитопоза, тогда как β -адреноструктур на состоянии эритропоза [Гольдберг Е.Д. и др., 1997]. В тоже время предложенные некоторыми авторами схемы участия нейромедиаторных механизмов в регуляции кроветворения при КС подразумевают возникновение новой нейромедиаторной интеграции структур мозга. При этом пусковым звеном на 1-3-и сутки является высокий уровень норадреналина и "позитивное" действие М-холинергической и серотонинергической систем в "контурах" регуляции эритроидного и гранулоцитарного роста; наблюдается зависимость

гранулоцитопоза от β -адренорецепторов, эритропоза - от α -адренорецепторов. На 4-7-е сутки события в системе крови в первую очередь определяются М-холинергической системой; моноамины способствуют развитию гиперплазии эритроидного ростка кроветворения, активность процессов в гранулоцитарном ростке угнетается адренергической системой [Гольдберг Е.Д. и др., 2004; Скурихин Е.Г., 2004].

В условиях ДПС на 1-3-и сутки опыта экстракт женьшеня угнетал костномозговую гранулоцитопозу ($\text{РИП}_{\text{ННГ}}^{1-3}=20\%$; $\text{РИП}_{3\text{pНГ}}^{1-3}=48\%$), что соответствовало состоянию гранулоцитарного ростка кроветворения при блокаде β -адренорецепторов ($\text{РИП}_{\text{ННГ}}^{1-3}=90\%$) и М-холинергических рецепторов ($\text{РИП}_{\text{ННГ}}^{1-3}=9\%$; $\text{РИП}_{3\text{pНГ}}^{1-3}=10\%$), истощении депо катехоламинов ($\text{РИП}_{\text{ННГ}}^{1-3}=32\%$; $\text{РИП}_{3\text{pНГ}}^{1-3}=63\%$). Экстракт женьшеня отменял депрессию костномозгового эритропоза ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{1-3}=35\%$), что прослеживалось и при использовании дигидроэрготамин ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{1-3}=36\%$), пропранолола ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{1-3}=128\%$), скополамина ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{1-3}=35\%$), галоперидола ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{1-3}=68\%$), ципрогептадина ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{1-3}=77\%$). При этом максимально приближены к эффекту экстракта женьшеня эффекты при использовании дигидроэрготамин, скополамина. В поздний период исследования наблюдалось снижение гиперплазии гранулоцитарного ростка кроветворения экстрактом женьшеня, в основном за счет числа незрелых нейтрофильных гранулоцитов, ($\text{РИП}_{\text{ННГ}}^{4-7}=17\%$; $\text{РИП}_{3\text{pНГ}}^{4-7}=2\%$), что соответствовало таковому при введении дигидроэрготамин ($\text{РИП}_{\text{ННГ}}^{4-7}=89\%$; $\text{РИП}_{3\text{pНГ}}^{4-7}=8\%$), пропранолола ($\text{РИП}_{\text{ННГ}}^{4-7}=88\%$; $\text{РИП}_{3\text{pНГ}}^{4-7}=6\%$), ципрогептадина ($\text{РИП}_{\text{ННГ}}^{4-7}=24\%$; $\text{РИП}_{3\text{pНГ}}^{4-7}=4\%$). Уменьшение числа эритрокариоцитов отмечалось как при использовании экстракта женьшеня ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{4-7}=47\%$), так и при истощении депо катехоламинов ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{4-7}=16\%$), блокаде вегетативных ганглиев ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{4-7}=15\%$), а так же дофаминовых и серотониновых рецепторов ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{4-7}=31\%$ и $\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{4-7}=8\%$, соответственно).

При ДПС в ранний период исследования экстракт шлемника байкальского снижал гиперплазию гранулоцитарного ростка кроветворения в основном за счет падения представительства зрелых нейтрофильных гранулоцитов ($\text{РИП}_{\text{ННГ}}^{1-3}=8\%$; $\text{РИП}_{3\text{pНГ}}^{1-3}=17\%$), аналогичная картина костномозгового гранулоцитопоза регистрировалась при введении резерпина ($\text{РИП}_{\text{ННГ}}^{1-3}=32\%$; $\text{РИП}_{3\text{pНГ}}^{1-3}=63\%$), пентамина ($\text{РИП}_{\text{ННГ}}^{1-3}=4\%$; $\text{РИП}_{3\text{pНГ}}^{1-3}=8\%$), скополамина ($\text{РИП}_{\text{ННГ}}^{1-3}=9\%$; $\text{РИП}_{3\text{pНГ}}^{1-3}=10\%$). Экстракт шлемника байкальского отменял депрессию костномозгового эритропоза ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{1-3}=15\%$), так же как и дигидроэрготамин ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{1-3}=36\%$), пропранолол ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{1-3}=128\%$), скополамин ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{1-3}=35\%$), галоперидол ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{1-3}=68\%$), ципрогептадин ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{1-3}=77\%$). На поздние сроки исследования рост числа эритрокариоцитов, наблюдаемый под действием экстракта шлемника байкальского ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{4-7}=46\%$) регистрировался и при введении дигидроэрготамин ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{4-7}=147\%$), пропранолола ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{4-7}=146\%$), скополамина ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{4-7}=107\%$).

