

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

ИЗМЕНЕНИЕ АНТИКОНФЛИКТНОГО ДЕЙСТВИЯ АНКСИОЛИТИКОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ СТРЕССА

Г. М. Молодавкин¹, Т. А. Воронина¹, Е. Я. Рамхин¹, Ж. Алдармаа²

На беспородных белых крысах-самцах исследовано влияние стресса различной этиологии (длительная изоляция, неизбежаемое раздражение лап, лишение парадоксального сна, транспортный стресс) на эффекты анксиолитиков разных групп в конфликтной ситуации. Установлено, что после стресса антиконфликтное действие высокоэффективных анксиолитиков снижается, активность гидазепама остается неизменной, а препараты с умеренной активностью теряют ее. Выраженность этих изменений и скорость восстановления исходной активности веществ зависит от эффективности анксиолитиков, силы и длительности действия стрессора, а также продолжительности применения препарата в период “последствия стресса”. Механизмом этого явления может быть усиление под влиянием стресса активности эндогенной системы анксиогенных лигандов.

Ключевые слова: анксиолитики, конфликтная ситуация, стресс

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, методы скрининга анксиолитиков построены, главным образом, на моделировании мягких стрессорных (открытое поле, темная-светлая камера, приподнятый крестообразный лабиринт) и конфликтных ситуаций и анализе эффектов веществ по этим тестам для прогнозирования их терапевтического действия [13]. Однако в клинике и повседневной жизни анксиолитики зачастую применяют для нейтрализации последствий сильнейших потрясений, которые по интенсивности могут превосходить стресс, моделируемый при скрининге этих препаратов [1]. Кроме того, показано, что стресс изменяет функции ГАМК_A-рецепторов [9], через которые реализуется анксиолитический эффект [8].

Целью исследования явилось изучение влияния стресса разной этиологии на антиконфликтное действие анксиолитиков разных клинических и химических групп.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работу проводили на беспородных белых крысах-самцах массой 180–250 г. Животных разбивали на группы по 10 крыс, одна из которых служила контролем (без введения веществ). На нескольких группах проводили опыт с конфликтной ситуацией без воздействия стрессорных факторов, на остальных — экс-

перимент в конфликтной ситуации после воздействия одного из стрессоров.

Конфликтную ситуацию моделировали путем сшибки (конфликта) положительной (питьевой) мотивации, которую получали в результате лишения крыс питья в течение 24 ч, и страха электрошокового раздражения при попытках удовлетворить ее. Основным показателем активности веществ в этой модели является число наказуемых взятий воды. Подробнее методика описана ранее [5].

В работе использованы различные виды стресса. Длительную изоляцию [15] создавали, помещая крыс поодиночке в клетки размерами 10 × 15 × 40 см на срок от 2 нед до 3 мес со свободным доступом к пище и воде.

Неизбежаемое раздражение лап создавали на электродном полу, подавая на него ток силой 1 мА (периоды подачи тока длительностью 1 с чередовали с паузами 3 с) в течение 30 мин. Процедуры повторяли в течение 3 дней.

Депривации парадоксального сна добивались, помещая крыс на 72 ч на безопасные площадки размерами 5 × 5 см, укрепленные на высоте 5 см в клетках с электродным полом. Предварительно у животных вырабатывали натуральный рефлекс избегания электрораздражения посредством залезания на эти площадки. В период парадоксального сна мускулатура расслабляется, крыса падает со скамейки на пол, где получает раздражение током силой 1 мА и, чтобы избежать его, вновь запрыгивает на скамейку.

Транспортный стресс (перевозка на расстояние около 40 км в стандартных транспортных клетках в условиях скученности) создавался, когда животных брали в опыт сразу после поступления в виварий.

¹ Лаборатория психофармакологии (зав. — проф. Т. А. Воронина) НИИ фармакологии РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

² Институт народной медицины Монголии (директор — Г. Тормбаатар).

