

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ФОРМИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ МЕКСИДОЛА И ФЕНАЗЕПАМА

Т. С. Калинина, Т. А. Воронина, Е. В. Петрянина<sup>1</sup>

В условиях стандартной оперантной модели лекарственной дифференцировки (ЛД) с питьевым подкреплением проведен сравнительный анализ интероцептивных стимульных свойств мексидола (50 и 100 мг/кг, внутривнутрибрюшинно) и феназепам (2 мг/кг, внутривнутрибрюшинно) на самцах крыс-альбиносов. Установлено, что ЛД при использовании феназепам успешно формируется у 100 % крыс, в то время как при применении мексидола — лишь у 10 % животных, что свидетельствует о значительно меньшей дифференцируемости мексидола в сравнении с феназепамом. Однако при успешной выработке ЛД, как при введении феназепам, так и при введении мексидола, характеризуется высоким уровнем воспроизведения (80 % и более адекватных реакций) и высокой стабильностью. Таким образом, мексидол обладает дифференцировочными стимульными свойствами, но относится к группе низкодифференцируемых психотропных веществ.

**Ключевые слова:** анксиолитик, феназепам, мексидол, лекарственная дифференцировка, оперантное поведение, крыса

### ВВЕДЕНИЕ

Способность вызывать лекарственную дифференцировку (ЛД) является одним из основных проявлений действия различных анксиолитических средств [10, 13, 14]. В медицинской практике в последние годы для лечения невротических и неврозоподобных состояний применяется мексидол [1, 3, 4, 6–8]. Однако способность мексидола вызывать условнорефлекторный навык различения веществ ранее не исследовалась. Вместе с тем наличие такого эффекта у мексидола можно предположить, исходя из данных, свидетельствующих о его способности вызывать диссоциацию лабиринтного условного рефлекса у крыс [2, 4]. Как правило, вещества, эффективные при формировании у животных и человека диссоциированного обучения (*state dependent learning*), обладают и способностью вызывать ЛД [13].

Целью настоящей работы явилось сравнительное изучение динамики формирования ЛД при использовании в качестве дифференцируемых стимулов мексидола и бензодиазепинового анксиолитика феназепам как препарата сравнения.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

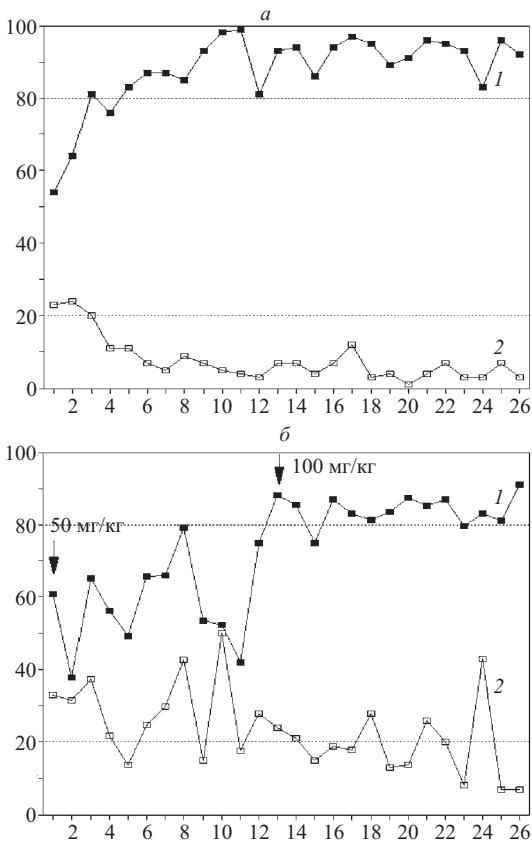
Опыты проведены на самцах беспородных крыс массой 180–220 г в начале и 350–400 г в конце хронического эксперимента (питомник “Столбовая” РАМН). Животных содержали в стандартных клетках в условиях естественного светового режима при свободном доступе к стандартному корму. Воду животные получали в течение экспериментов в качестве вознаграждения при обучении и 20 мин после сеансов

обучения. Свободный доступ к воде животным предоставляли с 17 ч в пятницу до 10 ч в воскресенье.

Были исследованы мексидол (50 и 100 мг/кг, субстанция, ГУ НИИ фармакологии РАМН) и феназепам (2 мг/кг, субстанция, Физико-химический институт им. Богатского, Украина). Вещества вводили внутривнутрибрюшинно за 25–30 мин до начала обучения. Феназепам вводили в суспензии с твин-80, мексидол растворяли в дистиллированной воде. Суспензию с твин-80 использовали в качестве контрольного раствора при обучении крыс ЛД феназепам, дистиллированная вода — при выработке ЛД мексидола.