В условиях ДПС на 1-3-и сутки кропанол стимулировал накопление незрелых нейтрофильных гранулоцитов ($\text{РИП}_{\text{ННГ}}^{1-3}=52\%$), аналогичная картина содержания ННГ регистрировалась при блокаде D2-дофаминовых ($\text{РИП}_{\text{ННГ}}^{1-3}=43\%$) и С2-серотониновых ($\text{РИП}_{\text{ННГ}}^{1-3}=77\%$) рецепторов. В тоже время наблюдаемое снижение числа зрелых нейтрофильных гранулоцитов кропанолом ($\text{РИП}_{3\text{pНГ}}^{1-3}=17\%$) регистрировалось и при использовании резерпина ($\text{РИП}_{3\text{pНГ}}^{1-3}=63\%$), скополамина ($\text{РИП}_{3\text{pНГ}}^{1-3}=10\%$). Кропанол отменял депрессию костномозгового эритропоза ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{1-3}=39\%$), аналогичный эффект наблюдался при введении дигидроэрготамин ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{1-3}=36\%$), пропранолола ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{1-3}=128\%$), скополамина ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{1-3}=35\%$), галоперидола

($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{1-3}=68\%$), ципрогептадина ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{1-3}=77\%$). В поздний период угнетающий эффект кропанола в отношении костномозгового гранулоцитопоза, зависящий, в основном, от снижения числа зрелых нейтрофильных гранулоцитов ($\text{РИП}_{\text{НПГ}}^{4-7}=2\%$; $\text{РИП}_{\text{ЭрНГ}}^{4-7}=18\%$), сопоставим с таковым при использовании скополамина ($\text{РИП}_{\text{НПГ}}^{4-7}=7\%$; $\text{РИП}_{\text{ЭрНГ}}^{4-7}=35\%$). Уменьшение количества эритрокариоцитов под влиянием кропанола ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{4-7}=26\%$) аналогично таковому при истощении депо катехоламинов ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{4-7}=16\%$), блокаде вегетативных ганглиев ($\text{РИП}_{\text{ЖГ}}^{4-7}=15\%$), а так же D2-дофаминовых и C2-серотониновых ($\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{4-7}=31\%$ и $\text{РИП}_{\text{ЭК}}^{4-7}=8\%$, соответственно) рецепторов.

Таким образом, при ДПС состояние костномозгового гранулоцитопоза на 1-3-и сутки при введении экстракта женьшеня соответствует таковому при блокаде β -адрено- и M-холинорецепторов, а так же истощении депо катехоламинов резерпином; в более поздний период наблюдения влияние экстракта женьшеня на состояние гранулоцитарного роста кроветворения аналогично описанному при блокаде α - и β -адрено- и C2-серотониновых рецепторов. Отмена депрессии костномозгового эритропоза в ранний период наблюдения экстрактом женьшеня соответствует таковой при блокаде адрено-, D2-дофаминовых и C2-серотониновых рецепторов; в поздний период эффект экстракта женьшеня сопоставим с наблюдаемым при использовании резерпина и пентамина. Влияние экстракта шлемника байкальского в ранний период наблюдения на состояние гранулоцитарного роста кроветворения соответствует таковому при использовании резерпина, пентамина, скополамина. Активация эритропоза в ранний период под действием экстракта шлемника байкальского аналогична описанной при блокаде адренорецепторов, использовании скополамина, галоперидола, ципрогептадина; в поздний период эффект препарата сопоставим с состоянием костномозгового эритропоза при использовании дигидроэрготамина, пропранолола, скополамина. Снижение гиперплазии костномозгового гранулоцитопоза кропанолом аналогично таковому при блокаде D2-дофаминовых и C2-серотониновых рецепторов или при истощении депо катехоламинов резерпином; в поздний период исследования влияние кропанола соответствует действию скополамина. Состояние костномозгового эритропоза в ранний период при использовании кропанола аналогично таковому при блокаде адрено-, C2-серотониновых, D2-дофаминовых и M-холинорецепторов; в поздний период действие препарата на состояние эритропоза сопоставимо с описанным при введении резерпина, пентамина, блокаде D2-дофаминовых и C2-серотониновых рецепторов.

Полученные данные согласуются с имеющимися в литературе сведениями об угнетении адренергических механизмов и ингибирующим действии M-холинергических структур на гемопоэз при ДПС на 1-3-и сутки исследования. Дофаминергические и серотонинергические системы способствуют уменьшению клеточности эритроидного и гранулоцитарного ростков. При чем в отношении эритропоза супрессирующее действие серотонинергической системы преобладает над таковым со стороны дофаминергических структур, а для гранулоцитопоза ингибирующее действие дофаминергической системы преобладает над таковым со стороны серотонинергической. В поздний период моноамины способствуют пластической перестройке гранулоцитарного ростка по стрессорному типу, M-холинергические структуры, напротив, оказывают супрессирующее влияние. В эритроидном компартменте кроветворения на 4-7-е сутки опыта прослеживается отсутствие "негативного" действия се-

ротонина, ингибция эритропоза прежде всего связана с М-холинергическими структурами [Гольдберг Е.Д. и др., 2004; Скурихин Е.Г., 2004].

