

ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 615.322

doi: 10.17223/19988591/44/8

Т.А. Замощина^{1,2}, Т.И. Бердникова¹,
В.И. Отмахов¹, Е.С. Шелег¹, Е.М. Теплякова²

¹Национальный исследовательский Томский государственный университет,
г. Томск, Россия

²Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия

Влияние экстракта лабазника на ритмическую организацию суточной динамики температуры тела и поведенческой активности крыс

Взаимодействие человека с окружающими факторами внешней среды рассматривается в неразрывной связи с его повторяющимися эндогенными процессами, основу которых составляют биологические ритмы. Многие факторы современной жизни человека нарушают структуру временной организации процессов жизнедеятельности, поэтому актуализируется проблема хронофизиологической адаптации человека. Важную роль в механизмах синхронизации околосуточных ритмов играют соединения лития. Целью исследования – выявить специфическую для лития хронобиологическую активность литийсодержащих экстрактов лабазника вязолистного (*Filipendula ulmaria* L. (Maxim.)) и лабазника обыкновенного (*Filipendula vulgaris* Moench) в эксперименте на крысах. Установлено, что оба растительных экстракта обладали ритмомодулирующим действием, однако у экстракта *F. ulmaria* оно оказалось более выраженным и направленным как на поведенческий, так и на температурный ритм, отражающий деятельность двух разных, но взаимосвязанных осцилляторов в организме животных. Ритмомодулирующий эффект экстракта *Filipendula ulmaria* проявлялся в более ускоренной перестройке поведенческих и температурных ритмов в свободно текущее состояние, которое наблюдается у животных в периоды солнцестояний. Таким образом, в периоды зимнего и летнего солнцестояний экстракт *Filipendula ulmaria*, повышая содержание лития в организме крыс и ускоряя перестройку ритмов поведенческой активности и температуры тела на режим эндогенных осцилляторов, сглаживал состояние сезонного десинхроноза в ритмостазе животных.

Ключевые слова: литий; растительные экстракты; биологические ритмы; *Filipendula*; зимнее и летнее солнцестояние.

Введение

С развитием авиации увеличивается количество трансмеридианных авиаперелетов, во многих сферах деятельности широкое распространение

получили сменные графики работы [1, 2], в широком доступе находятся седативные средства, человека окружает постоянно меняющаяся гелиогеофизическая среда с магнитными бурями [3]. Во всех этих случаях изменяется временная организация процессов жизнедеятельности и возникает десинхроноз, который способен провоцировать у человека не только ухудшение самочувствия, понижение работоспособности, нарушение сна, возникновение астении [1], но и формирование патологических процессов в различных физиологических системах [4, 5]. Показано, что своевременная диагностика и коррекция десинхроноза улучшают показатели здоровья человека, его работоспособность и даже когнитивные функции [6]. Таким образом, десинхроноз является «болезнью современности», а проблема коррекции десинхроноза заслуживает особого внимания.

Полагают, что важную роль в механизмах синхронизации биологических ритмов играют соединения лития. Еще в начале 70-х годов прошлого века обнаружили ритмомодулирующую активность лития, направленную на изменение параметров некоторых биологических ритмов и, прежде всего, околосуточных (циркадианных) [7].

Катион лития в микроколичествах содержится во всех тканях человека, животных и некоторых растений. При введении животным солей лития микроэлемент избирательно аккумулируется мозгом, в наибольшей степени гипоталамо-гипофизарной областью и стриатумом. Предполагается, что это происходит вследствие наименьшей жесткости гематоэнцефалического барьера в этих областях головного мозга [8].

Следует подчеркнуть, что соли лития явились первым фармакологическим средством с ярко выраженным ритмомодулирующим действием. Установлено, что катион на физиологическом уровне удлиняет периоды циркадных ритмов, увеличивает их амплитуду, а также задерживает фазы суточных ритмов импульсной активности нейронов-пейсмейкеров супрахиазматических ядер (СХЯ), являющихся главными ритмоводителями в организме человека и млекопитающих [7, 9, 10]. Все это приводит к замедлению хода «биологических часов». Литий может модифицировать ритмы сна, подвижности, приема пищи, суточной динамики температуры тела [9, 11, 12].

В настоящее время активно изучаются механизмы ритмомодулирующих эффектов лития. Существует несколько гипотез о реализации хронобиологических эффектов катиона. В одной из гипотез высказывается предположение о том, что первичной мишенью для лития в организме является гликоген-синтаза-киназа-3. Это фермент, при активации которого уменьшается амплитуда циркадных поведенческих ритмов и повышается возбудимость нейронов СХЯ (особенно в ночное время) [13, 14]. Литий, ингибируя гликоген-синтазу-киназу-3, удлиняет период и увеличивает амплитуду циркадных ритмов [14, 15]. В другой работе исследуют тесные связи «суточных генов» и системы «стресс-реакция», которые по механизмам обратной связи регулируют деятельность друг друга [16].

Известно, что растения являются лучшими природными источниками макро- и микроэлементов вследствие того, что комплексные соединения, образующиеся в них, лучше усваиваются организмом человека и обладают полимодальным действием. Ранее доказаны ритмомодулирующие свойства лития оксибутирата [9] и продемонстрированы таковые для литийсодержащего экстракта репешка волосистого (*Agrimonia pilosa* Ledeb.) [17]. Исходя из этого, весьма актуально изыскание растений, в которых накапливается литий, связанный с комплексом органических соединений растений, и создание на их основе лекарственных препаратов в виде водных и спиртовых извлечений, обладающих хронобиологической активностью, направленной на коррекцию десинхроноза.

С помощью метода пламенной фотометрии нами установлено высокое содержание лития в одном из представителей семейства розоцветных (*Rosaceae*) – *Filipendula ulmaria*. Содержание биоэлемента составило порядка 19,9 мг/кг сырья, что по сравнению с другими растениями [18] указывало на очень высокую концентрацию элемента в растении. После получения сухого экстракта *F. ulmaria* установлено, что содержание лития в нем составляло 90 мг/кг. Содержание лития в экстракте другого вида лабазника – *F. vulgaris* – составило 22,9 мг/кг.

Цель работы – выявление в эксперименте на крысах специфической для лития хронобиологической активности литийсодержащих экстрактов *Filipendula ulmaria* и *F. vulgaris*.

Материалы и методики исследования

Для выявления специфической для лития хронобиологической активности литийсодержащих экстрактов *Filipendula ulmaria* и *F. vulgaris*, произрастающих в одних и тех же местах на территории Томской области, изучалось их влияние на ритмическую организацию суточной динамики температуры тела крыс и поведенческой активности животных в открытом поле.

