

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

ВЛИЯНИЕ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО АДЕНИНА НА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС КРЫС НА МОДЕЛИ “ДОБРОВОЛЬНОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ”

Д. Г. Ковалев¹

В рамках дальнейшего изучения фармакологических свойств нового вещества ВМА-99-82 (9-[2-(4-изопропилфенокси)этил]аденин) проведено изучение влияния ВМА-99-82 на психоэмоциональный статус крыс с использованием модели “добровольной алкоголизации”. Установлено положительное влияние ВМА-99-82 (10 и 50 мг/кг) на нарушенные при алкоголизации когнитивные функции у крыс. Соединение ВМА-99-82 в дозах 10 и 50 мг/кг устраняло депрессивное состояние, вызванное потреблением этанола.

Ключевые слова: производное аденина, модель “добровольной алкоголизации”, анти-депрессивное действие

ВВЕДЕНИЕ

По данным различных авторов, распространенность депрессии у больных алкоголизмом варьирует от 28 до 60 %, что в 2 – 3 раза больше, чем в общей популяции [6]. В патогенезе депрессий у больных алкоголизмом важную роль отводят нарушениям обмена серотонина и норадреналина в ЦНС [4]. Экспериментальные исследования установили снижение потребления алкоголя (на 18 – 84 %) крысами, которым давали различные серотонинергические антидепрессанты [5].

Данные клинических исследований показывают эффективность антидепрессантов новых поколений при лечении депрессивных расстройств на разных этапах алкоголизма [1].

По результатам углубленных доклинических исследований установлено, что 9-[2-(4-изопропилфенокси)этил]аденин (соединение ВМА-99-82) проявляет выраженную антидепрессивную активность [3]. Предполагается, что использование с целью фармакологической коррекции психических расстройств ВНД новых соединений, обладающих антидепрессивной активностью, может внести вклад в разработку стратегии фармакологической коррекции алкоголизма и сопутствующих патологических состояний.

Целью настоящей работы явилось изучение антидепрессивной активности и влияния нового производного аденина ВМА-99-82 на состояние психических функций и эмоциональный статус крыс на модели “добровольной алкоголизации”.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на 90 белых лабораторных крысах-самцах, массой 220 – 240 г. При проведении экс-

периментов руководствовались нормативными рекомендациями Комитета по экспериментальной работе с использованием животных при Минздравсоцразвития России, Рекомендациями ВОЗ, “Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985)”, правилами GLP, разрешением Регионального независимого этического комитета ГУ Волгоградский Научный Центр РАМН и АВО.

Вещество ВМА-99-82 вводили крысам внутривентриально в дозе 10 и 50 мг/кг за 1 ч до тестирования.

Для оценки влияния ВМА-99-82 на эмоциональные расстройства, связанные с хроническим приемом этанола, использовали модель “добровольной алкоголизации” [2]. Животным, содержащимся в стандартных условиях вивария, предлагался помимо воды водный 10 % раствор этанола. В последнее время с целью увеличения количества потребляемого животными алкоголя была обоснована возможность использования и более высоких концентраций этанола (до 30 %) при применении вкусовых добавок, таких как 0,1 % сахарин и 0,02 % ментол, корригирующих неприятный вкус этанола. Кроме того, подслащенные растворы этанола используют при проведении процедуры инициации потребления алкоголя с помощью заместительных методик, в соответствии с которыми осуществляется постепенная замена исходного легко потребляемого сладкого раствора на раствор этанола. Таким образом, наиболее приемлемой моделью формирования экспериментальной алкогольной зависимости у крыс общей популяции является длительная добровольная алкоголизация сроком 3 месяца с предоставлением этанола в условиях свободного выбора после предварительной процедуры инициации с использованием раствора сахарозы.

Во избежание позиционного привыкания каждую неделю поилки с водой и спиртовым раствором меняли местами. Через 2,5 месяца алкоголизации крыс на 3 суток лишали доступа к спиртовому раствору с последующим

¹ Лаборатория психофармакологии (зав. — Д. Г. Ковалев) НИИ фармакологии ГОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Росздрава, 400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1. E-mail: kovalev_dmi@mail.ru

проведением поведенческих тестов на фоне алкогольной депривации, после чего доступ к алкоголю возобновлялся еще на 14 дней.

Оценка формирования алкогольной зависимости. По истечении 3 месяцев алкоголизации проводили отбор животных с выраженным влечением к этанолу. Для этого крыс на 5 суток помещали в индивидуальные клетки, предоставляя доступ к мерным поилкам с водой и раствором алкоголя. Таким образом, определяли среднесуточный уровень потребления спиртового раствора и воды. Затем животных на 3 суток лишали доступа к алкоголю, помещая их в условия группового содержания и предотвращая тем самым развитие повышенного влечения к спиртному, вызванному изолированным содержанием (изоляция стресс). На вторые сутки депривации проводили поведенческие тесты.

