

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ ОРИЕНТИРОВОЧНОГО ПОВЕДЕНИЯ И ЭМОЦИОНАЛЬНОСТИ КРЫС В ТЕСТЕ «ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ» ПОД ВЛИЯНИЕМ ОРИГИНАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ АФОБАЗОЛА

Ю. А. Полковникова<sup>1</sup>, Э. Ф. Степанова<sup>1</sup>, О. С. Гудырев<sup>2</sup>, М. В. Покровский<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Пятигорская государственная фармацевтическая академия

<sup>2</sup> Курский государственный медицинский университет

Поступила в редакцию 21.02.2011 г.

**Аннотация.** В результате исследований проведена оценка влияния разработанных пролонгированных лекарственных форм афобазола на тревожное состояние взрослых самцов крыс в условиях экспериментально созданного стресса. Установлено, что гранулы и микрокапсулы афобазола оказывают активирующее влияние практически на все компоненты поведения в тесте «открытое поле».

**Ключевые слова:** афобазол, тревожное состояние, гранулы, микрокапсулы, тест «открытое поле»

**Abstract.** The evaluation of influence of the afobazole prolonged dosage forms developed on anxiety status in male rats in an experimental model of stress has been carried out. The results obtained have been found afobazole granules and microcapsules to exert an activating effect on virtually all behavior parameters in the «open field» test

**Keywords:** afobazole, anxiety status, microcapsules, granules, «open field» test.

### ВВЕДЕНИЕ

Тревога является эволюционно выработанной адаптационной реакцией, реализующейся в мобилизации ресурсов организма в ситуации угрозы и изменяющихся условиях существования. Как пониженный, так и повышенный уровень тревожности, не адекватный среде обитания, снижает вероятность выживания особи в природе, снижает качество жизни человека. Патологически повышенный уровень тревоги, представленный в расстройствах тревожного спектра, является одним из наиболее распространенных клинических проявлений психических заболеваний [1].

В фармакотерапии тревожных расстройств нашел широкое применение селективный анксиолитик, разработанный в НИИ фармакологии РАМН — афобазол.

Афобазол (2-[-2-(морфолино)-этил]-тио-5-этоксипензилимидазола дигидрохлорид) по химической структуре относится к производным 2-меркаптобензимидазола. Препарат не является агонистом бензодиазепиновых рецепторов, механизм его анксиолитического действия связан со способностью устранять снижение бензодиазепиновой рецепции, развивающейся при эмоционально-

стрессовом воздействии и тревожным расстройством [2].

Нами предложены пролонгированные лекарственные формы афобазола — микрокапсулы и гранулы.

Целью настоящей работы явились сравнительные фармакологические исследования (in vivo) пероральных лекарственных форм афобазола — традиционных таблеток и разработанных микрокапсул и гранул.

### МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Для демонстрации анксиолитического действия был использован метод изучения поведенческой активности и эмоциональности в тесте «открытое поле». Для объективизации сравнения показателей поведенческой активности и эмоциональности с целью исключения их фрагментарной оценки проводили тестирующее исследование в течение 3-х дней подряд. Эксперименты проводили в затемненном, ограниченном от поступления посторонних шумов помещении. Открытое поле представляло собой квадратную площадку размером 60×60 см с бортиками высотой 30 см, разделенную на квадраты 10×10 см. В качестве оценочных единиц выбраны дискретные поведенческие акты, регистрируемые с помощью наблюдения и хронометрически [3].

Работа была выполнена на 40 крысах-самцах массой 250±50 г. линии Wistar. До экспериментов

© Полковникова Ю. А., Степанова Э. Ф., Гудырев О. С., Покровский М. В., 2011

животных содержали в лабораторном виварии по 10 особей в клетке, с необращенным 12-часовым режимом, при температуре помещения 22—24 °С и влажности 60% на стандартной диете. Эксперименты проводили с 10 до 14 ч. в осенний период.

После 10 дней адаптации животных тестировали в «открытом поле». Изучаемые препараты вводили за 1 час до проведения теста в виде взвеси в 1% крахмальном растворе методом принудительного зондирования.

Все животные были разбиты на 4 группы (по 10 особей): 1 — интактные крысы (группа 1); 2 — крысы, которым вводили таблетки афобазола 2,4 мг/кг/сут. (группа 2); 3 — животные, которым вводили микрокапсулы афобазола 2,4 мг/кг/сут. (группа 3); 4 — животные, которым вводили гранулы афобазола 2,4 мг/кг/сут. (группа 4).