Формирование ЛД у крыс осуществляли при питьевом подкреплении в 6 камерах Скиннера с 2 рычагами (“Lafayette instrument Co”, США) в условиях автоматизированного эксперимента при использовании оригинального программного обеспечения персонального компьютера Apple-2e (США) [5,10]. При этом в качестве базового оперантного рефлекса использовали режим фиксированного отношения FR10, при котором крысы получали питьевое подкрепление (порцию воды объемом 0,125 мл) при осуществлении 10 последовательных нажатий на адекватный рычаг. На первом этапе обучения осуществляли выработку базового оперантного поведения, последовательно обучая крыс в режимах FR1, FR2, FR4, FR6, FR8 и FR10 при предъявлении единицы подкрепления после 1, 2, 4, 6, 8 и 10 последовательных нажатий на рычаг, соответственно. На втором этапе у крыс вырабатывали условнорефлекторную реакцию альтернативного выбора рычагов (правого или левого) в зависимости от введенного вещества. При этом оперантная реакция выбора рычага состояла в выполнении 10 последовательных нажатий на него. Первую группу крыс ( $n = 10$ ) обучали отличать феназепам от контрольного раствора, вторую ( $n = 10$ ) — мексидол от контрольного раствора. В про-

<sup>1</sup> Лаборатория психофармакологии (руководитель — проф. Т. А. Воронина), ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.



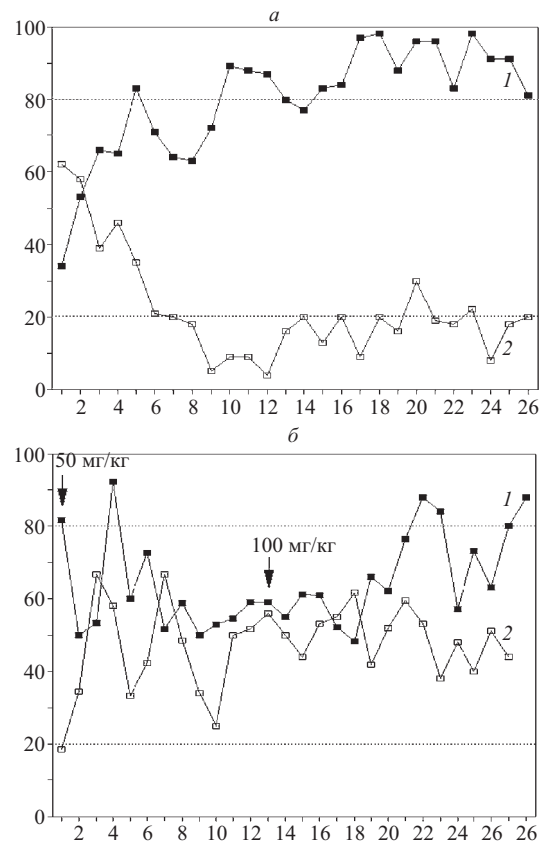
**Рис. 1.** Кривые накопления правильных реакций при формировании лекарственных дифференцировок фенозапама (а) и мексидола (б) у крыс.

По оси абсцисс — сеансы обучения, по оси ординат — процент выбора рычагов, адекватных инъекциям фенозапама (2 мг/кг, внутривенно) или мексидола (50 и 100 мг/кг, внутривенно). 1 — инъекции “тренировочного препарата”, 2 — инъекции физиологического раствора. Пунктирная линия - уровень установленного критерия обученности. Стрелки - начало инъекций мексидола в указанной дозе.

в процессе выработки ЛД инъекции осуществляли ежедневно в квазислучайной последовательности: N, D, N, N, D, N, D, D, N, D, ..., где N — состояние нормы, моделируемое введением контрольного раствора, а D — введение психотропного препарата. Обучение проводили ежедневно в течение 15 мин 5 раз в неделю. Критерием обученности ЛД считали достижение и стабильное воспроизведение животными 80 % уровня адекватных реакций.

Параметрами оценки формирования ЛД являлись: 1) процент выбора рычага, соотношенного с введением “тренировочного” анксиолитика в течение всего тренировочного сеанса, на основе чего определяли динамику накопления правильных реакций; 2) процент выбора рычага, соотношенного с введением “тренировочного” анксиолитика до получения первого подкрепления в начале каждого сеанса обучения, для определения динамики воспроизведения ЛД.