После 3-дневной алкогольной депривации крыс вновь помещали в индивидуальные клетки с доступом к двум мерным поилкам с водой и раствором алкоголя. Через 1,5 и 24 ч от начала эксперимента регистрировали уровень потребления каждой жидкости. По результатам этого теста определяли наличие (выраженность) алкоголь-депривационного эффекта (АДЭ). Выраженность АДЭ рассчитывали по формуле:

$$I = \frac{V_{1,5}}{V_{1,5} + V_{22,5}},$$

где I — коэффициент выраженности АДЭ; $V_{1,5}$ — интенсивность потребления этанола за первые полтора часа эксперимента, $V_{22,5}$ — интенсивность потребления этанола за оставшиеся 22,5 часа эксперимента. При значениях $I > 0,5$ АДЭ считался положительным, а при $I \leq 0,5$ — отсутствующим.

Отобранных животных, содержащихся в общих клетках по три особи, разделили на четыре группы: 2 контрольные, получавшие 2 препарата сравнения и 2 основ-

ные группы — изучаемое вещество. Выбор препаратов сравнения был обусловлен их широким клиническим применением, а также разным механизмом действия (селективный ингибитор обратного захвата серотонина циталопрам 10 мг/кг и ингибитор обратного захвата норадреналина мапротилин в дозах 10 мг/кг). Соединения вводили 21 день. На протяжении всего эксперимента крысы имели свободный доступ к сухому корму, воде и несладкому спиртовому раствору. Поведенческие методики выполняли на фоне 3-дневной алкогольной депривации.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ и Biostatistics 4.03.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После проведения инициации потребления этанола животные были разделены на группы предпочитающих и не предпочитающих. Достоверных различий в поведенческих характеристиках групп животных, не предпочитающих алкоголь, обнаружено не было (табл. 1).

После 3 месяцев добровольной алкоголизации в группе предпочитающих алкоголь животных отмечалась тенденция к повышению потребления этанола по сравнению с контрольной группой, получавшей в течение всего указанного периода времени только воду. В группе животных, получавших 10 % раствор этанола, отмечалось увеличение времени иммобилизации в тесте принудительного плавания, снижение двигательной активности в тесте “открытое поле”, уменьшение количества выходов и времени пребывания в открытых рукавах в тесте “приподнятый лабиринт” (табл. 1).

Приведенные данные свидетельствуют о развитии выраженных тревожно-депрессивных изменений поведения у животных во время длительной добровольной алкоголизации.

Оценка психотропной активности ВМА-99-82. У длительно алкоголизованных животных изучаемое вещество и препараты сравнения в тесте принудительного

Таблица 1. Поведенческие характеристики предпочитающих и не предпочитающих алкоголь крыс после проведения инициации потребления алкоголя и через 3 месяца добровольной алкоголизации ($M \pm m$)

Показатель	После инициации		После алкоголизации	
	Предпочитающие	Непредпочитающие	Предпочитающие	Непредпочитающие
<i>Мотивационные характеристики</i>				
Потребление этанола (г/кг)	5,8 ± 0,3*	0,8 ± 0,07	6,3 ± 0,33*	1,2 ± 0,25
<i>Тест “приподнятый крестообразный лабиринт”</i>				
Количество выходов	1,8 ± 0,19	2 ± 0,25	1,2 ± 0,21*	2,2 ± 0,19
Время пребывания (с)	25,1 ± 3,47	30,7 ± 5,2	23,8 ± 4,63*	40,4 ± 3,53
<i>Тест “принудительного плавания”</i>				
Время иммобилизации (с)	116,2 ± 13,32	129,5 ± 20,08	159,3 ± 13,72*	73,8 ± 18,61
Время активного плавания (с)	101,6 ± 9,29	81,9 ± 8,26	68,2 ± 9,4*	95,7 ± 3,76
<i>Тест “открытое поле”</i>				
Горизонтальная активность (количество пересеченных квадратов)	25,1 ± 2,55	20 ± 3,33	13,3 ± 1,89*	34,6 ± 3,05
Вертикальная активность (количество вертикальных стоек)	3,9 ± 0,51	3,2 ± 0,61	1,1 ± 0,27*	9,3 ± 1,23

Примечание. * — достоверное отличие от группы крыс, не предпочитающих алкоголь при $p < 0,05$ ($n = 10$). Критерии Крускала-Уоллиса и Даннета.