Логичность наших предположений о способности препаратов природного происхождения оказывать свое регуляторное действие на гемопозз путем влияния на состояние нейромедиаторных систем мозга подтверждают и литературные данные. Установлено, что в условиях обучающей нагрузки, электросудорожной или скополаминовой амнезии, конфликтного теста экстракты женьшеня и родиолы розовой изменяют содержание биогенных аминов: увеличивают количество серотонина во фронтальной коре, дофамина и норадреналина в гипоталамусе, дофамина и норадреналина в стволе мозга [Petkov V.D., 1989]. Показана способность экстракта женьшеня изменять содержание биогенных аминов и функциональное состояние 3',5'-АМФ системы [Petkov V.D., 1978]. Выявлена способность экстракта элеутерококка стабилизировать содержание компонентов ГАМК-ергической системы (ГАМК, глутамата) в гиппокампе и церебральной коре в условиях стресса [Petkov V.D., 1989]. Биофлавоноиды экстракта шлемника байкальского являются лигандами для связывания с сайтом бензодиазепинового рецептора [Hongyan Wang et al. 1994; Michael S. Y. Huen, et al., 1999]. Обсуждая полученные результаты, следует иметь ввиду, что экстракты женьшеня, шлемника байкальского и кропанол обладают ноотропными свойствами, и учитывая, что базисные нейрохимические изменения при ДПС заключаются в денатурации белков мембранных структур (в основном синаптических) в стволе головного мозга, о чем свидетельствует увеличение в этих белках количества свободных NH-групп, а так же уменьшение содержания белков и РНК в цитоплазме нейронов ядер ствола мозга [Демин Н.Н. и др., 1975,1978,1982], возможно предположить, что эффект природных препаратов в условиях ДПС связан с их прямым действием на состояние мембранных белков в структурах мозга. Одним из ключевых моментов в механизме действия ноотропов является изменение биоэнергетических процессов в нервной клетке (усиление синтеза и крутооборота АТФ, активация синтеза протеинов и РНК, улучшение утилизации глюкозы, активация аденилатциклазы и др.). Известно позитивное влияние экстракта женьшеня на метаболизм и электрическую активность коры мозга кроликов в эксперименте [Hassan Samira M.M. et al., 1985], показано наличие гипогликемической активности у экстракта элеутерококка [Medon P.J. et al., 1981; Hikino H. et al., 1986].

В 80-е годы была выдвинута гипотеза о возможной роли церебральной гипоксии в механизмах развития пограничных психических состояний. Авторами было предложено использование препаратов с антигипоксическими свойствами в терапии неврозов [Воронина Т.А., 1989]. Известно наличие у экстракта шлемника байкальского, кровохлебки лекарственной и крапивы двудомной [Сайфулдинов Р.Р., 1997; Бальжинимаева Л.Р., 2002], бадана толстолистного [Смирнова Н.Б., 1999] антигипоксической активности, в основе которой лежит способность препаратов противостоять деэнергизации митохондрий головного мозга и развитию каскада патологических реакций, оптимизируя работу дыхательной цепи, восстанавливая энергетический обмен головного мозга. Вероятно, что и у ряда других растительных препаратов механизмы регуляции гемопозза в условиях ЭНВ зависят от выраженности их прямого мембранотропного и церебротропного действий.

ВЫВОДЫ

1. Препараты природного происхождения проявляют выраженное влияние на состояние гемопозза в условиях экспериментальных невротических воздействий. Так, в

условиях конфликтной ситуации экстракты элеутерококка, родиолы розовой и кропанол стимулируют гранулоцитопоз; экстракты шлемника байкальского и женьшеня снижают уровень гиперплазии гранулоцитарного ростка кроветворения; экстракт бадана уменьшает уровень гиперплазии гранулоцитарного ростка кроветворения, но приводит к развитию нейтрофильного лейкоцитоза в периферической крови. Растительные экстракты подавляют, а кропанол, напротив, стимулирует костномозговой эритропоз.

2. Влияние препаратов природного происхождения на состояние гранулоцитарного ростка кроветворения в условиях депривации парадоксального сна различно: подавляющий тип действия характерен для экстракта женьшеня; нормализующий присущ экстракту шлемника байкальского; неоднозначным влиянием обладают экстракт бадана и кропанол; не оказывают выраженного действия экстракты элеутерококка и родиолы розовой. Препараты отменяют депрессию костномозгового эритропоза, но способствуют развитию ретикулоцитопении в периферической крови.

3. В условиях конфликтной ситуации в ранний период (на 1-3-и сутки опыта) в основе снижения экстрактом женьшеня пролиферативной активности эритроидных клеток-предшественников лежит угнетение секреции короткодистантных гуморальных регуляторов эритропоза адгезирующей и неадгезирующей фракциями клеточных элементов ГИМ; в основе подавления экстрактом шлемника байкальского процессов пролиферации и дифференцировки эритроидных прекурсоров лежит уменьшение образования эритроидных и эритро-гранулоцитарных гемопоэтических островков, а так же уровней ЭПА от адгезирующих и неадгезирующих нуклеаров и в сыворотке крови; кропанол способствует угнетению процессов пролиферации и дифференцировки эритроидных предшественников и снижению их количества в костномозговой ткани. При этом кропанол усиливает формирование эритроидных очагов кроветворения.

