

## ВЛИЯНИЕ ДИПЕПТИДА ГБ-115 НА ТРЕВОЖНУЮ РЕАКЦИЮ У КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ “СИНДРОМА ОТМЕНЫ” БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

Л. Г. Колик, И. А. Кадников, В. Н. Жуков, Т. А. Гудашева, С. Б. Середенин<sup>1</sup>

Изучено влияние дипептида ГБ-115, ретроаналога эндогенного ХЦК-4, на показатели поведения в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт” (ПКЛ) и содержание биогенных аминов в структурах мозга после прекращения введения беспородным и инбредным крысам MR/MNRA феназепама (2 мг/кг/день, внутривнутрибрюшинно, 21 день) и диазепама (4 мг/кг/день, внутривнутрибрюшинно, 30 дней). Показано, что через 24–48 ч после отмены транквилизаторов ГБ-115 в дозах 0,1 и 0,5 мг/кг оказывает анксиолитическое действие у всех исследованных животных, увеличивая число заходов и время пребывания в открытых рукавах ПКЛ. В стриатуме у беспородных крыс ГБ-115 вызывал увеличение содержания ДОФУК на 25 % и ДА на 31,6 %, снижение которых отмечено в условиях абстиненции, вызванной отменой диазепама. Полученные данные свидетельствуют об эффективности ГБ-115 в устранении тревоги у крыс при отмене бензодиазепиновых анксиолитиков.

**Ключевые слова:** синдром отмены, бензодиазепины, дипептид ГБ-115, тревога, крысы

### ВВЕДЕНИЕ

Известно, что резкое прекращение длительного приема анксиолитиков бензодиазепинового ряда сопровождается у 0,5–7 % больных синдромом отмены, для которого характерны симптомы, противоположные терапевтическим эффектам бензодиазепинов, а именно, тревога, бессонница, в наиболее тяжелых случаях судороги [13]. Существует ряд гипотез, связывающих возникновение индуцированной отменой бензодиазепинов тревожной реакции с различными нейрорхимическими сдвигами, например, с усилением серотонинергической нейротрансмиттерной передачи [16], с гиперактивностью системы кортикотропин-релизинг фактора и участием нейропептида Y [11], повышением чувствительности глутаматергической системы отчасти как компенсаторным механизмом в ответ на хроническое бензодиазепин-индуцированное усиление ГАМК-ергического торможения [5]. Высокий уровень тревоги может быть связан также с увеличением содержания нейропептида холецистокинина (ХЦК) в ЦНС. Возрастные количества ХЦК2 рецепторов во фронтальной коре и гиппокампе у крыс на фоне отмены диазепама позволяет рассматривать активацию ХЦК системы как важное патогенетическое звено в механизме формирования синдрома отмены [10, 11].

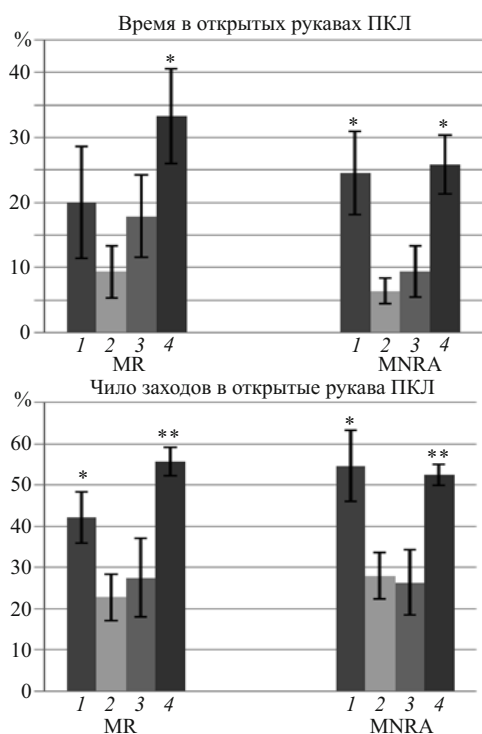
Ранее установлено, что ретроаналог эндогенного ХЦК-4 дипептид ГБ-115, амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана [1], оказывает селективное анксиолитическое действие у животных с изначально высоким уровнем тревоги в тесте “открытое поле” (мыши BALB/c, крысы MR), не влияя на поведение особей с устойчивой эмоциональной реакцией на при-