Таблица 2. Влияние ВМА-99-82 на поведенческие параметры крыс во время длительной алкоголизации ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	ВМА-99-82, 50 мг/кг	ВМА-99-82, 10 мг/кг	Циталопрам	Мапротилин
<i>Мотивационные характеристики</i>					
Потребление этанола (г/кг)	6,9 ± 1,04	4,1 ± 0,36	8 ± 1,22	4,9 ± 0,23	6,3 ± 0,85
<i>Тест “приподнятый крестообразный лабиринт”</i>					
Количество выходов	0,1 ± 0,07	0,8 ± 0,34*	1,1 ± 0,4*	0,6 ± 0,4*	0,6 ± 0,28*
Время пребывания (с)	4,8 ± 0,84	13,1 ± 7,95	27,8 ± 8,54*	17,4 ± 7,43	11,2 ± 6,62
<i>Тест “принудительного плавания”</i>					
Время иммобилизации (с)	188,7 ± 22,61	78,1 ± 16,2*	52,8 ± 20,28*	89,6 ± 21,83*	45,2 ± 4,48*
Время активного плавания (с)	53,1 ± 11,74	84,3 ± 10,33*	59,2 ± 8,91	80,4 ± 17,73	48,9 ± 16,56
<i>Тест “открытое поле”</i>					
Горизонтальная активность	9,7 ± 2,05	20,8 ± 5,51*	27,4 ± 2,11*	18,6 ± 5,01*	34,8 ± 4,53*
Вертикальная активность	1,1 ± 0,25	1,3 ± 0,67	9,1 ± 1,17*	3,3 ± 1,27*	5,9 ± 1,25*

Примечание. * — достоверные различия с контрольной группой при $p < 0,05$ ($n = 10$). Критерии Крускала-Уоллиса и Даннета. Вещества вводили после 3-месячного периода алкоголизации в течение 21 дня, внутривенно в дозах: мапротилин — 10 мг/кг, циталопрам — 10 мг/кг, контрольная группа — 0,9 % раствор хлорида натрия.

плавания снижали время иммобилизации, а в группе крыс, получавших ВМА-99-82 в дозах 10 и 50 мг/кг, увеличивалось и время активного плавания (табл. 2). В приподнятом крестообразном лабиринте было обнаружено увеличение количества выходов в открытые рукава в группах животных, получавших антидепрессанты и соединение ВМА-99-82 в дозах 10 и 50 мг/кг, но время пребывания в них достоверно увеличивалось только в группе крыс, получавших соединение ВМА-99-82. В тесте “открытое поле” выявлено увеличение горизонтальной и вертикальной активности только в группах крыс, получавших ВМА-99-82 (10 мг/кг), мапротилин и циталопрам.

Согласно полученным ранее в нашей лаборатории данным по изучению механизма действия ВМА-99-82, введение соединения в дозе 10 мг/кг приводило к позитивному изменению серотонинергической и норадренергической систем мозга. Этим, по нашему мнению, обусловлен механизм антидепрессивной активности, а также положительное влияние на когнитивные функции крыс при применении соединения ВМА-99-82 на модели “добровольной алкоголизации”.

ВЫВОД

Соединение ВМА-99-82 в дозах 10 и 50 мг/кг проявляет антидепрессивную активность на модели “добровольной алкоголизации”, улучшает показатели когнитивных функций, нарушенных этанолом.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Б. Альтшулер, С. Л. Кравченко, А. В. Русинов, *Социальн. и клин. психиатр.*, **3**, 42 – 44 (2003).
2. А. И. Майский, Р. М. Салимов, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Москва (2000).
3. А. А. Озеров, Н. В. Онищенко, М. С. Новиков и др., *Усп. современного естествознания*, **8**, 59 – 60 (2004).
4. П. Д. Шабанов, *Основы наркологии*, Санкт-Петербург (2002).
5. J. Murphy, W. McBride, L. Lumeng, et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **16**, 145 – 149 (1982).
6. O. Saatcioglu, A. Yapici, D. Cakmak, *Drug and Alcohol Review*, **27**, 83 – 90 (2008).

Поступила 09.12.10

EFFECT OF NEW ADENINE DERIVATIVE ON EMOTIONAL STATUS OF RATS UNDER CONDITIONS OF “VOLUNTARY ALCOHOLIZATION” MODEL

D. G. Kovalev

Research Institute of Pharmacology, Volgograd State Medical University, pl. Pavshikh Bortsov Ia, Volgograd, 400131, Russia;
e-mail: kovalev_dmi@mail.ru

In continuation of the study of pharmacological properties of the new drug VMA-99-82 (9-[2-(4-isopropylphenoxy)ethyl]adenine), the influence of this drug on the psycho-emotional status of rats was evaluated using a voluntary alcoholization model. It is established that VMA-99-82 administered at doses of 10 and 50 mg/kg produces a positive effect on impaired cognitive functions in alcoholized rats and eliminated the depression caused by the consumption of excess ethanol.

Key words: Adenine derivative; “voluntary alcoholization” model; antidepressant effect