

АФОБАЗОЛ СНИЖАЕТ ДВИГАТЕЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА, ВЫЗВАННЫЕ ГАЛОПЕРИДОЛОМ

С. Б. Середенин, Т. А. Гарибова, А. Л. Кузнецова, М. В. Воронин,
М. А. Яркова, Т. А. Воронина¹

В опытах на мышах установлено, что афобазол (10 мг/кг) при однократном введении внутривнутрибрюшинно усиливает действие галоперидола в дозе 0,05 мг/кг в тесте апоморфиновой вертикализации и не влияет на вызванную нейролептиком каталепсию. При 5-дневном предварительном введении в суточной дозе 10 мг/кг афобазол снижал экстрапирамидные эффекты галоперидола у мышей и крыс без существенного изменения показателей теста апоморфиновой вертикализации. Способность афобазола ослаблять экстрапирамидные нарушения, вызванные галоперидолом, может быть связана с агонистическим влиянием анксиолитика на σ_1 -рецепторы.

Ключевые слова: афобазол, σ_1 -рецептор, галоперидол, каталепсия, апоморфиновая вертикализация

ВВЕДЕНИЕ

Большинство используемых в медицинской практике антипсихотических средств (нейролептиков) помимо основного антипсихотического действия характеризуются рядом побочных эффектов. Так, существенным ограничением для клинического применения одного из наиболее эффективных нейролептиков галоперидола являются вызываемые им экстрапирамидные расстройства и нейроэндокринные нарушения. Механизм антипсихотического действия галоперидола определяется антагонизмом с D2-рецепторами [13, 20]. Вместе с тем установлено, что галоперидол является антагонистом σ_1 -рецепторов [10, 17]. Показано, что взаимодействие с σ_1 -рецепторами коррелирует с выраженностью двигательных нарушений у пациентов, применявших галоперидол и другие нейролептики [10]. В ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН создан препарат афобазол, обладающий селективной анксиолитической активностью и нейропротекторным действием [3 – 6]. Анализ рецепторных взаимодействий афобазола, выполненный в сотрудничестве с компанией “Сегер” (Франция), показал, что препарат является лигандом σ_1 -рецептора (IC_{50} $7,1 \cdot 10^{-6}$ М) [14]. Полученные данные явились основанием для исследования влияния афобазола на выраженность основного и побочных эффектов галоперидола в экспериментах, выявляющих нейролептическую активность и двигательные расстройства [11, 18].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на самцах белых беспородных мышей массой 20 – 24 г и крыс массой 210 – 240 г, по-

лученных из питомника Столбовая РАМН. Животных содержали в условиях вивария НИИ фармакологии на стандартной диете, при 12-часовом режиме смены дня и ночи по 10 особей в клетке в течение двух недель до начала эксперимента. Исследования проводили с 10 ч до 14 ч в осенний период.

Для оценки нейролептической активности препаратов использовали тест апоморфиновой вертикализации [18]. Апоморфин (“Sigma”) вводили мышам в дозе 3 мг/кг подкожно за 10 мин до тестирования. Интенсивность вертикальной активности оценивали по 4-балльной системе. Для исследования каталепсии применяли тест удерживания позы на параллельных стенках [1, 2, 11] в опытах на мышах и крысах. Каталепсию вызывали внутривнутрибрюшинным введением галоперидола (“Sigma”) в дозе 0,05 мг/кг, эффект регистрировали каждые 30 мин в течение трех часов. Критерием наличия каталептогенного действия считалось удерживание животного на параллельных стенках в течение 2 мин. Афобазол вводили животным внутривнутрибрюшинно за 20 мин до тестирования.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента, критерия χ^2 и определения площади под кривой (AUC) с помощью пакета программ Pharm/pcs, версия 4 [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В контрольных экспериментах установлено, что галоперидол в дозе 0,05 мг/кг снижает апоморфиновую вертикализацию у мышей в 2 раза (таблица). В той же дозе нейролептик вызывал каталепсию у 40 – 50 % исследованных мышей (рис. 1, б). Полученные результаты позволили выбрать дозу галоперидола 0,05 мг/кг для анализа его взаимодействия с афобазолом.