Экспериментальное исследование включало в себя две серии хронобиологического эксперимента, которые проведены в периоды зимнего и летнего солнцестояний. Последние характеризуются коротким (зимнее солнцестояние) или длинным (летнее солнцестояние) днем со слабой интенсивностью естественного освещения зимой на территории Западной Сибири. В этих условиях биологические ритмы лабораторных животных (и в природных популяциях) [19] нередко высвобождаются из-под контроля внешнего времязадателя – свето-темнового цикла – и становятся аритмичными либо свободно текущими, т.е. не захваченными циклом свет–темнота. Процесс перестройки биологических ритмов в свободно текущее состояние протекает в виде сезонного десинхроноза, поскольку одни ритмы еще находятся под контролем свето-темнового цикла, а другие уже перестраиваются на режим эндогенного осциллятора [19].

Первая серия проведена в период зимнего солнцестояния (декабрь 2015 г., свет:темнота 6:18) на 28 половозрелых крысах-самцах линии «Wistar» массой 200–300 г, выращенных в НИИ фармакологии им. Е.Д. Гольдберга ТНЦ СО РАМН (г. Томск). Животных этой серии разделили на 4 группы по 7 особей и содержали в условиях комфортной температуры (22°C), при естественном освещении и свободном доступе к пище и воде (стандартная диета). Первая группа являлась интактной – крысы не подвергались никаким воздействиям. Вторая группа – контрольная № 1, животные получали очищенную воду внутривентрально в эквивалентных опытным группам количествах (при помощи зонда). Третья группа – контрольная № 2 – получала официальный препарат – синтетическую соль lithium oxybate (INN) в дозе 10 мг/кг. Четвертая группа – опытная – получала экстракт *F. ulmaria* внутривентрально в дозе, эквивалентной по содержанию лития 10 мг/кг официальной соли lithium oxybate и составлявшей 0,63 мг/кг.

Вторая серия экспериментов проведена в период летнего солнцестояния (июнь 2016 г.) на 18 половозрелых крысах-самцах линии «Wistar» массой 210–310 г, выращенных также в НИИ фармакологии им. Е.Д. Гольдберга ТНЦ СО РАМН (г. Томск). Животных разделили на 3 группы по 6 особей и содержали в аналогичных первой серии условиях. Первая группа была интактной. Вторая – контрольная – получала растительный экстракт *F. vulgaris* (с низким содержанием лития), который вводили животным внутривентрально в объеме и массе, соответствующим массе и объему вводимого крысам экстракта *F. ulmaria* (2 мл). Третья группа – опытная – получала экстракт *F. ulmaria* в дозе, эквивалентной по содержанию лития 10 мг/кг официальной соли lithium oxybate так же, как и в зимней серии.

Все процедуры с животными проведены в соответствии с международными правилами и нормами обращения с лабораторными животными, не противоречащими Женевской конвенции 1985 г. о «Международных принципах биомедицинских исследований с использованием животных».

Поскольку ранее показана важная роль фактора времени в направленности действия лития [12, 20] и продемонстрирована синхронизирующая активность lithium oxybate в отношении поведенческих и температурных ритмов крыс при введении препарата в утренние часы суток [12], в нашем эксперименте было выбрано именно это время введения (8:30) как официального препарата, так и растительных экстрактов и воды очищенной.

Для получения экстрактов растения *F. ulmaria* и *F. vulgaris* собраны в фазу цветения из естественного местообитания в экологически чистом Кожевниковском районе Томской области. Растения высушивали при комнатной температуре и хранили до момента приготовления экстрактов. Получение экстрактов осуществляли методом многократной перколяции (реперколяции). Для этого использовали измельченную траву указанных растений с размером частиц 3–5 мм и влажностью 13–15%. В качестве растворителя (экстрагента) применяли 20%-ный этиловый спирт. Выбор экстрагента обусловлен

высокой водорастворимостью органических и неорганических солей лития [21], а также необходимостью предохранить экстракт от контаминации микроорганизмами с помощью этилового спирта в условиях длительной (6 сут) реперколяции. Экстракцию проводили методом ступенчатого трехкратного экстрагирования сырья при комнатной температуре. Соотношение сырья и экстрагента составляло 1:2, на каждом этапе передвижка извлечения осуществлялась через 24 ч. Полученные извлечения объединяли и освобождали от механических включений. Далее жидкий экстракт высушивали при температуре не более 30–40°C. После определения концентрации лития экстракты использовали в эксперименте. Для этого навески экстрактов и lithium oxybate для каждого животного, рассчитанные указанным выше способом, вновь растворяли в 2 мл воды очищенной и вводили животным внутривентрикулярно на протяжении 9 дней в утренние часы суток, причем на 7, 8, 9-е сут проводили хронобиологический эксперимент. Эти сроки ранее были апробированы в эксперименте [12].

Определение содержания лития в сухом растительном сырье, экстрактах, полученных на его основе, а также в биологических образцах животных (высушенных до постоянной массы в сушильном шкафу при температуре 100–105°C) проводили методом пламенной фотометрии на спектрометре «SOLAAR серии S» производства «Thermoelectron» (США) [22]. Метод основан на сравнении поглощения или пропускания света стандартными и исследуемыми растворами [22]. Выбор метода обусловлен наибольшей точностью определения концентрации щелочных металлов в пробах.

Хронобиологическая активность полученных экстрактов оценивалась путем изучения трехсуточной динамики поведенческой активности крыс в «открытом поле» и температуры тела животных [23, 24]. Замеры температуры тела и поведенческой активности проводили каждые 4 ч на протяжении трех последовательных суток, т.е. для каждого животного ($n=6-7$) получено по 18 измерений. При этом регистрировались: горизонтальный (животное пересекло линию на площадке всеми лапами), вертикальный (стойка крысы на двух задних лапах) и норковый (крыса полностью погружает голову в отверстие площадки) компоненты на протяжении 5 мин. Температуру тела крысы измеряли после теста «открытое поле» при помощи ректального электротермометра ТПЭМ-1, погружая его датчик в прямую кишку животного на глубину не более 25 мм.

Статистическую значимость различий между выборками определяли с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни, а статистическую обработку хронобиологических данных проводили методами дисперсионного анализа и косинор-анализа [25, 26].

