

ВЛИЯНИЕ АНКСИОЛИТИКОВ НА ПОВЕДЕНИЕ И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРЫС ПРИ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ МОЗГА

Г. М. Молодавкин, М. К. Садиков, Т. А. Воронина, З. У. Садикова,
О. К. Мелетова, М. И. Пчелкина, Л. И. Ларенцова, Т. С. Ганьшина, Р. С. Мирзоян¹

На беспородных белых крысах-самцах изучали влияние анксиолитиков на нарушение поведения при сосудистой патологии (СП) мозга, которую моделировали посредством перевязки общих сонных артерий. Показано, что все исследованные анксиолитики (диазепам, буспирон, мексидол) в той или иной мере обладали протективным действием при СП, однако наиболее эффективную защиту оказывает атипичный анксиолитик мексидол. Особенности его защитного действия, вероятно, обусловлены сочетанием в спектре фармакологической активности ряда эффектов анксиолитического, ноотропного, антиоксидантного, антигипоксического.

Ключевые слова: анксиолитики, сосудистая патология мозга, поведение, вызванные потенциалы

ВВЕДЕНИЕ

При сосудистой патологии (СП) мозга в клинике отмечается ряд расстройств его деятельности: нарушения поведения, памяти (в том числе, амнезия), эмоционального статуса, тревожные расстройства [7]. Представлялось важным изучить вопрос о возможности коррекции этих нарушений с помощью фармакологических веществ.

Целью настоящего исследования явилось изучение действия типичных и атипичных анксиолитиков на поведение и электрофизиологические показатели при СП мозга.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на 72 нелинейных белых крысах-самцах массой 200 – 300 г. Нарушение мозгового кровообращения (сосудистую патологию — СП) вызывали двусторонней перевязкой общих сонных артерий (ПОСА) под общей анестезией. В качестве контроля использовали ложноперированных крыс, у которых операция ограничивалась этапом доступа к сонным артериям [1].

Тревожность животных исследовали с помощью метода конфликтной ситуации [6, 11]. Изучение ориентировочно-исследовательской активности проводили в тесте открытого поля. Для изучения влияния веществ на память использовали методы выработки условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) и условного рефлекса активного избегания (УРАИ). Для выработки УРПИ использовали методику, основанную на вро-

жденном стремлении крыс к ограниченному затемненному пространству. Выработку УРАИ осуществляли в челночной камере (фирма “Ugo Basil”, Италия) в течение 5 дней. Критерием выработки служил процент правильных реакций на 5-й день эксперимента. Кроме того, учитывали число межсигнальных реакций. Оценивали также влияние двусторонней ПОСА на транскаллозальный ответ, возникающий в сенсомоторной коре крысы при стимуляции симметричной точки противоположного полушария, и на длительность сохранения ЭЭГ при отключении искусственного дыхания [15]. Острые электрофизиологические опыты проводили через 5 – 7 сут после операции одновременно на двух крысах (опытной и контрольной).

Изучали эффекты типичного анксиолитика диазепама и атипичных препаратов буспирона и мексидола. Вещества вводили в течение 5 – 8 дней 1 раз в сутки в 12 ч дня, начиная с дня, следующего после операции. Полученные данные обрабатывали с помощью дисперсионного анализа. Оценивали одновременное действие двух факторов: фактора А (наличие или отсутствие сосудистой патологии) с числом градаций 2, и фактора Б (введение анксиолитика) с числом градаций 2 (введение анксиолитика в одной дозе и введение плацебо) [9]. Дозы веществ выбирали на основании литературных [13, 14] и собственных данных [2, 4, 10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Влияние перевязки общих сонных артерий на поведение, электрофизиологические показатели и выживаемость животных.

После операции ПОСА у всех крыс в первые 5 – 7 сут наблюдается прогрессирующее падение массы тела в среднем на $25 \pm 2\%$ и гибель животных: в течение первых суток погибает 21 %, в последующие 3 нед 8 – 10 % животных (рис. 1, а, б). При этом отме-

¹ Лаборатория психофармакологии (руководитель — проф. Т. А. Воронина), лаборатория фармакологии мозгового кровообращения (руководитель — проф. Р. С. Мирзоян) ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8. МГСМУ, Москва.