4. При конфликтной ситуации в поздний период (на 4-7-е сутки опыта) экстракт женьшеня стимулирует процессы пролиферации и дифференцировки эритроидных прекурсоров и увеличивает их содержание за счет формирования дополнительных эритроидных гемопоэтических островков и усиления продукции ЭПА от неадгезирующей фракции клеточных элементов ГИМ; экстракт шлемника байкальского снижает темпы пролиферации КОЕ-Э и колониеобразующую способность эритроидных предшественников за счет нарушения формирования эритроидных гемопоэтических островков, а так же падения уровня ЭПА в сыворотке крови; кропанол стимулирует темпы пролиферации и дифференцировки эритроидных прекурсоров, активируя секрецию ЭПА клеточными элементами ГИМ, а так же увеличивая уровень ЭПА в сыворотке крови.

5. В условиях конфликтной ситуации в ранний период десинхронизация процессов пролиферации и дифференцировки гранулоцито-макрофагальных прекурсоров под влиянием экстракта женьшеня связана с угнетением образования макрофагнгативных гемопоэтических островков; снижение пролиферативной активности гранулоцито-макрофагальных предшественников и их содержания в костном мозге под действием экстракта шлемника байкальского достигается за счет нарушения образования эритро-гранулоцитарных гемопоэтических островков и падения уровня КСА от адгезирующей и неадгезирующей фракций клеточных элементов ГИМ и в сыворотке крови; стимуляция кропанолом колониеобразующей способности гранулоцито-

макрофагальных прекурсоров связана с формированием дополнительных гранулоцитарных гемопоэтических островков.

6. При конфликтной ситуации в поздний период при использовании экстракта женьшеня в основе десинхронизации процессов пролиферации и дифференцировки гранулоцито-макрофагальных предшественников лежит нарушение формирования макрофагнегативных гемопоэтических островков; при введении экстракта шлемника байкальского угнетение дифференцировочной активности гранулоцито-макрофагальных предшественников связано со снижением формирования гранулоцитарных гемопоэтических островков; при использовании кропанола стимуляция выхода гранулоцито-макрофагальных прекурсоров зависит от увеличения уровня КСА в сыворотке крови.

7. В условиях депривации парадоксального сна в ранний период препараты стимулируют пролиферативную активность эритроидных клеток-предшественников и их выход в костный мозг за счет формирования дополнительных эритроидных гемопоэтических островков. Кроме этого экстракт женьшеня увеличивает уровень ЭПЛ от адгезирующей фракции клеточных элементов ГИМ и в сыворотке крови, а кропанол, в свою очередь, активирует выработку ЭПА адгезирующими и неадгезирующими нуклеарами.

8. При депривации парадоксального сна в поздний период препараты стимулируют процессы пролиферации и дифференцировки коммитированных клеток-предшественников эритропоэза и усиливают их выход в костный мозг за счет образования дополнительных эритроидных гемопоэтических островков, усиления продукции ЭПА адгезирующей фракцией клеточных элементов ГИМ. Специфика влияния экстракта женьшеня заключается в увеличении уровня ЭПА в сыворотке крови; кропанол - в образовании эритро-гранулоцитарных гемопоэтических островков.

9. В условиях депривации парадоксального сна в ранний период растительные экстракты угнетают пролиферативную (экстракт женьшеня) и дифференцировочную (экстракт шлемника байкальского) активность гранулоцито-макрофагальных прекурсоров за счет падения уровня КСА от неадгезирующей фракции клеточных элементов ГИМ (экстракт женьшеня), нарушения образования эритро-гранулоцитарных гемопоэтических островков и падения секреции КСА адгезирующими и неадгезирующими нуклеарами. Кропанол приводит к десинхронизации процессов пролиферации и дифференцировки гранулоцито-макрофагальных предшественников, за счет стимуляции связывания адгезирующими элементами ГИМ гранулоцито-макрофагальных прекурсоров и снижения при этом образования гранулоцитарных и эритро-гранулоцитарных гемопоэтических островков.

10. При депривации парадоксального сна на 4-7-е сутки после введения экстракта женьшеня и кропанола в основе десинхронизации процессов пролиферации и дифференцировки коммитированных клеток-предшественников грануломоноцитопоэза лежит снижение связывающей способности адгезирующих мислокариоцитов в отношении гранулоцито-макрофагальных предшественников, нарушение формирования гранулоцитарных гемопоэтических островков. При этом экстракт женьшеня уменьшает, а кропанол, напротив, увеличивает КСА от неадгезирующей фракции мислокариоцитов и в сыворотке крови. Кропанол угнетает выработку КСА от адгезирующей фракции клеточных элементов ГИМ. Экстракт шлемника байкальского, снижает интенсивность дифференцировки гранулоцито-макрофагальных прекурсоров за счет нарушения образования эритро-гранулоцитарных гемопоэтических островков, падения

выработки короткодистантных гуморальных регуляторов грануломоноцитопоза адгезирующей и неадгезирующей фракциями клеточных элементов ГИМ и уменьшения уровня КСА в сыроворотке крови.