мененный стресс (мыши C57BL/6, крысы MNRA) [2]. В реализацию противотревожной активности дипептида вовлечены ХЦК2 рецепторы, поскольку агонист ХЦК2 рецепторов ХЦК-4 и ГБ-115 имеют общую фармакологическую мишень и проявляют функциональный антагонизм [3]. Однако данные о способности дипептида устранять проявления “синдрома отмены” к бензодиазепиновым транквилизаторам (БДТ) отсутствуют. Целью настоящей работы явилось изучение влияния дипептида ГБ-115 на поведенческие (*in vivo*) и нейрорхимические (*ex vivo*) показатели тревожной реакции, индуцированной отменой БДТ после длительного введения, у беспородных и инбредных крыс MR/MNRA.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводили на беспородных белых крысах-самцах массой 280–300 г и инбредных крысах линий Maudsley Reactive (MR) и Maudsley Non-Reactive (MNRA) массой 210–260 г, выведенных из племенного ядра питомника Winston-Salem (Северная Каролина, США) в лаборатории биологических моделей РАМН “Светлые горы”. Животных содержали в стандартных условиях вивария НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН при свободном доступе к воде и брикетированному корму по 6 особей в клетке. Проявление синдрома отмены БДТ регистрировали через 24 ч после отмены феназепама (Физико-химический институт им. А. В. Богатского, Одесса) в дозе 2 мг/кг, внутривнутрибрюшинно, 21 день, и через 48 ч после прекращения введения диазепама (“Sigma”) в дозе 4 мг/кг, 30 дней, в водно-твиновом растворе. Соединение ГБ-115 (НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН) в дозе 0,1 мг/кг, внутривнутрибрюшинно, в водно-твиновом растворе вводили однократно за 20 мин

<sup>1</sup> НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8.



Влияние ГБ-115 (0,025 и 0,5 мг/кг) на поведение инбредных крыс линий MR и MNRA через 24 ч после отмены феназепама в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт”.

По оси абсцисс — опытные группы: 1 — плацебо; 2 — контроль; 3 — ГБ-115 в дозе 0,025 мг/кг; 4 — ГБ-115 в дозе 0,5 мг/кг. По оси ординат — параметры ПКЛ в процентах. Данные представлены как  $M \pm SEM$ ; \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$  статистически достоверные различия по сравнению с контрольной группой, однофакторный дисперсионный анализ, тест Даннетта; в каждой группе по 7–8 животных; % времени в открытых рукавах (отношение времени нахождения в открытых рукавах к общему времени наблюдения  $\times 100$  %); % количества выходов в открытые рукава (отношение количества выходов в открытые рукава к общему числу выходов в рукава  $\times 100$  %).

до оценки тревожного поведения и за 20 мин до декапитации крыс. Контрольные животные получали водно-твиновый раствор. Изучаемые соединения вводили из расчета 0,1 мл/100 г массы тела животных.

Анксиолитическое действие изучали в условиях теста “приподнятый крестообразный лабиринт” (ПКЛ) [17]. В течение 5 мин регистрировали время, проведенное в светлых рукавах лабиринта, отдельно число заходов в светлые и темные рукава лабиринта, время пребывания в центре, число заходов в центр, число наклонов головы на открытых рукавах.