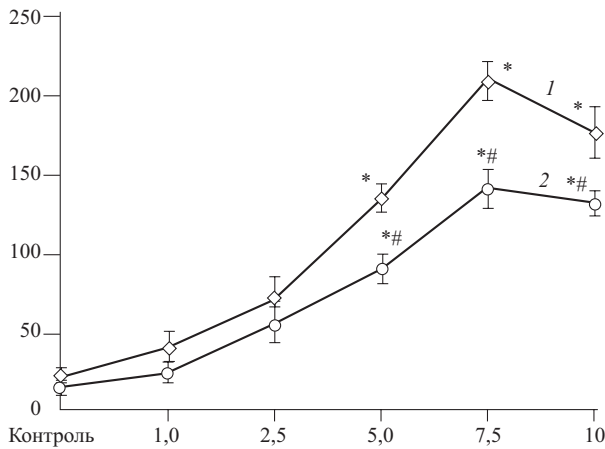


Рис. 1. Влияние длительной изоляции (4 нед) на антиконфликтное действие диазепама.

Здесь и на рис. 2 и 3: 1 — число наказуемых взятий воды после введения диазепама без стресса; 2 — то же после стресса (длительной изоляции). По оси абсцисс — дозы, мг/кг, по оси ординат — число наказуемых взятий воды. * — отличие от “своего” контроля достоверно при $p < 0,05$; # — различие до и после действия стрессора достоверно при $p < 0,05$.

В работе исследовали антиконфликтный эффект анксиолитиков, диазепама, феназепама, клоназепама, алпразолама, гидазепама, медазепама и буспилона. Вещества вводили внутривенно за 40–60 мин до проведения эксперимента в конфликтной ситуации в дозах 1–10 мг/кг для высокоэффективных анксиолитиков и 1–20 — для медазепама и буспилона.

Достоверность различий определяли с помощью многофакторного дисперсионного анализа MANOVA в программе Statgraphics for Windows [3]. Достоверность влияния анксиолитиков на число наказуемых взятий воды в конфликтной ситуации оценивали по суммарному фактору А с числом градаций 7 (контроль, рассматриваемый как введение вещества в дозе 0 мг/кг, и далее — в шести нарастающих дозах) и фактора В — действие стресса — с числом градаций 2 (наличие или отсутствие стресса).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что антиконфликтное действие анксиолитиков у животных, подвергнутых действию различных стрессоров (длительная изоляция, транспортный стресс, неизбежное электрораздражение лап, депривация парадоксального сна), существенно изменяется, что выражается в том, что стрессоры снижают чувствительность животных к действию веществ, вводимых однократно (таблица).

Так, диазепам у интактных животных оказывает ярко выраженный, зависимый от дозы антиконфликтный эффект (действие фактора А достоверно при $p < 0,05$), однако под влиянием изоляции его эффект значительно уменьшается, на что указывает достоверное действие фактора В при $p < 0,05$ (рис. 1).

Такое изменение анксиолитического эффекта характерно и для других высокоэффективных анксиолитиков при стрессе другого типа.

Например, феназепам, клоназепам, алпразолам у интактных животных оказывают ярко выраженный антиконфликтный эффект, что соответствует данным литературы [2, 4]. После любого из исследованных видов стресса анксиолитическое действие снижается, что выражается в снижении числа наказуемых взятий воды.

Эти эффекты характерны для высокоэффективных анксиолитиков, оказывающих действие благодаря высокой способности связываться с рецептором.

Своеобразное, отличное от мощных указанных анксиолитиков действие оказывает гидазепам с умеренным антиконфликтным свойством, которое сохраняется и после стресса. Так на рис. 2 показано, что увеличение числа наказуемых взятий воды после введения гидазепама, имевшее место до изоляции (действие фактора А достоверно при $p < 0,05$), сохранилось и после стресса (фактор В, $p = 0,15$). Это утверждение правомерно по отношению и к другим видам стресса.