Результаты исследования и обсуждение

В периоды солнцестояний происходят сезонные изменения гелиогеофизических параметров (изменение соотношения светлого и темного проме-

жутков суток, интенсивности светового излучения, температуры). Известно, что при изменении ритмов освещенности эндогенная ритмика животных (в том числе и человека) начинает адаптироваться к новым внешним условиям. Однако переключение на новые временные указатели происходит не сразу. У человека, например, подобная адаптация может длиться от 1 до 3 нед. В процессе перестройки временной структуры организма начинают изменяться нормы суточных кривых, фазы, периоды и амплитуды колебаний показателей работоспособности человека и его физиологических процессов [19]. При этом некоторые ритмы перестраиваются на эндогенный осциллятор и становятся околосуточными, а другие продолжают колебаться в суточном режиме. Таким образом, внешняя десинхронизация может провоцировать возникновение внутренней [19].

В нашем исследовании в период зимнего солнцестояния в интактной группе крыс в спектре ритмов поведенческой активности полностью отсутствовала какая-либо ритмика. Однако в спектре ритмов температуры тела определялись две гармоники – 12 и 25 ч, акрофазы (время максимальной выраженности параметра) которых приходились на утренние часы (табл. 1), что указывало на дневной тип активности животных и перестройку температурного ритма на свободно текущий режим, т.е. на режим эндогенного осциллятора.

Таким образом, в интактной группе крыс в период зимнего солнцестояния проявлялся внутренний (между температурными и поведенческими ритмами) и внешний (между физиологическими ритмами и внешним светотемновым циклом) десинхроноз.

В контрольной группе животных, получавших очищенную воду, также наблюдался десинхроноз. Однако в спектре ритмов температуры тела появлялся 24-часовой ритм (см. табл. 1). Его возникновение можно связать с 24-часовым циклом введения животным очищенной воды, поскольку известно захватывающее ритмы действие пищевого (или питьевого) цикла [19], а также стрессирующих факторов [16].

В группе животных, получавших *lithium oxybate*, в спектре ритмов двигательной активности наблюдалось повышение чувствительности ритмов к 24-часовому внешнему циклу инъекций, о чем свидетельствовало появление выраженной 24-часовой гармоники (см. табл. 1). Ритмы температурного показателя сохраняли свободно текущее состояние, о чем говорило наличие 12 и 25-часовых гармоник.

Таким образом, в период зимнего солнцестояния *lithium oxybate* способствовал восстановлению 24-часового ритма поведенческой активности, утраченного в период солнцестояния (см. интактную и контрольную группы крыс, табл. 1), и свободно текущего ритма температуры тела. Аналогичные исследования, проведенные нами 10 годами раньше [12], продемонстрировали аналогичные результаты. К сожалению, исследований подобного плана других авторов нам обнаружить не удалось.

Таблица 1 [Table 1]

**Ритмическая организация температуры тела и двигательной активности крыс
в период зимнего солнцестояния (свет:темнота 6:18)**

**[Rhythmic organization of body temperature and motor activity of rats
in the period of the winter solstice (light:dark 6:18)]**

Условия эксперимента [Conditions of the experiment]	Физиологические показатели [Physiological parameters]	Параметры ритмов [Rhythm parameters]			
		Период, ч [Period, h]	Мезор [Mesor] ($M \pm m$)	Амплитуда (отн. ед.) [Amplitude, rel. units]	Акрофаза (ч:мин) [Acrophase, h:min]
Интактная группа [Intact group], n=7	МА, у.е. [c.u.]	Статистически значимых ритмов нет [No statistically significant rhythms]			
	Т, °C	12	36,3±0,2	0,5 (0,3–0,6)	00:02 (10:43–02:00)
		25	36,3±0,2	3,0 (2,8–3,2)	07:57 (07:31–08:21)
Вода очищенная [Purified water] 8:30, n=7	МА, у.е. [c.u.]	Статистически значимых ритмов нет [No statistically significant rhythms]			
	Т, °C	14	36,2±0,1	2,4 (1,9–2,8)	08:00 (07:36–08:26)
		24	36,2±0,1	0,5 (0,2–0,9)	10:36 (08:58–12:33)
Экстракт <i>Filipendula ulmaria</i> [Extract of <i>Filipendula ulmaria</i>] 8:30, n=7	МА, у.е. [c.u.]	10	12,3±3,0	5,2 (0,7–9,7)	05:07 (04:31–07:14)
		20	12,7±3,0	2,8 (0,2–5,4)	18:27 (15:45–04:57)
	Т, °C	14	35,9±0,1	2,6 (2,3–2,9)	08:00 (07:46–08:12)
		24	35,9±0,1	3,1 (2,9–3,4)	07:58 (07:24–08:33)
		25	35,9±0,1	0,3 (0,1–0,5)	11:08 (06:34–14:26)
Lithium oxybate 08:30, n=7	МА, у.е. [c.u.]	12	13,3±1,3	2,1 (1,3–2,9)	08:58 (07:52–09:55)
		24	12,7±1,1	1,5 (0,1–2,9)	12:00 (06:54–16:44)
	Т, °C	12	37,5±0,1	0,005 (0,001–0,008)	09:51 (08:08–00:11)
		25	37,3±0,1	0,084 (0,08–0,088)	08:11 (08:02–08:20)

Примечание. n – количество особей в группе; МА – двигательная активность (сумма горизонтального, норкового и вертикального компонентов, у.е.); Т – температура тела; мезор – среднее значение функции; амплитуда – наибольшее отклонение (max) функции от его среднего значения; акрофаза – время максимальной выраженности параметра; 08:30 – время введения препаратов.

[Note. n - Number of individuals in the group; MA - Motor activity (sum of horizontal, mink and vertical components, c.u.); T - Body temperature; Mesor - Average value of the function; Amplitude - The maximum deviation of the max function from its average value; Acrophase - Time of the maximum intensity of the parameter; 08:30 - Drug administration time].

В опытной группе крыс, получавших экстракт *F. ulmaria*, двигательная активность приобретала ритмический характер, о чем свидетельствовало появление 10 и 20-часовых составляющих в спектрах ритмов этого показателя, при доминировании 10-часового ритма. Однако в температурном

спектре ритмов наблюдалось появление трех статистически значимых гармоник – 14, 24 и 25 ч (см. табл. 1). Появление 25-часового ритма свидетельствовало о начавшейся перестройке температурного ритма в свободно текущее состояние.

Таким образом, экстракт *F. ulmaria* в период зимнего солнцестояния ускорял перестройку ритмов поведенческой активности и температуры тела в свободно текущее состояние.