Данные представлены в виде средних значений по группе. Статистическую обработку экспериментальных данных осуществляли по непараметрическому



**Рис. 2.** Динамика воспроизведения лекарственных дифференцировок фенозапама (а) и мексидола (б) у крыс.

По оси абсцисс — сеансы обучения, по оси ординат — процент выбора рычагов, адекватных инъекциям фенозапама или мексидола до получения 1 единицы подкрепления. 1 — инъекции “тренировочных” веществ, 2 — инъекции контрольного или физиологического растворов. Пунктирные линии — уровень установленного критерия обученности на фоне каждого из моделируемых состояний.

критерию Фишера для оценки выборочных долей вариант [9].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая тенденция динамики кривых накопления адекватных реакций у крыс, обучаемых различать мексидол (при последовательном увеличении дозы от 50 до 100 мг/кг) и состояние нормы, были сходны с таковыми у животных, получавших инъекции фенозапама (2 мг/кг) и физиологического раствора. В процессе тренировочных сеансов после введения веществ наблюдали увеличение процента выбора рычагов, ассоциируемых с “тренировочным” препаратом, а после инъекций физиологического раствора — уменьшение доли выбора этих рычагов (рис. 1). Однако при выработке ЛД фенозапама достижение требуемого критерия обученности было более быстрым, а воспроизведение его характеризовалось высокой стабильностью. Воспроизведение критерия обученности в процессе выработки ЛД мексидола было менее стабильным.

Динамика воспроизведения ЛД мексидола принципиально отличалась от таковой при выработке услов-

ного навыка различения феназепама и контрольного раствора: если при квазислучайном чередовании инъекций бензодиазепина и контрольного раствора животные в течение 22 сеансов тренировки обучались адекватно реагировать на изменение своего состояния, то при аналогичном режиме чередования мексидола и состояния нормы реакция выбора рычагов носила случайный характер в течение 53 дней обучения (рис. 2). Таким образом, мексидол оказался значительно менее эффективным при формировании ЛД по сравнению с феназепамом.

Однако анализ индивидуальных характеристик динамики формирования условнорефлекторного навыка различения веществ, в частности, у крысы № 13 свидетельствует о возможности успешной выработки ЛД у отдельных животных при использовании в качестве дифференцируемого стимула мексидола в дозе 100 мг/кг. Как показано на рис. 3, после 34 сеансов обучения (17 сеансов на фоне мексидола и 17 сеансов в условиях нормы) крыса стабильно демонстрировала высокую точность воспроизведения ЛД, сопоставимую с таковой при использовании феназепама. Таким образом, при использовании мексидола (100 мг/кг) условнорефлекторный навык различения веществ формируется лишь у 10 % обучаемых крыс, а при использовании феназепама ЛД вырабатывается у 100 % животных.

Способность животных адекватно реагировать в течение сеанса обучения, а именно “накапливать” правильные реакции, на фоне хронического применения фармакологического агента и успешное воспроизведение сформированного ранее навыка в начале последующего сеанса (до получения первого подкрепления) суть различные феномены, хотя, несомненно, тесно взаимодействующие при формировании условного рефлекса альтернативного выбора. В первом случае обучаемое животное имеет возможность оптимизировать свое поведение, получая подкрепление за правильные реакции. Во втором случае животное проходит “экзамен”, в ходе которого демонстрирует сформированный ранее навык в отсутствие подкрепления. Изученные вещества оказывали качественно сходные эффекты в первой ситуации и абсолютно разные — во второй. Таким образом, положительная динамика накопления адекватных реакций альтернативного выбора при квазислучайном чередовании инъекций психотропного средства и физиологического раствора может сочетаться с отсутствием у этого препарата дифференцировочных стимульных свойств, как, например, у 90 % животных при использовании в качестве дифференцируемого стимула мексидола.

Мексидол сочетает в спектре действия анксиолитические и ноотропные эффекты [1, 6, 7]. Учитывая ранее полученные данные о невозможности выработки лекарственной дифференцировки при использовании ноотропных препаратов [10, 12], можно полагать, что мексидол в настоящее время является единственным

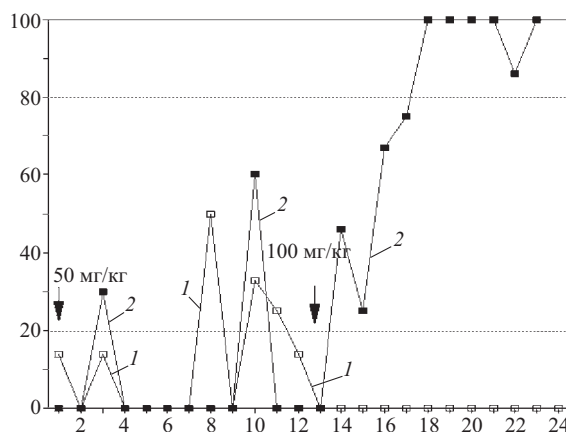


Рис. 3. Динамика воспроизведения лекарственной дифференцировки мексидола у крысы № 13.