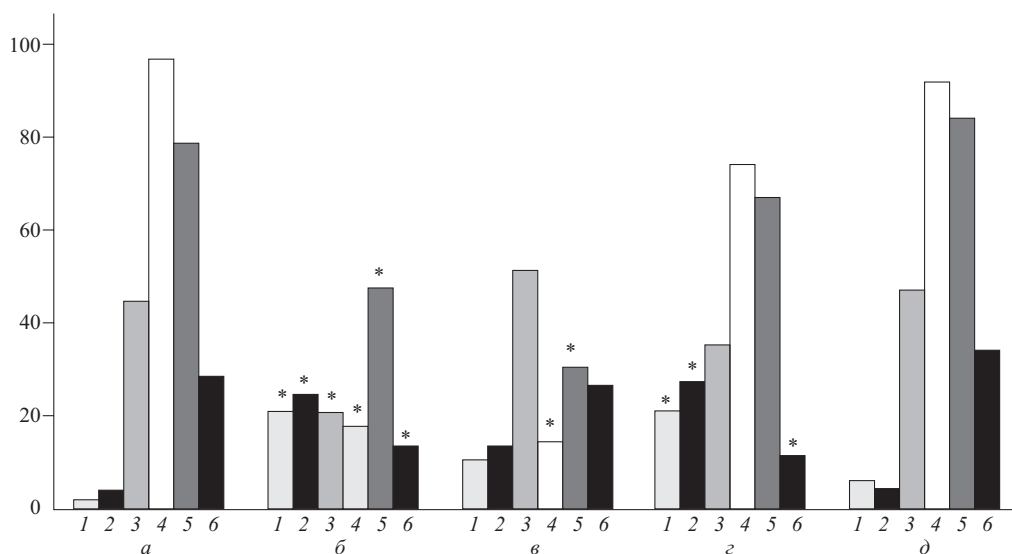


Рис. 1. Влияние типичных и атипичных анксиолитиков на основные жизненные показатели беспородных белых крыс-самцов после двусторонней перевязки общих сонных артерий (ПОСА).

a — ложнооперированные животные; *б* — после ПОСА; *в* — эффект диазепамы после ПОСА; *г* — эффект буспилона после ПОСА; *д* — эффект мексидола после ПОСА. 1 — смертность животных (в % по отношению к “чистому” контролю без оперативного вмешательства); 2 — потеря массы тела (в % по отношению к “чистому” контролю); 3 — число наказуемых взятий воды в конфликтной ситуации; 4 — латентный период (с) захода в темный отсек при тестировании УРПИ; 5 — % животных, достигших критерия обученности на 3-й день выработки УРАИ; 6 — длительность выживания при отключении дыхательного аппарата (с).

Звездочка — достоверное отличие от значений группы ложнооперированных животных при $p < 0,05$.

чена корреляция между выживаемостью животных и изменениями массы тела.

У крыс с СП отмечаются вялость, заторможенность, нарушение координации движений. Спонтанная двигательная активность в первые сутки снижается у подопытных крыс до $12,3 \pm 1,4$ ($28,4 \pm 2,6$ у ложнооперированных животных, различие достоверно). В дальнейшем (через трое суток) у крыс с СП наблюдается повышение двигательной активности до $19,7 \pm 1,9$, что свидетельствует об отсутствии угашения ориентировочно-исследовательской реакции в отличие от контрольных и интактных животных. Ранее было показано, что через 1 сут после ПОСА мозговой кровоток в парietальной коре крыс снижается в среднем на $61 \pm 7,8$ %, а через 3 сут у большинства животных наблюдается частичное восстановление мозгового кровотока [1]. В связи с этим можно полагать, что поведенческая депрессия, наступающая после ПОСА, обусловлена нарушением мозгового кровотока.

При исследовании тревожности крыс после ПОСА в условиях конфликтной ситуации установлено, что через 7–14 дней после операции ложнооперированные животные не отличались от контрольных крыс по числу наказуемых взятий воды. В то же время ПОСА приводила к значительному снижению этого показателя, что указывает на повышение тревожности при СП (рис. 1, *a*, *б*).