Что касается веществ со слабо выраженным анксиолитическим эффектом, например, медазепама, то их действие практически исчезает после стрессирования (рис. 3).

Изменение антиконфликтного действия анксиолитиков под влиянием стресса разного вида

| Вещество, доза мг/кг | Без стресса | Длительная изоляция | Неизбежное раздражение | Лишение парадоксального сна | Транспортный стресс |
|----------------------|---------------|---------------------|------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Контроль | 24,6 ± 6,9 | 11,8 ± 3,5 * | 15,9 ± 4,1 * | 15,6 ± 6,2 * | 18,2 ± 4,1 |
| Диазепам, 7,5 | 214,5 ± 18,4* | 141,2 ± 16,9*# | 147,4 ± 18,6*# | 166,8 ± 14,5*# | 181,3 ± 15,8*# |
| Феназепам, 7,5 | 510,3 ± 69,9* | 327,4 ± 75,8*# | 350,3 ± 67,9*# | 394,5 ± 78,3*# | 415,7 ± 53,1*# |
| Клоназепам, 2 | 415,4 ± 57,8* | 308,4 ± 68,5*# | 315,6 ± 52,6*# | 334,5 ± 42,9*# | 327,9 ± 41,5*# |
| Гидазепам, 10 | 135,8 ± 28,6* | 121,3 ± 38,6* | 128,7 ± 29,4* | 130,7 ± 26,7* | 119,9 ± 35,3* |
| Медазепам, 10 | 45,9 ± 8,5* | 23,5 ± 6,1# | 20,3 ± 5,9# | 22,1 ± 4,9# | 19,4 ± 6,5# |
| Буспирон, 10 | 65,8 ± 15,8* | 26,4 ± 9,7# | 24,5 ± 6,3# | 24,1 ± 8,5# | 22,5 ± 7,9 |

Примечание. В таблице приведены данные о числе наказуемых реакций и их изменении под влиянием стресса для анксиолитиков в дозах, оказывающих максимальный эффект. * различие с контролем достоверно при $p < 0,05$. # — эффект стресса достоверен при $p < 0,05$.

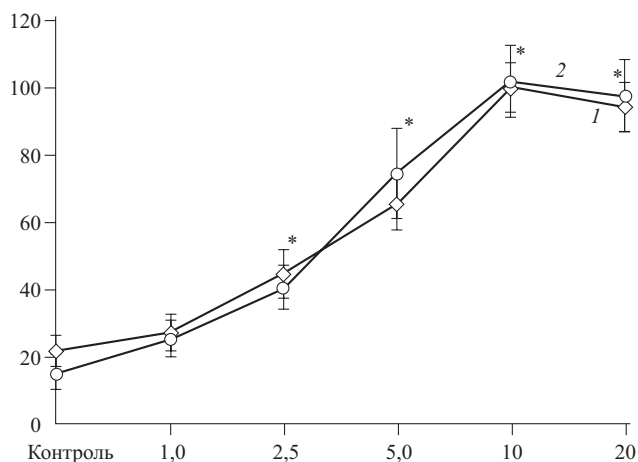


Рис. 2. Отсутствие влияния длительной изоляции на антиконфликтный эффект гидазепама.

Обозначения те же, что на рис. 1.

Антиконфликтное действие буспилона у нестрессированных животных сопровождается слабо выраженной каталепсией. Предварительное (до проведения теста конфликтной ситуации) стрессирование (изоляция, электрораздражение лап, депривация парадоксального сна, транспортировка) приводит к значительному усилению каталептогенного действия и снижению антиконфликтного эффекта.

Восстановление эффектов анксиолитиков зависит от вида стрессора. После легких воздействий (транспортировка и депривация парадоксального сна) самопроизвольное восстановление наступает через 1–2 нед. Процесс восстановления может быть активирован одновременным введением анксиолитиков (1–2 мг/кг в день в течение 7 дней). После неизбежного электрораздражения лап требовалось введение анксиолитиков. После длительной изоляции естественного восстановления не наблюдается и для возвращения исходной картины требуется обязательное субхроническое введение анксиолитиков.