Для определения моноаминов и их метаболитов в различных структурах головного мозга у крыс использовали метод ВЭЖХ. Через 20 мин после последнего 30-дневного введения растворителя (группа “контроль”), через 30 мин после последнего 30-дневного введения диазепама (группа “диазепам”), через 48 ч после последнего введения диазепама (группа “диазепам-отмена”), через 20 мин после однократного сис-

темного введения дипептида ГБ-115 (группа “диазепам-отмена + ГБ-115”), крыс декапитировали и извлекали головной мозг. Выделенные фронтальную кору, гиппокамп, гипоталамус, стриатум взвешивали и хранили при температуре жидкого азота ( $-197$  °C) до хроматографирования. Для определения содержания моноаминов и их метаболитов выделенные структуры мозга крыс гомогенизировали в 0,1 М  $HClO_4$  с добавлением в качестве внутреннего стандарта диоксибензиламина в концентрации 0,5 нМ. Пробы центрифугировали при 10 000 g в течение 10 мин. Надосадочную жидкость в объеме 20 мкл наносили на аналитическую колонку ZORBAX Eclipse XDB-C8 4,6 mm ID  $\cdot$  15 cm (Agilent Technologies) методом прямой инъекции. Моноамины (норадреналин — НА, дофамин — ДА, серотонин — 5-ОТ) и их метаболиты (3,4-диоксифенилуксусная кислота — ДОФУК, гомованилиновая кислота — ГВК, 5-индолуксусная кислота — 5-ОИУК) разделяли на колонке с использованием в качестве подвижной фазы 0,1 М цитратно-фосфатного буфера, содержащего 0,3 мМ октансульфоната натрия, 0,1 мМ ЭДТА и 8 % ацетонитрила (pH 3,6). Определение моноаминов и их метаболитов осуществляли на хроматографической станции LC 1100 (Agilent Technologies) с использованием стеклоуглеродного электрода и электрохимического детектора ДЭ-104. Скорость потока подвижной фазы составляла 1 мл/мин. Полученные результаты обрабатывали на ПК с использованием компьютерной программы Мультихром 1.5 (Amper-sand).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа, теста Фишера, теста Даннетта и непараметрического U критерия Манна-Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке поведения беспородных животных после отмены БДТ отмечали анксиогенную реакцию, выражающуюся в сокращении времени пребывания в открытых рукавах лабиринта (в 3,5 раза) и уменьшении числа заходов в открытые рукава (в 3,7 раза) (рисунок, табл. 1), в тенденции к сокращению числа выходов на центральную площадку и числа наклонов головы по сравнению с группой плацебо (табл. 1). Выявленные поведенческие характеристики абстинентных к БДТ крыс согласуются с опубликованными данными [16].

Как ранее показано, инбредные крысы MR/MNRA отличаются по реакции на эмоциональный стресс [2]. В настоящей работе межлинейных различий в формировании тревожного состояния в ответ на отмену бензодиазепинов в тесте ПКЛ не выявлено. Установлено, что ГБ-115 в дозе 0,025 мг/кг не изменяет поведения MR/MNRA крыс через 24 ч после отмены феназепама. Дипептид в дозе 0,5 мг/кг достоверно увеличивает основные показатели — время в открытых рукавах и число заходов в открытые рукава лабиринта (рисунок

а, б). Показано, что в изученных дозах ГБ-115 не влияет на время нахождения в центре ПКЛ и общую двигательную активность животных, определяемую как сумма заходов в закрытые и открытые рукава ПКЛ, что свидетельствует об отсутствии как седативного, так и активирующего эффекта.

Изучение анксиолитической активности ГБ-115 в дозе 0,1 мг/кг через 48 ч после отмены диазепама показало, что ГБ-115 при однократном системном введении купирует индуцированную отменой диазепама тревогу у беспородных крыс, увеличивая время пребывания (в 7,6 раз) и число заходов (в 7 раз) в открытые рукава (табл. 1). Не влияя на общую двигательную активность, ГБ-115 в дозе 0,1 мг/кг статистически значимо увеличивает (в 3,1 раза) направленную исследовательскую активность (число наклонов головы) по сравнению с абстинентными животными, что свидетельствует о противотревожных свойствах ГБ-115 (табл. 1).