Обучение крыс в условиях методики УРПИ проводили через 3 сут после ПОСА. Ложнооперированные крысы при тестировании через 24 ч после обучения УРПИ помнят о том, что накануне они получали нака-

зание в темном отсеке, и заходят в опасный отсек с большим латентным периодом. В отличие от них крысы с СП забывают о наказании и заходят в темный отсек с коротким латентным периодом (рис. 1, *a*, *б*).

Существенное влияние ПОСА оказывает на процесс выработки УРАИ. У крыс с СП наблюдалось нарушение как процесса обучения избавлению от болевого воздействия, так и формирование избежательного навыка. Так, на вторые сутки количество крыс, достигших критерия, составило 35 % в опытной (с СП) и 61 % в контрольной (ложнооперированных) группе, а на третьи сутки — соответственно 48 и 79 % (рис. 1, *a*, *б*). Параллельно приобретению избежательного навыка у контрольных крыс изменялось число межсигнальных переходов, достигая максимума к концу двух суток ($8,4 \pm 2,6$), и снижаясь до исходных величин к концу 3 сут ($2,6 \pm 0,9$) в процессе стабилизации УРАИ. В группе с СП в первые 2 сут число межсигнальных переходов было достоверно большим ($17,8 \pm 3,3$) по сравнению с контролем.

Большое число межсигнальных переходов, наблюдающееся у крыс с СП, свидетельствует о сниженной способности животных к формированию временных связей между условным и безусловным стимулами, что предполагает изменение проведения нервных импульсов в коре большого мозга. Для решения этого вопроса были исследованы транскаллозальные ответы, возникающие в соматосенсорной коре одного полушария при стимуляции симметричной точки другого. У интактных и ложнооперированных животных регистрируется характерный позитивно-негативный ответ с

амплитудой около 500 мкВ (рис. 2, *а*). У крыс после ПОСА наблюдается снижение амплитуды транскаллозального ответа до 350 мкВ, особенно его негативной волны (рис. 2, *б*). При отключении искусственного дыхания отмечено, что у крыс с ПОСА ЭЭГ исчезает значительно раньше, чем у ложноперирированных животных. Восстановление ЭЭГ при повторных включениях дыхательного аппарата происходит в обратной последовательности (рис. 1, *а, б*).

2. Влияние диазепама, буспилона и мексидола на нарушения, вызванные ПОСА.

Типичный анксиолитик диазепам при курсовом введении в дозе 1 мг/кг/сут в течение 5–8 дней вызывает коррекцию нарушенного ПОСА поведения и жизненных показателей. После введения диазепама резко снижается смертность животных (11 % в течение первых суток и 4 % в последующие 3 недели) и потеря массы тела (в среднем на 14 %). Диазепам снижает также тревожность крыс, на что указывает увеличение числа наказуемых взятий воды. Под влиянием диазепама увеличивается длительность выживания крыс при отключениях дыхательного аппарата в остром электрофизиологическом опыте (рис. 1, *в*). Однако диазепам негативно влияет на показатели обучения, уже сниженные в результате действия СП. После введения диазепама еще более укорачивается латентный период захода в наказуемый темный отсек при выработке УРПИ и увеличивается длительность пребывания в нем, замедляется выработка УРАИ, растет число межсигнальных реакций (рис. 1, *в*). Отрицательно влияет диазепам и на генез транскаллозального ответа, амплитуда которого еще более снижается (рис. 2, *в*). Снижение смертности и уменьшение потери животными массы тела под влиянием диазепама отражает его стресс-протективное и, возможно, антигипоксическое действие [2]. На это же указывает увеличение длительности жизни животных после отключения дыхательного аппарата. В то же время, ухудшение обучаемости и снижение амплитуды транскаллозального ответа, уже нарушенных в результате ПОСА, отражают характерное для типичных анксиолитиков снижение эффективности кортикальных связей [2, 10].