11. В условиях конфликтной ситуации реакция гранулоцитарного роста кроветворения при введении экстракта женьшеня в ранний период исследования аналогична таковой при блокаде адreno-, М-холино-, С2-серотониновых, Д2-дофаминовых рецепторов, а так же истощении депо катехоламинов; в поздний период наблюдения - Д2-дофаминовых, М-холино- и адренорсцепторов либо вегетативных ганглиев. Влияние экстракта шлемника байкальского (4-7-е сутки) на содержание незрелых и зрелых форм нейтрофильных гранулоцитов сходно с описанным при истощении депо катехоламинов либо блокаде вегетативных ганглиев и М-холинорецепторов, а кропанола - β -адreno- и М-холинорецепторов либо вегетативных ганглиев.

12. Реакция эритроидного роста кроветворения при конфликте в ранний период наблюдения на фоне курсового введения экстракта женьшеня соответствует таковой при блокаде С2-серотониновых, адreno-, М-холинорсцепторов и вегетативных ганглиев; в поздний период исследования - β -адренорецепторов либо вегетативных ганглиев. Влияние экстракта шлемника байкальского (1-3-и сутки) аналогично наблюдаемому при блокаде адренорецепторов, вегетативных ганглиев либо истощении депо катехоламинов; на 4-7-е сутки - дофаминергических, серотонинергических, адренергических, М-холинергических структур либо истощении депо катехоламинов, а кропанола в ранний период исследования соответствует таковому при блокаде Д2-дофаминовых рецепторов; на 4-7-е сутки - Д2-дофаминовых, С2-серотониновых, адreno- и М-холинорецепторов и истощении запасов катехоламинов.

13. При депривации парадоксального сна состояние костномозгового гранулоцитопоза на 1-3-и сутки при введении экстракта женьшеня соответствует таковому при блокаде β -адreno- и М-холинорецепторов, а так же истощении депо катехоламинов; на 4-7-е сутки - блокаде адренергической и серотонинергической систем. Влияние экстракта шлемника байкальского на 1-3-и сутки соответствует таковому при блокаде М-холинорецепторов, вегетативных ганглиев и истощении депо катехоламинов. Эффект кропанола в ранний период исследования сопоставим с таковым при блокаде Д2-дофаминовых и С2-серотониновых рецепторов и при истощении депо катехоламинов; в поздний период наблюдения - М-холинсргических структур.

14. Отмена депрессии костномозгового эритропоза при депривации парадоксального сна экстрактом женьшеня (1-3-и сутки) соответствует таковой при блокаде адreno-, Д2-дофаминовых и С2-серотониновых рецепторов; на 4-7-е сутки - вегетативных ганглиев и истощении депо катехоламинов. Влияние экстракта шлемника байкальского (1-3-и сутки) аналогично таковому при блокаде адренергических, М-холинергических, дофаминергических, серотонинергических структур; в поздний период - при блокаде адreno- и М-холинорецепторов. Эффект кропанола в ранний период соответствует таковому при блокаде адreno-, С2-серотониновых, Д2-дофаминовых и М-холинорецепторов; в поздний период - Д2-дофаминовых и С2-серотониновых рецепторов и вегетативных ганглиев, а так же истощении запасов катехоламинов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации
Монографии:

Роль нервной системы в регуляции кроветворения. - Томск: Изд-во ТГУ, 2004. - С. 143. (в соавт. с Гольдбергом Е.Д., Дыгаем А.М., Скурихиным Е.Г., Суловым Н.И.).