Для оценки ориентировочно-исследовательского поведения крысу помещали в центр «открытого поля» и в течение 5 минут регистрировали горизонтальную активность (количество пересеченных квадратов), вертикальную активность (количество вертикальных стоек), реакцию груминга (число проявлений и продолжительность), исследовательскую активность (число заглядываний в норки), уринацию и дефекацию (по количеству болюсов).

Полученные результаты обработаны количественно методами вариационной статистики с применением *t*-критерия Стьюдента посредством пакета компьютерных программ. Результаты представлены в таблице 1 в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее арифметическое, а  $m$  — ошибка средней.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как видно из табл. 1, у интактных животных в первые сутки отмечалось угнетение горизонтальной двигательной активности. Уровень ее имел тенденцию к снижению в последующие сутки.

Горизонтальная двигательная активность после статистически значимого увеличения на 1 сутки ( $p < 0,05$ ) к 3 суткам эксперимента имела значительную тенденцию к снижению под воздействием микрокапсул и гранул афобазола, что может свидетельствовать об адаптации животных к новым условиям. Изменения аналогичных показателей в группе животных, получавших таблетки афобазола, приближались к показателям группы микрокапсул, однако порога статистической значимости не переходили.

Вертикальная двигательная активность в первые сутки по сравнению с исходными показателя-

ми угнеталась во всех группах животных, сохраняя тенденцию к снижению в последующие сутки. Динамика изменений вертикальной двигательной активности у крыс в группах 3 и 4 изменялась аналогично группе 2, что может свидетельствовать о наличии протivotревожного эффекта изучаемых лекарственных форм. Также о снижении эмоционального компонента поведенческой активности свидетельствует уменьшение числа фекальных болюсов.

Изменения эмоциогенного напряжения в ходе эксперимента нашло отражение в изменении продолжительности и частоты груминга. У интактных крыс отмечалось достоверное уменьшение частоты ( $p < 0,05$ ) без существенного изменения появления реакции груминга в первые и последующие сутки.

Частота проявления реакции груминга у крыс группы № 2, 3, 4 в первые сутки не отличалась от показателей интактной серии. Однако в последующие сутки в этих группах отмечалась тенденция к увеличению частоты проявления реакции. На третьи сутки уже отмечался значимо более высокий уровень частоты груминга в сравнении с интактной группой ( $p < 0,05$ ).

Исследовательская активность у интактных крыс характеризовалась угнетением в первые сутки ( $p < 0,05$  по сравнению с предшествующим периодом), без существенного изменения в последующие сутки, оставаясь в целом ниже исходного уровня. Динамика исследовательской активности у крыс группы № 2, 3, 4 в первые сутки не отличалась от подобных изменений у интактных животных. На вторые сутки отмечалось усиление исследовательской активности у групп № 3 и 4 по сравнению с группой 2 ( $p < 0,05$ ). На третьи сутки уровень этого вида поведения оставался значимо выше, чем у контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Изменения дефекации и урикации у всех экспериментальных животных были незначимы.

Поведение животных в условиях «открытого поля» определяет эмоциональное состояние, возникающее у крыс при попадании в незнакомую ситуацию. При этом горизонтальная, вертикальная двигательная активность и исследовательское поведение могут быть показателем общей возбудимости. Реакция груминга в эмоциогенных ситуациях является смешанной реакцией, отражающей наличие эмоциогенного напряжения [4].

В нашем исследовании изменение динамики двигательной активности у групп 2, 3, 4 объясняется адаптацией к условиям «открытого поля» в последующие сутки, что сопровождается умень-

шением возбудимости. Это, в свою очередь, сопровождается снижением эмоциогенной напряженности, что и выражалось согласно данным нашей работы, в повышении частоты груминга.

Как правило, появление данной реакции свидетельствует о комфортном состоянии животного,

низком уровне тревожности и устойчивости к условиям стресса. Выраженный груминг в сочетании с высокой ориентировочно-исследовательской активностью являются поведенческими маркерами стрессоустойчивости или анксиолитического действия фармакологических препаратов.