Следующим этапом нашего исследования стало исключение влияния сопутствующих групп БАВ исследуемого растительного экстракта на проявление его ритмомодулирующего эффекта. Поскольку литературные данные свидетельствуют о сходном БАВ-составе *F. ulmaria* и *F. vulgaris* [27], а нами установлено, что содержание лития в экстракте *F. vulgaris* (22,9 мг/кг) значительно ниже такового в экстракте *F. ulmaria* (90 мг/кг), в летнюю серию эксперимента нами введена контрольная группа крыс, получавших растительный экстракт *F. vulgaris* с низким содержанием лития в количествах по массе и объему, соответствующих таковым *F. ulmaria*. Одновременно вышеуказанная группа выполняла функцию «контроля» для исключения влияния стрессового фактора в виде принудительного перорального введения.

В отличие от зимнего в период летнего солнцестояния в интактной группе крыс полностью отсутствовала ритмика в спектрах ритмов двигательной активности и температуры тела (табл. 2). У животных наблюдался внутренний и внешний десинхроноз.

В контрольной группе крыс, получавших экстракт *F. vulgaris*, в спектре ритмов поведенческой активности наблюдалось появление множества статистически значимых гармоник (см. табл. 2). Наличие такого обилия гармоник указывает на полное отсутствие синхронизации индивидуальных гармоник. Тем не менее двигательная активность в этой группе приобретала ритмический характер по сравнению с интактной группой. В спектре ритмов температуры тела статистически значимых ритмов не наблюдалось. Таким образом, экстракт *F. vulgaris* скорее всего являлся внешним синхронизатором, чем внутренним. Возможно, определенный вклад в этот процесс внесла сама процедура введения, а экстракт *F. vulgaris* повысил чувствительность к этому внешнему циклу. Кроме того, можно еще предположить, что отсутствие процессов синхронизации индивидуальных гармоник связано с более низкой дозой лития в контрольном экстракте *F. vulgaris* (в 4 раза меньше), которой оказалось недостаточно для осуществления механизма затягивания фазы ритма импульсной активности нейронов супрахиазматических ядер [9] или моноаминергических структур, модулирующих их деятельность [12].

В опытной группе крыс, получавших экстракт *F. ulmaria*, двигательная активность приобретала ритмичный характер, по сравнению с интактной группой животных, о чем свидетельствовало появление множества околосуточных и суточных гармоник (см. табл. 2).

В сравнении с контрольной группой крыс, получавших экстракт *F. vulgaris*, спектр ритмов этого же показателя в опытной группе сужался почти вдвое. В температурном спектре ритмов также наблюдалось появление ритмики, о чем говорило наличие 20 и 21-часовых гармоник. Если сравнить 21 ч периоды ритмов двигательной активности и температуры тела в группе крыс, получавших экстракт *F. ulmaria*, то видно, что акрофаза 21-часового ритма температуры тела наступала раньше, чем акрофаза 21-часового ритма двигательной активности, что и должно наблюдаться согласно литературным данным [19].

Таблица 2 [Table 2]

Ритмическая организация температуры тела и двигательной активности крыс в период летнего солнцестояния (свет:темнота 18:6)
[Rhythmic organization of body temperature and motor activity of rats in the period of the summer solstice (light: dark 18:6)]

Условия эксперимента [Conditions of the experiment]	Физиологические показатели [Physiological parameters]	Параметры ритмов [Rhythm parameters]			
		период, ч [Period, h]	Мезор [Mesor] (M±m)	Амплитуда (отн. ед.) [Amplitude, rel. units]	Акрофаза (ч:мин) [Acrophase, h:min]
Интактная группа [Intact group], n=6	МА, у.е. [c.u.]	Статистически значимых ритмов нет [No statistically significant rhythms]			
	T, °C	Статистически значимых ритмов нет [No statistically significant rhythms]			
Экстракт <i>Filipendula vulgaris</i> [Extract of <i>Filipendula vulgaris</i>], 8:30, n=6	МА, у.е. [c.u.]	20	19,1±2,3	10,8 (3,7–22,2)	06:24 (03:54–11:24)
		21	19,8±2,4	11,4 (3,5–23,6)	05:54 (03:24–11:24)
		22	20,6±2,5	12,0 (3,3–25,2)	05:24 (02:54–11:30)
		23	21,3±2,5	12,7 (3,2–26,8)	04:54 (02:18–11:30)
		24	22,1±2,7	13,4 (3,1–28,5)	04:18 (01:48–11:36)
		25	22,9±2,9	14,2 (3,2–30,3)	03:48 (01:18–11:42)
	T, °C	Статистически значимых ритмов нет [No statistically significant rhythms]			
Экстракт <i>Filipendula ulmaria</i> [Extract of <i>Filipendula ulmaria</i>], 8:30, n=6	МА, у.е. [c.u.]	21	27,0±3,2	15,1 (2,1–48,1)	06:12 (01:48–12:64)
		22	27,9±3,3	15,9 (2,1–49,8)	05:36 (01:12–13:00)
		23	28,9±3,5	16,7 (2,2–51,8)	05:06 (00:36–13:12)
		24	29,9±3,6	17,6 (2,2–53,9)	04:36 (00:30–13:24)
	T, °C	20	36,5±0,06	0,8 (0,2–1,6)	05:06 (01:48–06:54)
		21	36,6±0,07	0,8 (0,2–1,6)	04:36 (01:06–06:30)

Примечание. n – количество особей в группе; МА – двигательная активность (сумма горизонтального, норкового и вертикального компонентов, у.е.); T – температура тела; мезор – среднее значение функции; амплитуда – наибольшее отклонение (max) функции от его среднего значения; акрофаза – время максимальной выраженности параметра; 08:30 – время введения препаратов.

[Note. n - Number of individuals in the group; MA - Motor activity (sum of horizontal, mink and vertical components, c.u.); T - Body temperature; Mesor - Average value of the function; Amplitude - The maximum deviation of the max function from its average value; Acrophase - Time of the maximum intensity of the parameter; 08:30 - Drug administration time].

Таким образом, в период летнего солнцестояния экстракт лабазника вязолистного с высоким содержанием лития ускорял перестройку обоих ритмов на свободно текущий режим и облегчал внутреннюю синхронизацию между ритмами.

После того, как были продемонстрированы ритмомодулирующие свойства *F. ulmaria*, с помощью метода пламенной фотометрии определено совокупное содержание лития в организме крыс, получавших экстракт *F. vulgaris*, экстракт *F. ulmaria* и синтетическую органическую соль – lithium oxybate (табл. 3). Совокупное содержание лития в организме крыс рассчитывалось следующим образом. Суммировалось содержание лития во всех анализируемых образцах (печень, почки, сердце, мозг, кровь) для каждой крысы отдельно, а затем рассчитывалось среднее значение по группам.