Статьи

1. Реакции эритрона на невротические воздействия // Материалы VII Всероссийского симпозиума «Коррекция гомеостаза». - Красноярск, 1996. - С. 99-100. (в соавт. с Суловым Н.И., Скурихиным Е.Г., Чуриным А.А.).
2. К вопросу о механизмах соматизации неврозов // 3-й съезд физиологов Сибири и Дальнего востока. - Новосибирск, 1997. - С. 68 (в соавт. с Дыгаем А.М., Суловым Н.И., Скурихиным Е.Г., Чуриным А.А., Гольдбергом Е.Д.).
3. Роль симпатической нервной системы в развитии изменений в поведенческой сфере, вызванных экспериментальными невротическими воздействиями // Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов. - Томск, 1997. - Т. 9. - С. 98 (в соавт. с Скурихиным Е.Г., Суловым Н.И.).
4. Роль адренергических структур в регуляции эритропоза при невротических воздействиях // Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов. - Томск, 1997. - Т. 9. - С. 105 (в соавт. со Скурихиным Е.Г.).
5. Влияние экстракта шлемника байкальского на выработку условного рефлекса в условиях экспериментального невроза // Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов. - Томск, 1997. - Т. 9. - С. 127 (в соавт. с Чуриным А.А., Скурихиным Е.Г.).
6. Механизмы регуляции эритропоза в условиях экспериментальных невротических воздействий // Бюл. СО РАМН. - 1998. - № 1, - С. 129-134 (в соавт. с Гольдбергом Е.Д., Дыгаем А.М., Суловым Н.И., Скурихиным Е.Г., Чуриным А.А.).
7. Модулирующие эффекты препаратов шлемника байкальского на реакции эритрона в условиях невротических воздействий // Эксперим. и клин. фармакология. — 1998. — Т. 61. - № 1. - С. 37-39 (в соавт. с Дыгаем А.М., Суловым Н.И., Скурихиным Е.Г., Чуриным А.А.).
8. Реакции гранулоцитарного роста кроветворения в условиях экспериментальных невротических воздействий // Бюл. эксперим. биол. и медицины. - 1998. - Т. 126. - № 12. - С. 628-631 (в соавт. с Дыгаем А.М., Суловым Н.И., Скурихиным Е.Г., Боровик Ю.А., Зюзьковым Г.Н., Гольдбергом Е.Д.).
9. Некоторые аспекты механизма действия адаптогенных препаратов // Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов /Под ред. Е.Д.Гольдберга. Изд-во Том.ун-та, 1999. - Т. 10. - С. 94-104 (в соавт. с Суловым Н.И., Скурихиным Е.Г., Першиной О.В., Шиловой И.В.).
10. Коррекция препаратами шлемника байкальского изменений в системе крови при экспериментальных невротических воздействиях // Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов /Под ред. Е.Д.Гольдберга. Изд-во Том.ун-та, 1999. - Т. 10. - С. 166-168 (в соавт. Чуриным А.А., Скурихиным Е.Г.).
11. Роль адренергических структур в регуляции кроветворения в условиях экспериментальных невротических воздействиях // Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов /Под ред. Е.Д.Гольдберга. Изд-во Том.ун-та, 1999. - Т. 10. - С. 168-170 (в соавт. с Скурихиным Е.Г., Зюзьковым Г.Н.).
12. О роли центральных адренергических структур в регуляции кроветворения в условиях экспериментальных невротических воздействий // Бюл. эксперим. биол. и меди-

цины. - 1999. - Т. 127. - Приложение № 1. - С. 7-11 (в соавт с Сусловым Н.И., Скурихиным Е.Г., Минаковой М.Ю., Зюзьковым Г.Н., Дыгаем А.М.).

13. Механизмы регуляции гемопоэза в условиях невротических воздействий // Второй Российский конгресс по патофизиологии с международным участием. Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы (экспериментальные и клинические аспекты). - Москва, 2000. - С. -1 (в соавт. с Дыгаем А.М., Суловым Н.И., Скурихиным Е.Г., Зюзьковым Г.Н.).

14. Адренергические механизмы влияния препаратов природного происхождения на систему крови в условиях иммобилизационного стресса // Материалы международной научной конференции. Поиск, разработка и внедрение новых лекарственных средств и организационных форм фармацевтической деятельности. - Томск, 2000. - С. 186-187 (в соавт. с Суловым Н.И., Скурихиным Е.Г., Пахомовой А.В., Ратнер Г.М., Масной Н.В., Чуриным А. А., Минаковой М.Ю., Зюзьковым Г.Н.).

15. Коррекция адаптогенами изменений в системе крови при экспериментальных невротических воздействиях // Проблемы экспериментальной и клинической фармакологии (сборник научных работ молодых ученых). - Томск, 2000. - С. 34-36 (в соавт. с Скурихиным Е.Г., Минаковой М.Ю., Зюзьковым Г.Н., Пахомовой А.В.).

16. Роль вегетативных ганглиев в регуляции кроветворения при экспериментальных невротических воздействиях // Проблемы экспериментальной и клинической фармакологии (сборник научных работ молодых ученых). - Томск, 2000. - С. 37-38 (в соавт. со Скурихиным Е.Г.).

17. Роль дофамин- и серотонинергических систем в регуляции кроветворения в условиях экспериментальных невротических воздействий // Проблемы экспериментальной и клинической фармакологии (сборник научных работ молодых ученых). — Томск, 2000. - С. 39-40 (в соавт. с Скурихиным Е.Г., Минаковой М.Ю., Зюзьковым Г.Н., Пахомовой А.В.).

18. Коррекция резерпином, дигидроэрготамином и пропранололом изменений в поведении мышей при экспериментальных невротических воздействиях // Проблемы экспериментальной и клинической фармакологии (сборник научных работ молодых ученых). - Томск, 2000. - С. 41-42 (в соавт. с Скурихиным Е.Г., Першиной О.В., Федичевым Е.И., Зюзьковым Г.Н.).

19. Влияние байкалина на поведение мышей после экспериментального невротического воздействия // Проблемы экспериментальной и клинической фармакологии (сборник научных работ молодых ученых). - Томск, 2000. - С. 54-55 (в соавт. с Скурихиным Е.Г., Чуриным А.Л.).