Таблица 1

Изменение ориентировочно-исследовательского и эмоционального поведения в тесте «открытого поля»

Группы	Исходный уровень	1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки
Горизонтальная двигательная активность				
1	73,6±4,9	58,5±4,3	69,5±7,0	51,0±9,8
2	87,7±4,3	100,0±18,9	64,7±17,1	69,8±10,9
3	76,1±2,5	89,2±5,0 <sup>#</sup>	66,2±9,8	56,8±11,3
4	71,3±3,4	85,6±4,6	65,6±3,8	53,8±4,1
Вертикальная двигательная активность				
1	18,8±4,1	9,7±3,7	8,5±1,6	5,7±1,3
2	27,7±3,3	23,5±5,4	9,2±2,9	9,7±1,8
3	16,1±2,6	15,0±2,0 <sup>*</sup>	10,2±2,0	8,2±1,8
4	21,3±4,4	18,0±2,8 <sup>*</sup>	12,2±3,6	7,4±2,7
Груминг (частота)				
1	7,2±1,2	7,7±1,1	6,8±1,3	6,3±1,1
2	7,8±1,3	8,0±1,8	9,2±0,5	9,5±1,1 <sup>#</sup>
3	7,0±0,8	7,5±1,0	9,3±0,6	9,6±1,6 <sup>#</sup>
4	7,7±0,9	8,0±1,2	8,5±0,7	9,2±1,2 <sup>#</sup>
Груминг (общая продолжительность, с)				
1	52,8±8,0	70,8±10,0	66,0±5,7	63,0±5,8
2	65,2±6,9	87,2±10,9	97,5±14,6	98,2±6,2
3	61,9±5,8	81,7±8,7	79,0±8,5	87,8±6,3
4	65,2±7,2	78,2±6,8	87,0±7,9	88,9±7,6
Исследовательская активность				
1	8,2±0,8	5,3±0,5 <sup>#</sup>	4,9±0,8	4,4±0,9
2	8,1±1,2	6,3±0,7	7,6±0,2	8,8±0,4
3	7,4±0,3	7,1±0,9	8,5±1,2 <sup>*</sup>	9,1±0,3 <sup>*</sup>
4	7,8±0,5	7,0±0,6	8,7±1,4 <sup>*</sup>	9,3±0,5 <sup>*</sup>

Примечание: <sup>#</sup> —  $p < 0,05$  по сравнению с группой 1; <sup>\*</sup> —  $p < 0,05$  по сравнению с группой 2, <sup>#</sup> —  $p < 0,05$  по сравнению с предыдущим уровнем.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поведение животных, которым вводили гранулы и микрокапсулы афобазола, в течение 3 суток эксперимента в результате адаптации к условиям «открытого поля» и снижения эмоциогенного напряжения характеризуется повышением двигательной активности и повышением частоты груминга.

Таким образом, исходя из указанного фармакологического анализа поведения экспериментальных животных, можно заключить, что спектр психофармакологической активности микрокапсул и гранул афобазола характеризуется наличием анксиолитического эффекта, при этом действие микрокапсул и гранул сопоставимо и не уступает, а в некоторых моментах и превосходит действие таблеток афобазола.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кост Н. В. Опиоидодергические механизмы тревожных расстройств и эффектов анксиолитических препаратов: Автореферат дис. на соискание ученой степени д-ра биол. наук / Кост Н. В. — М., 2007. — 63 с.
2. Воронина Т. А. Перспективы поиска анксиолитиков / Т. А. Воронина, С. Б. Серединин // Эксперим. и клин. фармакология. — 2002. — Т. 65, № 5. — С. 4—17.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (под ред. Р. У. Хабриева — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. — 832 с.
4. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения, Высшая школа: М. 1991.

---

*Полковникова Юлия Александровна* — аспирант кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии; тел.: (928) 633-31-85

*Степанова Элеонора Федоровна* — профессор кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии; тел.: (7933) 391-937; e-mail: E.F.Stepanova@mail.ru

*Гудырев Олег Сергеевич* — докторант кафедры клинической фармакологии Курского государственного медицинского университета; тел.: (4712) 58-00-63

*Покровский Михаил Владимирович* — профессор кафедры фармакологии Курского государственного медицинского университета; тел.: (47122) 6-18-72

*Polkovnikova Yuliya A.* — Full-time post-graduate student of the Technology of Medicines department of Pjatigorsk State Pharmaceutical Academy; tel.: (928) 633-31-85

*Stepanova Eleonora Ph.* — professor of the Technology of Medicines department of Pjatigorsk State Pharmaceutical Academy; tel.: (7933) 391-937; e-mail: E.F.Stepanova@mail.ru

*Gudyrev Oleg S.* — doctoral candidate of the Clinical Pharmacology department of Kursk State Medical University; tel.: (4712) 58-00-63

*Pokrovskiy Mihail V.* — professor of the Pharmacology department of Kursk State Medical University; tel.: (47122) 6-18-72