Таблица 3 [Table 3]

**Изменение содержания Li в целом организме крыс
под влиянием литийсодержащих средств**
[Change in the content of Li in the organism of rats under
the influence of lithium-containing products]

	Интактная группа [Intact group], n=7	<i>Filipendula vulgaris</i> , n=6	<i>Filipendula ulmaria</i> , n=7	Lithium oxybate, n=7
Содержание Li (мкг/г) [Lithium content (ug/g)]	0,38 (0,28–0,36)	0,36 (0,22–0,47)	0,60 (0,45–0,56)*	2,70 (0,70–3,82)*

Примечание. Результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q1–25%; Q3–75%); * – $p < 0,05$ по отношению к интактной группе (непараметрический критерий Манна–Уитни); n – количество особей в группе.

[Note. Results are presented as median (Me) and quartiles (Q1-25%; Q3-75%); * $p < 0.05$ compared to the intact group (nonparametric Mann-Whitney test)]; n - the number of individuals in the group].

В группах животных, получавших экстракт *F. ulmaria* и lithium oxybate, по сравнению с интактными крысами прослеживалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение содержания катиона в организме (см. табл. 3). Очевидно, именно этим обусловлены ритмомодулирующие эффекты в данных группах, поскольку для других неорганических и органических компонентов экстракта *F. ulmaria* (флавоноиды, катехины, кумарины, танины, катионы других металлов и анионы [27]) ритмомодулирующие свойства не известны. Хотя можно было предполагать наличие таковых у вышеуказанных БАВ, поскольку экстракт *F. vulgaris*, не изменяя содержание лития в органах животных, продемонстрировал наличие некоторой ритмомодулирующей активности в отношении поведенческого ритма. Однако, учитывая характер этого воздействия, скорее всего, оно является следствием затягивания ритмов внешним циклом принудительного введения экстракта как стрессорным циклом.

Таким образом, показано, что экстракт *F. ulmaria* с высоким содержанием лития обладал ритмомодулирующим действием, что отражалось как на поведенческом, так и на температурном ритмах, которые, в свою очередь, отражают деятельность двух разных осцилляторов. В период зимнего и летнего солнцестояний экстракт *F. ulmaria* ускорял перестройку ритмов поведенческой активности и температуры тела в свободно текущее состояние и сглаживал состояние сезонного десинхрониза в ритмостазе животных. О способности препаратов лития вмешиваться в работу обоих осцилляторов, контролирующих суточную ритмику большинства физиологических систем, свидетельствуют работы других авторов [7, 11, 15].

Заключение

Впервые исследован экстракт *Filipendula ulmaria* на предмет его хронобиологической активности и проведен сравнительный анализ с аналогичными свойствами *Filipendula vulgaris* и официального лекарственного препарата – lithium oxybate. Установлено, что экстракт *F. ulmaria* с высоким содержанием лития обладал выраженным и направленным ритмомодулирующим действием на поведенческий и температурный ритмы. В период зимнего и летнего солнцестояний экстракт *F. ulmaria* ускорял перестройку исследованных ритмов животных в свободно текущее состояние, соответствующее режиму освещения, и сглаживал состояние сезонного десинхрониза в ритмостазе животных.

Литература

1. Рапопорт С.И. Хрономедицина, циркадианные ритмы. Кому это нужно? // Клиническая медицина. 2012. № 8. С. 73–75.
2. Чибисов С.М., Дементьев М.В. Особенности десинхрониза при сменном режиме работы и у пациентов с тяжелой соматической патологией // Клиническая медицина. 2014. Т. 92, № 8. С. 36–40.
3. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Бреус Т.К., Чибисов С.М. Десинхронизация биологических ритмов как ответ на воздействие факторов внешней среды // Клиническая медицина. 2017. Т. 95, № 6. С. 502–512. doi: [10.18821/0023-2149-2017-95-6-502-512](https://doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-6-502-512).
4. Roenneberg T., Merrow M. The circadian clock and human health // Current biology. 2016. Vol. 26, № 10. PP. 432–443. doi: [10.1016/j.cub.2016.04.011](https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.04.011).
5. Golombek D.A., Casiraghi L.P., Agostino P.V., Paladino N., Duhart J.M., Plano S.A., Chiesa J.J. The times they're a-changing: Effects of circadian desynchronization on physiology and disease // Journal of Physiology-Paris. 2013. Vol. 107, № 4. PP. 310–322. doi: [10.1016/j.jphysparis.2013.03.007](https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2013.03.007).
6. Волобуев А.Н., Пятин В.Ф., Романчук Н.П. Циркадианная биофизика и хрономедицина // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18, № 5. С. 97–100.
7. Engelmann W. Effects of lithium salts on circadian rhythms // Chronobiology and psychiatric disorders. 1987. PP. 263–289.
8. Самойлов Н.Н. Содержание лития в тканях лабораторных животных // Известия Сибирского отделения АН СССР: Серия биологических наук. 1973. Т. 10, № 2. С. 179–183.