20. Адренергические механизмы влияния адаптогенов на периферическую кровь в условиях иммобилизационного стресса // Бюл. СО РАМН. - 2000. - № 2. - С. 86-92 (в соавт. с Скурихиным Е.Г., Минаковой М.Ю.).

21. Адренергические и холинергические механизмы регуляции кроветворения в условиях экспериментальных невротических воздействий // Бюл. эксперим. биол. и медицины. - 2000. - Т. 129. - № 4. - С. 381-385 (в соавт. с Гольдбергом Е.Д., Дыгаем А.М., Скурихиным Е.Г., Суловым Н.И.).

22. Значение индивидуальных особенностей когнитивной деятельности для проявления ноотропных свойств адаптогенных препаратов // 3-я Международная конференция «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам» (тезисы). - Суздаль, 2001. - С. 142 (в соавт. с Суловым Н.И., Скурихи-

ным Е.Г., Зюзьковым Г.Н., Першиной О.В., Федоровым А.Л., Дыгаем А.М., Гольдбергом Е.Д.).

23. Коррекция изменений в системе крови при депривации парадоксальной фазы сна различными адаптогенами // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии. - Томск, 2001. - С. 126-129 (в соавт. с Скурихиным Е.Г., Першиной О.В.).

24. Механизмы регуляции кроветворения в условиях экспериментальных невротических воздействий // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии. - Томск, 2001. - С. 138-141 (в соавт. с Скурихиным Е.Г., Першиной О.В., Минаковой М.Ю.).

25. Особенности ноотропной активности адаптогенных препаратов // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии. - Томск, 2001. - С. 149-152 (в соавт. с Суловым Н.И., Першиной О.В., Скурихиным Е.Г., Федоровым А.А.).

26. Роль центральной нервной системы в регуляции кроветворения в условиях экспериментальных невротических воздействий // Бюл. эксперим. биол. и медицины. - 2001. - Т. 131. - № 1. - С. 43-47 (в соавт. с Дыгаем А.М., Суловым Н.И., Скурихиным Е.Г., Зюзьковым Г.Н., Пахомовой А.В., Гольдбергом Е.Д.).

27. Некоторые аспекты механизма действия адаптогенных препаратов // Бюл. эксперим. биол. и медицины. - 2001. - Приложение № 1. - С. 6-9 (в соавт. с Суловым Н.И., Скурихиным Е.Г., Першиной О.В., Фединым Е.И., Литвиненко В.И., Дыгаем А.М., Гольдбергом Е.Д.).

28. Реакции системы крови в ответ на депривацию парадоксальной фазы сна при введении адаптогенов // Международная конференция «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической морфологии», Выпуск 2 (тезисы). - Томск, 2002. - С. 112-113 (в соавт. с Гольдбергом Е.Д., Дыгаем А.М., Суловым Н.И., Скурихиным Е.Г., Першиной О.В., Минаковой М.Ю.).

29. Механизмы действия адаптогенов на гранулоцитопоз в условиях экспериментальных невротических воздействий // 4 съезд физиологов Сибири (тезисы). - Новосибирск, 2002. - С. 58-59 (в соавт. с Гольдбергом Е.Д., Дыгаем А.М., Суловым Н.И., Скурихиным Е.Г., Першиной О.В., Минаковой М.Ю.).

30. Влияние препаратов природного происхождения на систему крови и когнитивные функции при гипоксическом воздействии // 4 съезд физиологов Сибири (тезисы). - Новосибирск, 2002. - С. 218-219 (в соавт. с Першиной О.В., Суловым Н.И., Скурихиным Е.Г.).

31. Механизмы действия адаптогенов на эритропоз в условиях депривации парадоксальной фазы сна // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии. - Томск, 2002. - С. 146-151 (в соавт. с Скурихиным Е.Г., Першиной О.В., Минаковой М.Ю.).

32. Локальные механизмы контроля процессов пролиферации и дифференцировки кроветворных клеток-предшественников при экспериментальных невротических воздействиях // Бюл. эксперим. биол. и медицины. - 2002. - Т. 133. - № 1. - С. 17-21 (в соавт. с Дыгаем А.М., Скурихиным Е.Г., Суловым Н.И.).

33. Влияние природных препаратов с ноотропными и адаптогенными свойствами на биоэлектрическую активность коры мозга крыс // Эксперим. и клин. фармакология. - 2002. - Т. 65. - № 1. - С. 7-10 (в соавт. с Суловым Н.И., Чуриным А.А., Скурихиным Е.Г., Стальбовским А.О., Литвиненко В.И., Дыгаем А.М.).