При исследовании *ex vivo* влияния ГБ-115 (0,1 мг/кг) на содержание биогенных аминов и их метаболитов во фронтальной коре, гиппокампе, гипоталамусе и стриатуме наиболее значимые изменения выявлены в стриатуме.

При отмене диазепама статистически значимо уменьшается содержание ДА (–22,4%), ДОФУК (–22,2%) по сравнению с контрольной группой. Выявлено падение концентрации ДА (–20,3%) и увеличение содержания НА (+333,3%), а также достоверное увеличение индексов обмена ДА, ДОФУК/ДА (+14,2%) и (ДОФУК + ГВК)/ДА (+18,2%), по сравнению с животными, получавшими диазепам в течение 30 дней (группа “диазепам”) (табл. 2).

Установлено, что ГБ-115 в дозе 0,1 мг/кг при однократном введении на фоне отмены диазепама увеличивает содержание ДОФУК (+25%) и ДА (+31,6%) по сравнению с группой “диазепам-отмена”, не влияя на показатели оборота ДА (табл. 2). Обнаруженные изменения в дофаминергической системе, по-видимому, могут лежать в основе активации соединением ГБ-115

Таблица 1. Влияние ГБ-115 (0,1 мг/кг) на поведение беспородных крыс через 48 ч после отмены диазепама в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт”

Параметры	Плацебо	Контроль	ГБ-115
Время в открытых рукавах, с	31,2 ± 5,5	8,8 ± 6,6 <sup>#</sup>	67,2 ± 11,5 <sup>**</sup>
Время в закрытых рукавах, %	10,4 ± 1,8	2,9 ± 2,2 <sup>#</sup>	22,4 ± 3,8 <sup>**</sup>
Число заходов в открытые рукава	1,5 ± 0,3	0,4 ± 0,2 <sup>#</sup>	2,8 ± 0,7 <sup>*</sup>
Число заходов в закрытые рукава, %	31,2 ± 2,1	12,0 ± 9,7	34,6 ± 4,4
Заходы в закрытые рукава	3,2 ± 0,5	3,2 ± 1,6	5,0 ± 0,7
Общее число заходов в рукава	4,7 ± 0,8	3,6 ± 1,7	7,8 ± 1,2
Время в центре, с	21,2 ± 3,1	17,0 ± 8,9	35,0 ± 7,9
Число заходов в центр	3,8 ± 0,6	2,6 ± 1,7	6,0 ± 1,0
Число наклонов головы	3,8 ± 0,7	2,8 ± 0,9	8,6 ± 1,5 <sup>*</sup>

**Примечание.** Данные представлены в виде М ± SEM; <sup>#</sup> —  $p < 0,05$  — статистически достоверные различия по сравнению с группой плацебо, <sup>\*</sup> —  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  — статистически достоверные различия по сравнению с контрольной группой (“диазепам-отмена”), непараметрический U критерий Манна-Уитни; число животных в каждой группе 6; % времени в открытых рукавах (отношение времени нахождения в открытых рукавах к общему времени наблюдения × 100 %); % количества выходов в открытые рукава (отношение количества выходов в открытые рукава к общему числу выходов в рукава × 100 %).

поведения животных в стрессовой ситуации, индуцированной отменой бензодиазепамина на фоне его длительного применения.