9. Замощина Т.А. Лития оксидутират и ритмическая структура активно-поискового поведения и температуры тела крыс в условиях постоянного освещения // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2000. Т. 63, № 2. С. 12–15.
10. Moreira J., Geoffroy P.A. Lithium and bipolar disorder: impacts from molecular to behavioural circadian rhythms // Chronobiology international. 2016. Vol. 33, № 4. PP. 351–373. doi: [10.3109/07420528.2016.1151026](https://doi.org/10.3109/07420528.2016.1151026)
11. Geoffroy P.A., Etain B. Lithium and circadian rhythms // The science and practice of lithium therapy. – Springer international publishing. 2017. PP. 111–124. doi: [10.1007/978-3-319-45923-3_6](https://doi.org/10.1007/978-3-319-45923-3_6)
12. Замощина Т.А. 35 лет изучения фармакологии солей лития // Бюллетень сибирской медицины. 2006. Т. 5. Приложение 2. С. 26–30.
13. Davis J.A., Gamble K.L. Synchronized time-keeping is key to healthy mood regulation (Commentary on Landgraf et al) // European journal of neuroscience. 2016. Vol. 43, № 10. PP. 1307–1308. doi: [10.1111/ejn.13147](https://doi.org/10.1111/ejn.13147)
14. Timothy O'Brien W., Harper A.D., Jove F., Woodgett J.R., Maretto S., Piccolo S., Klein P.S. Glycogen synthase kinase-3 β haploinsufficiency mimics the behavioral and molecular effects of lithium // The journal of neuroscience. 2004. Vol. 24, № 30. PP. 6791–6798. doi: [10.1523/jneurosci.4753-03.2004](https://doi.org/10.1523/jneurosci.4753-03.2004)
15. Noguchi T., Lo K., Diemer T., Welsh D.K. Lithium effects on circadian rhythms in fibroblast and suprachiasmatic nucleus slices from CRY knockout mice // Neuroscience letters. 2016. Vol. 619. PP. 49–53. doi: [10.1016/j.neulet.2016.02.030](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.02.030)
16. Landgraf D., McCarthy M.J., Welsh D.K. Circadian clock and stress interactions in the molecular biology of psychiatric disorders // Current psychiatry reports. 2014. Vol. 16, № 10. PP. 1–11. doi: [10.1007/s11920-014-0483-7](https://doi.org/10.1007/s11920-014-0483-7)
17. Замощина Т.А., Краснов Е.А., Отмахов В.И., Петрова Е.В., Решетов Я.Е., Просекина Е.Ю., Томова Т.А., Кускова И.С. Оценка хронобиологической активности водного экстракта надземной части репейника волосистого // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2016. Т. 79, № 5. С. 3–6. doi: [10.14258/jcprm.2017041934](https://doi.org/10.14258/jcprm.2017041934)
18. Краснов Е.А., Савельева Е.Е., Рыжакова Н.К., Решетов Я.Е., Гатауллина А.Р. Исследование содержания доминирующих групп БАВ и биозлементов в некоторых растениях семейства Rosaceae // Химия растительного сырья. 2017. № 4. С. 145–151. doi: [10.14258/jcprm.2017041934](https://doi.org/10.14258/jcprm.2017041934)
19. Ашофф Ю. Биологические ритмы / под ред. Ю. Ашоффа. М.: Мир, 1984. Т. 1. 262 с.
20. Арушанян Э.Б. Хронофармакология препаратов лития // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2017. Т. 12, № 2. С. 240–244. doi: [10.14300/mnnc.2017.12068](https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12068)
21. Кадырова Р.Г., Кабиров Г.Ф., Муллахметов Р.Р. Биогенные свойства солей лития // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. 2012. Т. 209. С. 151–156.
22. Отмахов В.И. Кускова И.С., Петрова Е.В., Краснов Е.А., Замощина Т.А., Решетов Я.Е., Рабцевич Е.С., Бабенков Д.Е. Аналитическое сопровождение получения литийсодержащих растительных экстрактов ритмомоделирующего действия // Вестник Томского государственного университета. Химия. 2016. № 2. С. 35–44. doi: [10.17223/24135542/4/4](https://doi.org/10.17223/24135542/4/4)
23. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / под ред. А.С. Батуева. М.: Высшая школа, 1991. 399 с.
24. Комаров Ф.И. Хронобиология и хрономедицина / под ред. Ф.И. Комарова. М.: Медицина, 1989. 400 с.
25. Корягина Ю.В., Нопин С.В. Cosinor Ellipse 2006 № 2006611345 // Программы для ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных микросхем. 2006. № 3. 42 с.
26. Лакин Г.Ф. Биометрия: учеб. пособие для биол. спец. вузов, 4-е изд., перераб. и доп. М.: Высшая школа, 1990. 352 с.

27. Краснов Е.А., Авдеева Е.Ю. Химический состав растений рода *Filipendula* (обзор) // Химия растительного сырья. 2012. №4. С. 5–12.

Поступила в редакцию 03.05.2018 г.; повторно 13.11.2018 г.;
принята 27.11.2018 г.; опубликована 27.12.2018 г.

Авторский коллектив:

Замощина Татьяна Алексеевна – проф., д-р биол. наук, проф. кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2); проф. кафедры физиологии человека и животных Биологического института, Национальный исследовательский Томский государственный университет (Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36).

E-mail: beladona2015@yandex.ru

Бердникова Татьяна Игоревна – аспирант кафедры физиологии человека и животных Биологического института, Национальный исследовательский Томский государственный университет (Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36).

E-mail: berdnikovatanya@mail.ru

Отмахов Владимир Ильич – проф., д-р техн. наук, проф. кафедры аналитической химии химического факультета, Национального исследовательского Томского государственного университета (Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36).

E-mail: otmahov2004@mail.ru

Шелег Екатерина Сергеевна – студентка второго года обучения магистратуры кафедры аналитической химии химического факультета, Национальный исследовательский Томский государственный университет (Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36).

E-mail: otmahov2004@mail.ru

Теплякова Елена Мусажановна – канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2).

E-mail: elena-teplyakova73@mail.ru

For citation: Zamoshchina TA, Berdnikova TI, Otmakhov VI, Sheleg ES, Teplyakova EM. Effect of *Filipendula* extract on the rhythmic organization of the daily dynamics of body temperature and behavioral activity in rats. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya* = *Tomsk State University Journal of Biology*. 2018;44:141-157. doi: 10.17223/19988591/44/8 In Russian, English Summary

**Tatyana A. Zamoshchina^{1,2}, Tatyana I. Berdnikova¹, Vladimir I. Otmakhov¹,
Ekaterina S. Sheleg¹, Elena M. Teplyakova²**

¹Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

**Effect of *Filipendula* extract on the rhythmic organization of the daily
dynamics of body temperature and behavioral activity in rats**

Human interaction with environmental factors is considered in close connection with its repetitive endogenous processes which are based on biological rhythms. However, many factors of modern life contribute to the change in the temporary organization of life processes, leading to the development of desynchronization. As a result of all this, the chronophysiological problem of human adaptation is actualized. It is known that timely diagnosis and correction of desynchronization improves not only the performance of a person, but also his health. Desynchronization is a “modern disease”, and the problem of its correction deserves special attention. Lithium compounds play an important role in the synchronization mechanisms of circadian rhythms. It was found that the cation extends the periods of circadian rhythms, increases their amplitude, and also delays daily rhythm phases of the pulse activity of pacemaker neurons of suprachiasmatic

nuclei (SCN), which are the main pacemakers in humans and mammals. All this leads to a slowdown in the "biological clock". The most promising is the search and expansion of drugs with a natural complex of macro- and microelements in the form of water and alcohol extracts from plant raw material accumulating lithium which has chronobiological activity. We established a high content of lithium in the representative of the family *Rosaceae* - *Filipendula ulmaria* L. (Max.). The content of the bioelement was about 19.9 mg/kg of the raw material, which in comparison with other plants indicated a very high concentration of the element in the raw material. After obtaining the dry extract of *F. ulmaria*, we found that the content of lithium was 90 mg/kg. The content of lithium in the extract of another type - *F. vulgaris* - was 22.9 mg/kg. Therefore, the aim of this research was to identify a specific chronobiological activity of lithium in lithium-containing extracts of two species - *F. ulmaria* and *F. vulgaris*.