Таким образом, стресс разной этиологии вызывает изменение активности анксиолитиков в тесте конфликтная ситуация. Эффекты высокоэффективных веществ снижаются, активность гидазепама остается неизменной, препараты с умеренной активностью теряют ее после воздействия неблагоприятных факторов.

Полученные результаты соответствуют данным о снижении активности ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса под влиянием стресса [7, 14]. Это объясняется существованием в центральной нервной системе эндогенных анксиогенных лигандов (обратных агонистов), постоянно вырабатываемых в организме и связывающихся с бензодиазепиновыми рецепторами [10–12]. Можно полагать, что эндогенные лиганды, взаимодействуя с бензодиазепиновыми ре-

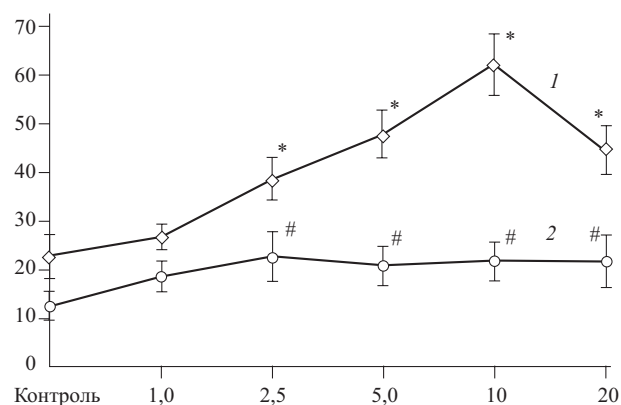


Рис. 3. Исчезновение антиконфликтного действия медазепама после неизбежного электрораздражения лап.

Обозначения те же, что на рис. 1.

цепторами, нарушают связывание с ними экзогенных лигандов и, таким образом, препятствуют проявлению их противотревожных свойств. Выраженность изменения эффектов анксиолитиков под влиянием стресса зависит от силы стрессора и длительности его действия, поэтому можно предположить, что с усилением аверсивного воздействия степень связывания эндогенного лиганда возрастает. Поскольку после прекращения действия слабых стрессоров происходит самопроизвольное восстановление антиконфликтного эффекта транквилизаторов, можно предположить, что в организме существует также система анксиолитических лигандов, причем системы анксиогенных и анксиолитических лигандов работают в тесном взаимодействии, создавая баланс процессов возбуждения-торможения [11]. Экзогенные прямые агонисты (анксиолитики) при хроническом и субхроническом введении могут способствовать такому восстановлению и ускорять его, по-видимому, конкурируя с эндогенными лигандами за места связывания. В пользу такого предположения свидетельствует более высокая эффективность тех анксиолитиков, что обладают значительным сродством к рецептору. При определенных условиях, например, при длительном действии сильного стрессора, самопроизвольного восстановления вообще не наступает. В таких случаях единственным средством является введение анксиолитиков, при этом наиболее эффективны “мощные” представители этой группы.

Выявленное сохранение после стресса эффектов гидазепама обусловлено, вероятно, оригинальным механизмом действия этого препарата. Показано, что в определенном диапазоне доз он не вытесняет лиганд с рецептора, как это делают другие бензодиазепины, а усиливает его связывание [6].

Таким образом, установлено, что под влиянием стресса различной этиологии снижается эффективность анксиолитиков в условиях конфликтной ситуа-

ции. Возможным механизмом этого явления может быть усиление под влиянием стресса активности эндогенной системы анксиогенных лигандов.