В настоящей работе не выявлено влияние ГБ-115 в условиях отмены диазепама на содержание и оборот серотонина в изученных структурах мозга крыс, а также увеличения активности серотонинергической системы после отмены диазепама. В отличие от данных литературы о последствиях отмены бензодиазепинов [16], увеличения высвобождения 5-НТ в гиппокампе не выявлено (0,93 ± 0,05 и 0,82 ± 0,03, “контроль” и

Таблица 2. Влияние ГБ-115 (0,1 мг/кг) на синтез и метаболизм моноаминов в стриатуме у беспородных крыс после “отмены” диазепама

Условия	НА	ДОФУК	ДА	5-ОИУК	ГВК	5-ОТ	ДОФУК/ДА	ГВК/ДА	(ДОФУК + ГВК)/ДА	5-ОИУК/5-ОТ
Контроль	0,1 ± 0,04	2,98 ± 0,14	38,42 ± 2,04	1,32 ± 0,07	1,86 ± 0,18	1,32 ± 0,11	0,08 ± 0,002	0,05 ± 0,003	0,13 ± 0,001	1,01 ± 0,04
Диазепам	0,03 ± 0,01 <sup>*</sup>	2,48 ± 0,2	37,37 ± 1,57	1,56 ± 0,07	1,6 ± 0,24	1,57 ± 0,07	0,07 ± 0,003 <sup>*</sup>	0,04 ± 0,01	0,11 ± 0,01 <sup>*</sup>	1,00 ± 0,06
Диазепам-отмена	0,13 ± 0,06 <sup>×</sup>	2,32 ± 0,25 <sup>*</sup>	29,82 ± 2,82 <sup>**xx</sup>	1,32 ± 0,06	1,46 ± 0,1	1,66 ± 0,19	0,08 ± 0,003 <sup>×</sup>	0,05 ± 0,002	0,13 ± 0,001 <sup>×</sup>	0,82 ± 0,05
Диазепам-отмена + ГБ-115	0,07 ± 0,05	2,9 ± 0,15 <sup>#</sup>	39,25 ± 0,57 <sup>##</sup>	1,28 ± 0,06	1,76 ± 0,06	1,34 ± 0,11	0,07 ± 0,004	0,04 ± 0,001	0,12 ± 0,001	0,82 ± 0,19

**Примечание.** Данные представлены в виде М ± S. E. M. (пмоль/мг ткани), количество животных в каждой группе 5. Различия достоверны (ANOVA; Fisher LSD) по сравнению: <sup>\*</sup> —  $p < 0,05$ , <sup>\*\*</sup> —  $p < 0,01$  с группой “контроль”; <sup>×</sup> —  $p < 0,05$ , <sup>xx</sup> —  $p < 0,01$  с группой “диазепам”; <sup>#</sup> —  $p < 0,05$ , <sup>##</sup> —  $p < 0,01$  с группой “диазепам-отмена”.

“диазепам-отмена”, соответственно), что может быть связано с различиями в экспериментальных условиях (продолжительность использования диазепама, его дозы, время лишения БДТ).

Проведенные исследования позволили установить, что дипептид ГБ-115 снижает повышенную тревожность при отмене БДТ через 24 – 48 ч после последней инъекции. Анксиолитические свойства ГБ-115 проявляются в дозах 0,1 и 0,5 мг/кг как у крыс из беспородной популяции, так и у инбредных крыс линий MR/MNRA со сформированной лекарственной зависимостью. Полученные результаты свидетельствуют о том, что противотревожное действие антагонистов ХЦК2-рецепторов реализуется при наличии высокого уровня тревоги и страха [21].

Согласно гипотезе, в соответствие с которой увеличение содержания ХЦК отражает повышенный уровень тревожности, возможно, что отмена БДТ сопровождается повышением количества ХЦК, следовательно, прекращение введения диазепама у крыс может ассоциироваться с возрастанием числа ХЦК-рецепторов в отдельных структурах мозга [10]. Имеются сообщения об эффективности селективной блокады ХЦК-рецепторов для устранения тревожного компонента “синдрома отмены” БДТ. Так, селективный антагонист ХЦК2-рецепторов LY288513 при остром введении дозозависимо ослабляет анксиогенную реакцию у крыс, возникающую при предъявлении резкого звукового раздражителя, спустя 4 дня после прекращения хронического введения диазепама [19]. Анксиогенез, спровоцированный отменой алкоголя, диазепама, кокаина и никотина, полностью предотвращается антагонистами ХЦК2-рецепторов PD134308 и PD135158 в тестах ПКЛ, светлая/темная камера и в модели социального взаимодействия [6].