During the winter and summer solstices, we studied the influence of plant extracts on the rhythmic organization of the daily dynamics of body temperature and behavioral activity of rats. To obtain extracts of the plant, we collected *F. ulmaria* and *F. vulgaris* during the flowering phase in their natural habitat in the ecologically clean Kozhevnikovskiy district of Tomsk region. The plants were dried at room temperature and stored until extract preparation. We applied the method of multiple percolations to get plant extracts. At the same time, we used crushed grass of these plants with a particle size of 3-5 mm and a moisture content of 13-15%. 20% ethyl alcohol was used as a solvent. The ratio of the raw material and extragent was 1:2, at each stage; the extraction was carried out after 24 hours. The resulting extracts were combined and released from mechanical inclusions. Then, the liquid extract was dried at a temperature of no more than 30-40 °C and dispersed. Animals were kept in natural light (natural seasonal desynchronization develops in the conditions of solstices), at comfortable temperature of 22°C and with free access to food and water (standard diet). The open field method was used to determine the behavioral activity of rats. The body temperature was estimated by measuring rectal temperature. Primary chronograms were obtained for each animal for three consecutive days, measuring the abovementioned parameters every 4 hours. Statistical processing of chronobiological data was conducted by methods of one-way ANOVA and cosinor-analysis. After completion of the experiment, we determined lithium concentration in rat organs using the method of flame photometry. The statistical significance of the differences between the samples was established using the nonparametric Mann-Whitney U-test, and the statistical processing of chronobiological data was performed using the methods of variance analysis and cosinor-analysis. All procedures with animals were carried out in compliance with international rules and standards for treating laboratory animals that do not contradict the International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals (Geneva, Switzerland; 1985).

Our studies showed that both lithium-containing plant extracts had a rhythm-modulating action. However, these properties were more pronounced in *F. ulmaria* extract with high lithium content. During the winter and summer solstices, it accelerated the restructuring of behavioral activity and body temperature rhythms of rats in the free running state (See Table 1), and in summer the extract facilitated internal synchronization between rhythms (See Table 2). The rhythmic and modulating effect of the extract was directed to both behavioral and the temperature rhythms of two different, but interrelated oscillators in the animal body. It manifested itself in the accelerated restructuring of behavioral and temperature rhythms to the free running mode (See Table 1 and 2), characteristic of the winter and summer solstices. In addition, under the influence of *F. ulmaria* extract, the content of lithium in the organs of rats significantly increased in comparison with the intact group of animals, and under the influence of *F. vulgaris* it did not change (See Table 3). It is probable that the increase

in the content of the cation in the organism of rats under the influence of *F. ulmaria* extract explains its expressed rhythm-modulating effects, as the rhythm-modulating properties of other inorganic and organic components of *F. ulmaria* extract (flavonoids, catechins, coumarins, tannins, cations of other metals and anions) are currently not known. We can assume the presence of similar properties in the above-mentioned biologically active substances, as *F. vulgaris* extract, without changing lithium content in the bodies of animals (See Table 2), demonstrated some rhythm-modulating activity in relation to the rhythm of behavioral activity (See Table 2). However, given the nature of this effect, it must have been a consequence of delaying the rhythms by the external cycle of the extract forced administration as a stress cycle. Thus, during the winter and summer solstices, *F. ulmaria* extract, increasing lithium content in the body of rats and accelerating the restructuring of behavioral activity and body temperature rhythms to the mode of endogenous oscillators, smoothed seasonal desynchronization in the rhythm of animals.

The paper contains 3 Tables and 27 References.

Key words: lithium; herbal extracts; biological rhythms; *Filipendula*; winter and summer solstice.

References

1. Rapoport SI. Khronomeditsina, tsirkadiannye ritmy. Komu eto nuzhno? [Chronomedicine and circadian rhythms. Who needs it?]. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2012;90(8):73-75. In Russian
2. Chibisov SM, Dement'ev MV. Peculiarities of desynchronization associated with shift-based jobs and in the patients with severe somatic pathology. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2014;92(8):36-40. In Russian
3. Komarov FI, Rapoport SI, Breus TK, Chibisov SM. Desynchronization of biological rhythms in response to environmental factors. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2017;95(6):502-512. doi: [10.18821/0023-2149-2017-95-6-502-512](https://doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-6-502-512) In Russian
4. Roenneberg T, Merrow M. The circadian clock and human health. *Current Biology*. 2016;26(10):432-443. doi: [10.1016/j.cub.2016.04.011](https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.04.011)
5. Golombek DA, Casiraghi LP, Agostino PV, Paladino N, Duhart JM, Plano SA, Chiesa JJ. The times they're a-changing: Effects of circadian desynchronization on physiology and disease. *Journal of Physiology-Paris*. 2013;107(4):310-322. doi: [10.1016/j.jphysparis.2013.03.007](https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2013.03.007)
6. Volobuev AN, Pyatin VF, Romanchuk NP. Circadian biophysics and chronomedicine. *Health and Education Millennium*. 2016;18(5):97-100. In Russian
7. Engelmann W. Effects of lithium salts on circadian rhythms. In: *Chronobiology and Psychiatric Disorders*. Halaris A, editor. Amsterdam: Elsevier Science; 1987. pp. 263-289.
8. Samoylov NN. Soderzhanie litiya v tkanyakh laboratornykh zhivotnykh [Lithium content in the tissues of laboratory animals]. *Izvestiya Sibirskogo otdeleniya AN SSSR: Seriya biologicheskikh nauk = Proceedings of the SB RAS of the USSR: Series of Biological Sciences*. 1973;10(2):179-183. In Russian
9. Zamoshchina TA. Effect of lithium hydroxybutyrate on the circadian structure of the active-search behavior and body temperature in rats under constant illumination condition. *Éksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2000;63(2):12-15
10. Moreira J, Geoffroy PA. Lithium and bipolar disorder: impacts from molecular to behavioural circadian rhythms. *Chronobiology international*. 2016;33(4):351-373. doi: [10.3109/07420528.2016.1151026](https://doi.org/10.3109/07420528.2016.1151026)