ВЫВОДЫ

1. Стресс различной этиологии (длительная изоляция, неизбежное раздражение лап, лишение парадоксального сна, транспортный стресс) ослабляет антиконфликтное действие “мощных” анксиолитиков (феназепам, диазепам, клоназепам, алпрозолам) и полностью устраняет эффект препаратов с умеренной активностью (медазепам, бупирона). Гидазепам сохраняет анксиолитический эффект в конфликтной ситуации и после воздействия стресса.

2. Степень ослабления антиконфликтного эффекта зависит от силы и длительности стрессорного воздействия: оно максимально при длительной изоляции и слабо выражено при транспортном стрессе.

3. После прекращения несильного стресса антиконфликтный эффект анксиолитиков может восстановиться через 2–3 нед. Этот процесс может быть облегчен и ускорен при дополнительном введении анксиолитиков.

4. После сильного стресса самопроизвольное восстановление, как правило, не наступает и может быть достигнуто лишь при введении анксиолитиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. А. Александровский, *Пограничные психические расстройства. (Руководство для врачей)*, Медицина, Москва (1993).
2. Т. А. Воронина, *Автореф. дис. д-ра мед. наук*, Москва (1979).
3. В. Дюк, *Обработка данных на ПК в примерах*, Питер, Санкт-Петербург (1997).
4. Г. М. Молодавкин, *Автореф. дис. д-ра биол. наук*, Москва (1998).
5. Г. М. Молодавкин, Т. А. Воронина, *Экспер. и клин. фармакол.*, **58**(2), 54–56 (1995).
6. С. Б. Середенин, Ю. А. Бледнов, А. Д. Дурнев, М. Л. Гордей, *Гидазепам*, Наук. Думка, Киев (1992), сс. 92–103.
7. N. Andrews, A. Zharkovsky, and S. E. File, *Europ. J. Pharmacol.*, **210**, 247–251 (1992).
8. G. Biggio, A. Concas, M. G. Corda, et al., *Pharmacol. & Therap.*, **48**, 121–142 (1990).
9. B. J. Bowers and J. M. Wehner, *Brain Res.*, **576**, 80–88 (1992).
10. S. I. Deutsch, R. B. Rosse, J. A. Huntzinger, et al., *Brain Res.*, **520**, 272–276 (1990).
11. A. Fernandez-Teruel, R. M. Escorihuela, A. Tobena, and P. Driscoll, *Experientia*, **47**, 1051–1056 (1991).
12. C. Ferrarese, I. Appollonio, G. Bianchi, et al., *Psychoneuroendocrinol.*, **18**, 3–22, (1993).
13. S. E. File, *GABA_A receptors and anxiety: from neurobiology to treatment*, Raven Press, New York, (1995), pp. 93–113.
14. M. Mosaddeghi, T. F. Burke, and J. M. Moerschbaecher, *Molecular & Chemical Neuropathology*, **18**, 115–121 (1993).
15. Valzelli, L., *Psychopharm.*, **31**, 305–320 (1973).

Поступила 09.07.2001

STRESS-INDUCED ALTERATION OF THE ANTICONFLICT EFFECT OF ANXIOLYTICS

G. M. Molodavkin¹, T. A. Voronina¹, E. Ya. Ramkhin¹, and Zh. Aldarmaa²

¹ Laboratory of Psychopharmacology, Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya ul. 8, Moscow, 125315 Russia;

² Institute of National Medicine of Mongolia, Ulan-Bator, Mongolia

The influence of stress of various etiology (prolonged isolation, inavoidable electrostimulation, paradoxical sleep deprivation, transport stress) on the activity of anxiolytics (tranquilizers) in the conflict situation was studied in inbred white male rats. It was established that the anticonflict effect of highly effective anxiolytics decreases under the action of stress, the activity of gidazepam remains unchanged, while the drugs of moderate efficacy lose their activity. The degree of changes and the rate of restoration of the initial activity depends on the efficacy of anxiolytics, the strength and duration of stress, and on the duration of drug administration after stress. The possible mechanism of this phenomenon can be the stress-induced activation of the endogenous system of anxiogenic ligands.