Атипичный анксиолитик буспирон оказывает менее отчетливое защитное действие в условиях СП мозга. В дозе 10 мг/кг/сутки в течение 5–8 сут препарат не влияет на повышенную смертность и потерю массы тела, вызванные СП. Буспирон лишь незначительно снижает тревожность в условиях конфликтной ситуации, что указывает на отсутствие у препарата стресс-протективного действия. В то же время буспирон несколько улучшает выработку УРПИ, увеличивая длительность латентного периода захода в темный отсек, что свидетельствует об улучшении запоминания крысами аверсивных событий во время выработки рефлекса. При обучении УРАИ в челночной камере буспирон увеличивает скорость выработки рефлекса и уменьшает число межсигнальных реакций (рис. 1, *з*).

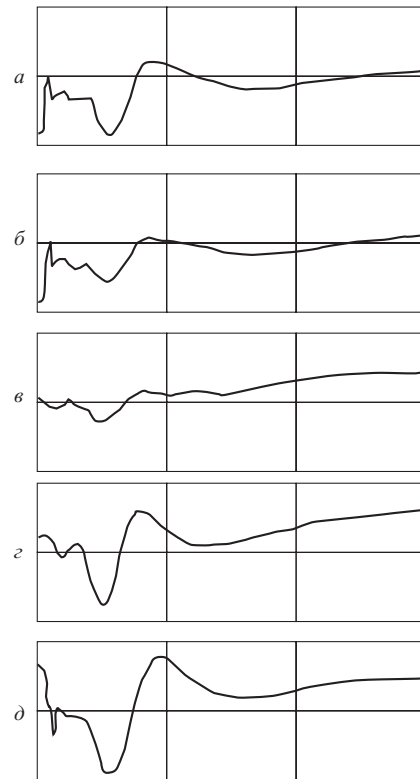


Рис. 2. Влияние анксиолитиков на амплитуду транскаллозального ответа после двусторонней перевязки общих сонных артерий (ПОСА).

а — транскаллозальный ответ ложноперирированной крысы; *б* — то же после ПОСА; *в* — то же после ПОСА и 8-дневного введения диазепама; *з* — то же после ПОСА и 8-дневного введения буспилона; *д* — то же после ПОСА и 8-дневного введения мексидола. 1 деление сетки — 500 мкВ, 20 мс.

Препарат увеличивает амплитуду транскаллозального ответа (рис. 2, *з*). Этот эффект в совокупности с улучшением процесса обучаемости свидетельствует о сходстве этих компонентов его спектра с ноотропными препаратами [8, 12]. Однако у буспилона отсутствует характерное для этих веществ антигипоксическое действие, на что указывает его неспособность продлевать жизнь животных после отключения дыхательного аппарата (рис. 1, *з*).

Другой атипичный анксиолитик мексидол проявил наиболее высокую активность при устранении последствий СП мозга. Прежде всего, он в дозе 20 мг/кг/сутки (в течение 5–8 дней) значительно снизил смертность животных и предотвратил снижение массы тела после ПОСА (рис. 1, *д*). Препарат также значительно снижает тревожность крыс в условиях конфликтной ситуации и значительно улучшает обучаемость. При выработке УРПИ мексидол значительно увеличивает длительность латентного периода захода в темный отсек камеры. При обучении УРАИ в челночной камере препарат существенно ускоряет выработку рефлекса и уменьшает число межсигнальных реакций (рис. 1, *д*). Мексидол значительно повышает амплитуду транскаллозального ответа (рис. 2, *д*) и су-

щественно увеличивает длительность жизни животных после выключения дыхательного аппарата (рис. 1, д) и ускоряет восстановление ЭЭГ после его повторного включения. Широкий спектр стресс-протективного действия мексидола при СП, по-видимому, обусловлен уникальным спектром его фармакологических свойств и механизмом действия. Действительно, он сочетает свойства анксиолитика и ноотропа, оказывает антигипоксическое, стресс-протективное и антиоксидантное действие [3]. Полученные данные обосновывают выраженный эффект мексидола у больных с сосудистыми нарушениями [5].