11. Geoffroy PA, Etain B. Lithium and circadian rhythms. The science and practice of lithium therapy. Malhi GS, Masson M and Bellivier F, editors. Switzerland: Springer international Publ.; 2017:111-124. doi: [10.1007/978-3-319-45923-3_6](https://doi.org/10.1007/978-3-319-45923-3_6)
12. Zamoschina TA. 35 let izucheniya farmakologii soley litiya [35 years of studying lithium salts pharmacology]. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2006;5(2):26-30. In Russian
13. Davis JA, Gamble KL. Synchronized time-keeping is key to healthy mood regulation (Commentary on Landgraf et al). *European Journal of Neuroscience*. 2016;43(10):1307-1308. doi: [10.1111/ejn.13147](https://doi.org/10.1111/ejn.13147)
14. Timothy O'Brien W, Harper AD, Jove F, Woodgett JR, Maretto S, Piccolo S, Klein PS. Glycogen synthase kinase-3 β haploinsufficiency mimics the behavioral and molecular effects of lithium. *The Journal of Neuroscience*. 2004;24(30):6791-6798. doi: [10.1523/jneurosci.4753-03.2004](https://doi.org/10.1523/jneurosci.4753-03.2004)
15. Noguchi T, Lo K, Diemer T, Welsh DK. Lithium effects on circadian rhythms in fibroblast and suprachiasmatic nucleus slices from CRY knockout mice. *Neuroscience Letters*. 2016;619:49-53. doi: [10.1016/j.neulet.2016.02.030](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.02.030)
16. Landgraf D, McCarthy MJ, Welsh DK. Circadian clock and stress interactions in the molecular biology of psychiatric disorders. *Current Psychiatry Reports*. 2014;16(10):1-11. doi: [10.1007/s11920-014-0483-7](https://doi.org/10.1007/s11920-014-0483-7)
17. Zamoshchina TA, Krasnov EA, Otmakhov VI, Petrova EV, Reshetov YaE, Prosekina EYu, Tomova TA, Kuskova IS. Chronobiological activity of aqueous extracts of the above-ground part of *Agrimonia pilosa* L. in rats. *Éksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2016;79(5):3-6. In Russian
18. Krasnov EA, Savelyeva EE, Ryzhakova NK, Reshetov YaE, Gataullina AR. The study of the dominant groups of biologically active substances and bioelements in some plants of the family Rosaceae. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya = Chemistry of Plant Raw Material*. 2017;4:145-151. doi: [10.14258/jcprm.2017041934](https://doi.org/10.14258/jcprm.2017041934) In Russian
19. *Biologicheskie ritmy* [Biological rhythms]. Ashoff Yu, editor. Moscow: Mir Publ.; 1984. Vol. 1. 262 p. In Russian
20. Arushanian EB. Chronopharmacology of lithium preparations. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of North Caucasus*. 2017;12(2):240-244. doi: [10.14300/mnnc.2017.12068](https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12068) In Russian
21. Kadyrova RG, Kabirov GF, Mullakhmetov RR. Lithium salts biogenic properties. *Uchenye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny im. NE Baumana*. 2012;209:151-156. In Russian
22. Otmakhov VI, Kuskova IS, Petrova EV, Krasnov EA, Zamoshchina TA, Reshetov YaE, Rabtsevich ES, Babenkov DE. Analytical support to obtain lithium-containing plant extracts of the rhythm-modulating action. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Khimiya = Tomsk State University Journal of Chemistry*. 2016;2:35-44. doi: [10.17223/24135542/4/4](https://doi.org/10.17223/24135542/4/4) In Russian
23. Buresh Ya, Bureshova O, Kh'yuston D. Metodiki i osnovnye eksperimenty po izucheniuyu mozga i povedeniya [Techniques and basic experiments for studying the brain and behavior]. AS Batuev, editor. Moscow: Vysshaya shkola Publ.; 1991. 399 p. In Russian
24. *Khronobiologiya i khronomeditsina* [Chronobiology and chronomedicine]. Komarov FI, editor. Moscow: Meditsina Publ.; 1989. 400 p. In Russian
25. Koryagina YuV, Nopin SV. Cosinor Ellipse 2006 № 2006611345. *Programmy dlya EVM. Bazy dannykh. Topologii integral'nykh mikroskhem [Computer Programs. Databases. Integrated Circuit Topologies]*. 2006;3:42. In Russian
26. Lakin GF. Biometriya: Uchebnoe posobie dlya biologicheskikh spetsial'nostey vuzov [Biometrics: Textbook for Biological specialties of Universities. 4th ed.]. Moscow: Vysshaya shkola Publ.; 1990. 352 p. In Russian

27. Krasnov EA, Avdeeva EYu. The chemical composition of the genus *Filipendula*. *Khimija rastitel'nogo syr'ja* = *Chemistry of Plant Raw Material*. 2012;4:5-12. In Russian

Received 03 May 2018; Revised 13 November 2018;
Accepted 27 November 2018; Published 27 December 2018

Author info:

Zamoshchina Tatyana A, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Department of Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Siberian State Medical University, 2 Moskovsky trakt, Tomsk 634050, Russian Federation; Professor, Department of Human and Animal Physiology, Institute of Biology, Tomsk State University, 36 Lenin Ave., Tomsk 634050, Russian Federation.

E-mail: beladona2015@yandex.ru

Berdnikova Tatyana I, Postgraduate Student, Department of Human and Animal Physiology, Institute of Biology, Tomsk State University, 36 Lenin Ave., Tomsk 634050, Russian Federation.

E-mail: berdnikovatanya@mail.ru

Otmakhov Vladimir I, Dr. Sci. (Engin.), Professor, Department of Analytical Chemistry, Faculty of Chemistry, Tomsk State University, 36 Lenin Ave., Tomsk 634050, Russian Federation.

E-mail: otmahov2004@mail.ru

Sheleg Ekaterina S, Second-year Master's Student, Department of Analytical Chemistry, Faculty of Chemistry, Tomsk State University, 36 Lenin Ave., Tomsk 634050, Russian Federation.

E-mail: Katya.3320@mail.ru

Teplyakova Elena M, Cand. Sci. (Pharm.), Assoc. Prof., Department of Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Siberian State Medical University, 2 Moskovsky trakt, Tomsk 634050, Russian Federation.

E-mail: elena-teplyakova73@mail.ru