В настоящей работе показано, что отмена диазепама сопровождается у крыс беспородной популяции снижением содержания ДА и его метаболита ДОФУК в стриатуме. Активность дофаминергической системы повышается при стрессовых воздействиях слабой и средней интенсивности [4] и снижается при сильном и/или хроническом стрессе, способном вызывать выраженное угнетение поведения [14]. Поведенческие нарушения, вызываемые психологическим стрессом, могут быть связаны с уменьшением уровня НА и ДА [12]. Совокупность поведенческих, физиологических и нейрохимических проявлений, составляющих синдром отмены бензодиазепинов, соответствует состоянию “сильного стресса” [5].

После 30-дневного введения диазепама не выявлено достоверного изменения в содержании моноаминов и их метаболитов в изученных структурах мозга. В отличие от веществ, вызывающих положительное подкрепление в результате увеличения выброса ДА в прилежащем ядре, БДТ не влияют на высвобождение ДА в указанной области [18]. Механизмы, лежащие в основе развития зависимости от БДТ, остаются до конца

неизученными. В качестве одного из возможных объяснений высказывается мнение, что лица с лекарственной зависимостью обладают высоким уровнем эндогенной тревоги из-за генетически обусловленных нарушений в экспрессии нейропептидов, подобных ХЦК [20].

Исследования с помощью методов гибридизации *in situ* и иммуногистохимии показали, что ХЦК встречается в тех же клетках, что и ДА в вентральной части среднего мозга [7]. Совместное расположение ХЦК и ДА в мезолимбической системе предполагает, что ХЦК может действовать как нейромодулятор дофаминергической нейротрансмиссии, которая тесно связана с формированием мотиваций и механизмов награды, следовательно, ХЦК также может участвовать в регуляции поведения [9]. Однако механизм этого взаимодействия весьма сложен и зависит от ряда факторов, в том числе от подтипа вовлеченного ХЦК-рецептора. Возбуждая ХЦК1-рецепторы, ХЦК увеличивает высвобождение ДА в прилежащем ядре, тогда как активация ХЦК2-рецепторов вызывает противоположный эффект [8, 15]. Поскольку ГБ-115 обладает свойствами антагониста ХЦК2-рецепторов, можно предположить, что, блокируя ХЦК2-рецепторы, дипептид увеличивает содержание ДА в стриатуме у крыс в период отмены БДТ. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности ГБ-115 в устранении тревоги у абстинентных к диазаепаму крыс, что может быть обусловлено модулирующим влиянием антагониста ХЦК-рецепторов на функциональную активность дофаминергической системы.

## ВЫВОДЫ

1. Дипептид ГБ-115 в дозах 0,1 и 0,5 мг/кг купирует повышенную тревожность, вызванную отменой бензодиазепиновых транквилизаторов (БДТ), в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт”.
2. Проявление анксиолитических свойств ГБ-115 при синдроме отмены БДТ не зависит от фенотипа эмоционально-стрессовой реакции.
3. Дипептид ГБ-115 в дозе 0,1 мг/кг восстанавливает в стриатуме содержание дофамина и его метаболита 3,4-диоксифенилуксусной кислоты, сниженные на фоне лишения диазепама.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Т. А. Гудашева, Е. П. Кирьянова, Л. Г. Колик и др., *Биоорг. Химия*, 33(4), 413 – 420 (2007).
2. Л. Г. Колик, Т. А. Гудашева, С. Б. Середенин, *Бюл. Экспер. Биол.*, Т. 5, 519 – 523 (2003).
3. С. Б. Середенин, Т. А. Гудашева, Л. Г. Колик и др., Патент РФ 2227144 (2004); Бюлл. № 11 (2004).
4. A. Ahmad, N. Rasheed, N. Banu et al., *Stress*, 13(4), 355 – 364 (2010).
5. C. Allison, J. A. Pratt, *Neuropsychopharmacology*, 31(3), 602 – 619 (2006).
6. B. Costall, A. M. Domeney, J. Hughes et al., *Neuropeptides*, 19, Suppl. P. 65 – 73 (1991).