Таким образом, все исследованные анксиолитики в той или иной мере проявляют защитные свойства при СП мозга, а различия в их эффектах, по-видимому, отражают особенности механизмов их действия. Следовательно, нарушение поведения, ЭЭГ и некоторых жизненно важных параметров, развивающиеся в результате СП мозга, можно лечить с помощью анксиолитиков. Из трех исследованных веществ этой группы наиболее перспективен атипичный анксиолитик мексидол.

ВЫВОДЫ

1. Перевязка общих сонных артерий (ПОСА) вызывает значительное снижение способности организма противостоять неблагоприятным факторам: увеличивает смертность животных и потерю массы тела, повышает тревожность, ухудшает обучаемость, нарушает генез транскаллозального ответа.

2. Диазепам снижает смертность и потерю массы тела, вызванные ПОСА, и снижает тревожность животных. Однако он ухудшает обучаемость и снижает амплитуду транскаллозального ответа, проявляя, таким образом, ограниченные защитные свойства при сосудистой патологии (СП).

3. Буспирон не влияет на смертность, потерю массы и повышенную тревожность, являющиеся результатом

действия СП. В то же время он подобно ноотропным препаратам улучшает обучение и увеличивает амплитуду транскаллозального ответа.

4. Мексидол оказывает наиболее полное защитное действие в условиях СП: снижает смертность, потерю массы тела и уменьшает тревожность. Мексидол улучшает обучаемость и увеличивает амплитуду транскаллозального ответа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. В. Буров, М. Ю. Косой, Т. С. Ганьшина, и др., *Бюл. экпер. биол.*, № 8, 144 – 146 (1987).
2. Т. А. Воронина, *Автореф. дис. докт. мед. наук*, Москва (1979).
3. Т. А. Воронина, *Вестн. РАМН*, № 1, 16 – 21 (1998).
4. Т. А. Воронина, *Вестн. РАМН*, № 9, 27 – 34 (2000).
5. Т. А. Воронина, *Психофармакология. биол. наркология*, **1**(1), 2 – 12 (2001).
6. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Москва (2000), сс. 126 – 130.
7. Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, *Ишемия головного мозга*, Медицина, Москва (2001).
8. И. А. Джагацпаян, А. Б. Асрян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **57**(1), 5 – 8 (1994).
9. В. Дюк, *Обработка данных на ПК в примерах*, Питер, Санкт-Петербург (1997).
10. Г. М. Молодавкин, *Автореф. дис. докт. биол. наук*, Москва (1998).
11. Г. М. Молодавкин, Т. А. Воронина, *Экспер. и клин. фармакол.*, **58**(2), 54 – 56 (1995).
12. Г. М. Молодавкин, Т. А. Воронина, *Экспер. и клин. фармакол.*, **60**(2), 3 – 6 (1997).
13. S. V. Argypopoulos and D. J. Nutt, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **9**(Suppl 6), 407 – 412 (1999).
14. A. Brambilla, A. Baschiroto, N. Grippa, and F. Borsini, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **10**, 63 – 67 (1999).
15. J. Van Den Driessche, P. Lacroix, Ph. Lince, et al., *Arch. int. Pharmacodyn.*, **239**, 62 – 69 (1979).

Поступила 09.02.04

EFFECT OF TYPICAL AND ATYPICAL ANXIOLYTICS ON THE BEHAVIOR AND ELECTROPHYSIOLOGICAL PARAMETERS OF RATS WITH MODEL CEREBROVASCULAR PATHOLOGY

G. M. Molodavkin, M. K. Sadykov, T. A. Voronina, Z. U. Sadykova, O. K. Meletova, M. I. Pchelkina, L. I. Larentsova, T. S. Gan'shina, and R. S. Mirzoyan

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

The influence a series of anxiolytics (tranquilizers) on behavioral disturbances was studied in outbred white male rats with cerebrovascular pathology modeled by ligation of common carotid arteries. All studied anxiolytics (diazepam, buspirone, mexitol) exhibited more or less pronounced protective action with respect to the pathology studied. The most significant protective effect was produced by the atypical anxiolytic mexitol. Special features of the effect of mexitol are probably explained by combination of several effects (anxiolytic, nootrope, antioxidant, and antihypoxant) in the pharmacological activity spectrum of this drug.