По оси абсцисс — сеансы обучения, по оси ординат — процент выбора рычагов, адекватных инъекциям феназепама или мексидола до получения 1 единицы подкрепления. 1 — инъекции физиологического раствора, 2 — инъекции мексидола. Пунктирные линии — уровень установленного критерия обученности на фоне каждого из моделируемых состояний. Стрелки — начало инъекций мексидола в указанной дозе.

препаратом с ноотропным компонентом действия, для которого установлены дифференцировочные стимульные свойства, что определяется, вероятно, его анксиолитическим действием. Полученные данные открывают новые методические возможности для изучения механизмов нейропсихотропных эффектов мексидола *in vivo*.

## ВЫВОДЫ

1. При использовании мексидола (100 мг/кг) условнорефлекторный навык различения веществ формируется у 10 % обучаемых крыс.
2. При успешной выработке лекарственной дифференцировки (ЛД) мексидол характеризуется высоким уровнем точности воспроизведения (более 80 % адекватных реакций) и стабильностью, сопоставимыми с таковыми при формировании ЛД феназепама.
3. Мексидол относится к группе низкодифференцируемых веществ и характеризуется значительно меньшей дифференцируемостью по сравнению с анксиолитиком феназепамом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Т. А. Воронина, С. Б. Середин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(5), 4 – 17, (2002).
2. Т. А. Воронина, Ж. А. Сопьев, Т. Л. Гарибова, Л. Д. Смирнов, *Бюл. exper. биол.*, № 1, 66 – 68 (1987).
3. Т. А. Воронина, *Психофармакол. Биол. Наркология*, **1**(1), 2 – 12 (2001).
4. Т. Л. Гарибова, Ж. А. Сопьев, *Фармакология ноотропов (экспериментальное и клиническое изучение)*, Москва (1989), с. 44 – 52.
5. Т. Л. Гарибова, Т. А. Воронина, Д. В. Стефанков и др., *Фармакол. и токсикол.*, **1**, 67 – 70, (1990).

6. И. А. Давыдова, Е. С. Телешова, С. А. Сюняков и др., *Материалы симпозиума "Медицина и охрана здоровья. Медтехника и Аптека"*, Тюмень (1997), сс. 166 – 167.
7. К. М. Дюмаев, Т. А. Воронина, Л. Д. Смирнов, *Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС*, Москва (1995).
8. Г. Г. Незнамов, Е. С. Телешова, С. А. Сюняков и др., *Материалы симпозиума "Медицина и охрана здоровья. Медтехника и Аптека"*, Тюмень (1997), сс. 85 – 88.
9. В. Ю. Урбах, *Биометрические методы*, Москва, Наука. (1964), с. 166.
10. Т. S. Kalinina, T. L. Garibova, and T. A. Voronina, *Behavioural Pharmacology*, 7(1), 54 – 55 (1996).
11. T. S. Kalinina, T. L. Garibova, and T. A. Voronina, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 64(2), 397 – 401 (1999).
12. D. A. Overton, *Psychopharmacology*, 385 – 395 (1982).
13. D. A. Overton, *Handbook of Psychopharmacology*, 59 – 112 (1984).
14. D. J. Sanger, G. Griebel, G. Perrault, Y. Claustre, and H. Schoemaker, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 64(2), 269 – 273 (1999).

Поступила 22.03.04

## A COMPARATIVE STUDY OF THE DEVELOPMENT OF DRUG DIFFERENTIATION BETWEEN MEXIDOL AND PHENAZEPAM

T. S. Kalinina, T. A. Voronina, and E. V. Petryanina

Laboratory of Psychopharmacology, Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya ul. 8, Moscow, 125315 Russia

Interceptive stimulus properties of mexidol (50 and 100 mg/kg, i.p.) and phenazepam (2 mg/kg, i.p.) were compared using the standard operant model of liquid-reinforced drug discrimination (DD) procedure in male albino rats. Successful DD development has been shown in 100 % of phenazepam-pretreated rats, while only 10 % of mexidol-treated animals demonstrated DD. In the case of a high stimulus control, both mexidol and phenazepam DD manifestations showed high reproducibility (not less than 80 % adequate reactions) and stability. The results suggest that mexidol, while possessing interceptive stimulus properties, belongs to the group of moderately discriminated psychotropic drugs.