7. J. N. Crawley, *TiPS*, **12**, 235 (1991).
8. J. N. Crawley, R. L. Corwin, *Peptides.*, **15**, 741 – 755 (1994).
9. M. Derrien, C. Durieux, V. Dauge and B. P. Roques, *Brain Res.*, **617**, 181 – 188 (1993).
10. J. Harro, A. Lang, E. Vasar, *Eur. J. Pharmacol.*, **180**(1), 77 – 83 (1990).
11. A. Heberlein, S. Bleich, J. Kornhuber and, et al., *Hum. Psychopharmacol Clin Exp.*, **23**, 171 – 181 (2008).
12. ET. Hellriegel, AP. D'Mello, *Pharmacol. Biochem Behav*, **57**, 207 – 214 (1997).
13. S. C. Licata and J. K. Rowlett, *Pharmacol Biochem Behav.*, **90**(1), 74 – 89 (2008).
14. S. Mangiavacchi, F. Masi, S. Scheggi et al., *J. Neurochem.*, **79**(6), 1113 – 1121 (2001).
15. F. H. Marshall, S. Barnes, J. Hughes et al., *J. Neurochemistry*, **56**, 917 – 922 (1991).
16. L. dos Santos, T. G. de Andrade, F. G. Graeff, *J. Psychopharmacol*, **24**(5), 725 – 31 (2010).
17. S. Pellow, P. Chopin, SE. File, M. Briley, *Neurosci Meth J.*, **14**, 149 – 167 (1985).
18. P. Rada, B. G. Hoebel, *Eur. J. Pharmacol.*, **508**(1 – 3), 131 – 138 (2005).
19. K. Rasmussen, D. Helton, J. E. Berger and E. Scearce, *Neuroreport*, **5**(2), 154 – 156 (1993).
20. S. Raud, K. Rъnkorg, A. Veraksits, et al., *Psychopharmacology (Berl)*, **168**(4), 417 – 425 (2003).
21. S. Rotzinger and F. J. Vaccarino, *J. Psychiatry Neurosci.*, **28**(3), 171 – 181 (2003).

Поступила 01.06.11

## EFFECT OF GB-115 DIPEPTIDE ON ANXIETY IN RATS WITH MODEL BENZODIAZEPINE WITHDRAWAL SYNDROME

L. G. Kolic, I. A. Kadnikov, V. N. Zhukov, T. A. Gudasheva, and S. B. Seredenin

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

The effects of GB-115 dipeptide, a retroanalogue of endogenous CCK-4, on the behavioral indices in “elevated plus maze” (EPM) test and on the content of biogenic amines in the brain structures after discontinuation of a chronic administration of benzodiazepine (BZ) derivatives phenazepam (2.0 mg/kg, i.p.) and diazepam (4.0 mg/kg, i.p.) have been studied in outbred and inbred MR/MNRA rats. It is established that, in 24 – 48 h following BZ withdrawal, GB-115 dipeptide administered in doses of 0.1 and 0.5 mg/kg, i.p., produced an anxiolytic effect in all animals, which was manifested by increasing the stay time and number of entries in EPM. In the striatum of outbred rats, GB-115 increased DOPAC (+25%) and DA (+31.6%) levels that were decreased during diazepam withdrawal syndrome. The obtained results showed the GB-115 efficiency in attenuating the anxiety caused by BZ withdrawal.

**Key words:** Drug withdrawal syndrome, benzodiazepines, GB-115 dipeptide, anxiety