34. Влияние адаптогенов на гранулоцитопоз в условиях депривации парадоксальной фазы сна // Бюл. эксперим. биол. и медицины. - 2002. - Т. 133. - № 3. - С. 304-308 (в соавт. с Скурихиным Е.Г., Суловым Н.И., Дыгаем А.М., Гольдбергом Е.Д.).
35. Механизмы действия адаптогенов на эритроиоз в условиях депривации парадоксальной фазы сна // Бюл. эксперим. биол. и медицины. - 2002. - Т. 133. - № 5. - С. 496-500 (в соавт. с Скурихиным Е.Г., Першиной О.В., Суловым Н.И., Минаковой М.Ю., Дыгаем А.М., Гольдбергом Е.Д.).
36. Влияние препаратов природного происхождения на систему крови и когнитивные функции при гипоксическом воздействии // Бюл. эксперим. биол. и медицины. - 2002. - Приложение № 1. - С. 27-30 (в соавт. с Першиной О.В., Суловым Н.И., Скурихиным Е.Г., Зюзьковым Г.Н., Минаковой М.Ю.).
37. Механизмы действия адаптогенов на гранулоцитопоз в условиях конфликтной ситуации // Бюл. эксперим. биол. и медицины. - 2002. - Приложение № 1. - С. 6-14 (в соавт. с Скурихиным Е.Г., Першиной О.В., Суловым Н.И.).
38. Значение индивидуальных особенностей животных для проявления ноотропных и адаптогенных свойств препаратов природного происхождения // Фундаментальные проблемы фармакологии. Сб. Тез. 2-го съезда Рос.науч.общества фармакологии. М., 2003 г. апр., 1 ч., с. 134 (в соавт. с Гольдбергом Е.Д., Суловым Н.И., Дыгаем А.М., Скурихиным Е.Г., Першиной О.В., Минаковой М.Ю.).
39. Влияние препаратов природного происхождения на эритропоз в условиях конфликтной ситуации и возможные механизмы их действия // Бюл. эксперим. биол. и медицины. - 2003. - Т. 136. - № 8. - С. 190-194 (в соавт. с Скурихиным Е.Г., Першиной О.В., Минаковой М.Ю., Суловым Н.И., Дыгаем А.М.).
40. Влияние индивидуальных особенностей когнитивной деятельности животных на проявление невротической реакции и их коррекция препаратами природного происхождения // Бюл. эксперим. биол. и медицины. — 2003. - Приложение № 2. — С. 45-49 (в соавт. с Суловым Н.И., Першиной О.В., Скурихиным Е.Г.).
41. Механизмы регуляции кроветворения при невротических воздействиях // Бюл. эксперим. биол. и медицины. - 2003. - Приложение № 2. - С. 76-84 (в соавт. с Гольдбергом Е.Д., Дыгаем А.М., Суловым Н.И., Скурихиным Е.Г., Минаковой М.Ю.).
42. Механизмы действия адаптогенов на систему крови // Актуальные проблемы фармакологии: Материалы конференции «Актуальные проблемы фармакологии». - Томск, 2004. - С. 111-113 (в соавт. с Першиной О.В.).
43. Ноотропные и адаптогенные свойства сверхмалых доз антител к пантогематогену // Актуальные проблемы фармакологии: Материалы конференции «Актуальные проблемы фармакологии». - Томск, 2004. - С. 131-133 (в соавт. с Федоровым А.А., Першиной О.В., Суловым Н.И., Скурихиным Е.Г., Сергеевой С.А.).
44. Локальные механизмы регуляторного действия кропанола на гемопоэз при депривации парадоксального сна // Бюл. эксперим. биол. и медицины. - 2004. - Т. 137. - № 2. - С. 182-186 (в соавт. с Скурихиным Е.Г., Першиной О.В., Минаковой М.Ю., Суловым Н.И., Дыгаем А.М.).

Список сокращений

ад (неад) - адгезирующие (неадгезирующие) миелокариоциты

ВНС - вегетативная нервная система

ГЛМК - гамма-аминомасляная кислота

ГИМ - гемопозиндуцирующее микроокружение

ДОФУК - 3,4-диоксифенилуксусная кислота

ЗНГ - зрелые нейтрофильные гранулоциты

ИД - индекс дифференцировки

КОЕ(КлОЕ)-ГМ - колониеобразующая (кластерообразующая) единица гранулоцито-макрофагальная

КОЕ(КлОЕ)-Э - колониеобразующая (кластерообразующая) единица эритроидная

КС - конфликтная ситуация

$КСА_{ад}$ - колониестимулирующая активность супернатантов от адгезирующих миелокариоцитов

$КСА_{неад}$ - колониестимулирующая активность супернатантов от неадгезирующих миелокариоцитов

ННГ - незрелые нейтрофильные гранулоциты

ОК (Г, Э, ЭГ) ГО - общее количество (гранулоцитарный, эритроидный, эритро-гранулоцитарный) гемопозитических островков

ОКК - общее количество кариоцитов

ОКЛ - общее количество лейкоцитов

$РИП_{показатель}$ ^{сути} - разность интегральных показателей, верхний индекс обозначает сроки исследования, нижний индекс - исследуемый показатель

ЦНС - центральная нервная система

ЭН - экспериментальные неврозы

$ЭПА_{ад}$ - эритропоэтическая активность супернатантов от адгезирующих миелокариоцитов

$ЭПА_{неад}$ - эритропоэтическая активность супернатантов от неадгезирующих миелокариоцитов

13110

Из фондов Российской национальной библиотеки

**Заказ 625. Тираж 100.
Томский государственный университет
систем управления и радиоэлектроники
Томск, пр. Ленина, 40**