Афобазол в дозах 2 – 20 мг/кг не влиял на уровень апоморфиновой вертикализации у мышей (таблица). При совместном однократном введении галоперидола

¹ Лаборатория фармакогенетики (зав. — акад. РАМН С. Б. Середенин), лаборатория психофармакологии (руководитель — проф. Т. А. Воронина) ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

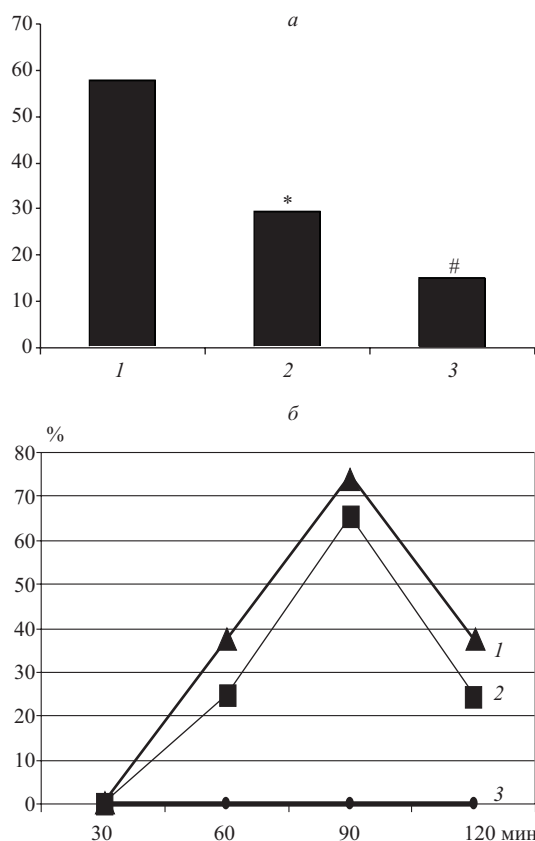


Рис. 1. Влияние афобазола, галоперидола и их сочетанного применения на вертикализацию, вызванную апоморфином (а) и каталепсию, вызванную галоперидолом (б) в опытах на мышах.

Здесь и на рис. 2 а: по оси ординат — вертикализация в абсолютных показателях. 1 — апоморфин 3 мг/кг; 2 — апоморфин 3 мг/кг + галоперидол 0,05 мг/кг; 3 — апоморфин 3 мг/кг + галоперидол 0,05 мг/кг + афобазол 10 мг/кг. Отличия от контроля достоверны при * — $p < 0,001$ (t -критерий Стьюдента), отличия от галоперидола достоверны при # — $p < 0,05$ (t -критерий Стьюдента).

б: по оси абсцисс — время; по оси ординат — количество животных с каталепсией, %. 1 — галоперидол 0,05 мг/кг; 2 — галоперидол 0,05 мг/кг + афобазол 10 мг/кг; 3 — афобазол 10 мг/кг.

(0,05 мг/кг) и афобазола (10 мг/кг) эффект нейролептика в тесте апоморфиновой вертикализации усиливался (рис. 1, а), в то время как каталептогенное действие нейролептика не изменялось (рис. 1, б).

В следующей серии опытов афобазол вводили дважды в день в дозе 5 мг/кг в течение 5 сут. В день эксперимента первую дозу афобазола вводили совместно с галоперидолом, вторую — через 90 мин. В отличие от однократного применения комбинации препаратов, при использовании веществ по вышеуказанной схеме эффект галоперидола в апоморфиновом тесте не изменялся (рис. 2, а). Вместе с тем двигательные расстройства, вызванные галоперидолом, на фоне предварительного введения афобазола снижались. Статистически достоверный результат у мышей зарегистрирован через 90 мин после введения препаратов (рис. 2, б). Существенные различия в каталептогенном действии галоперидола и его комбинации с афобазолом подтверждены определением площади под кри-

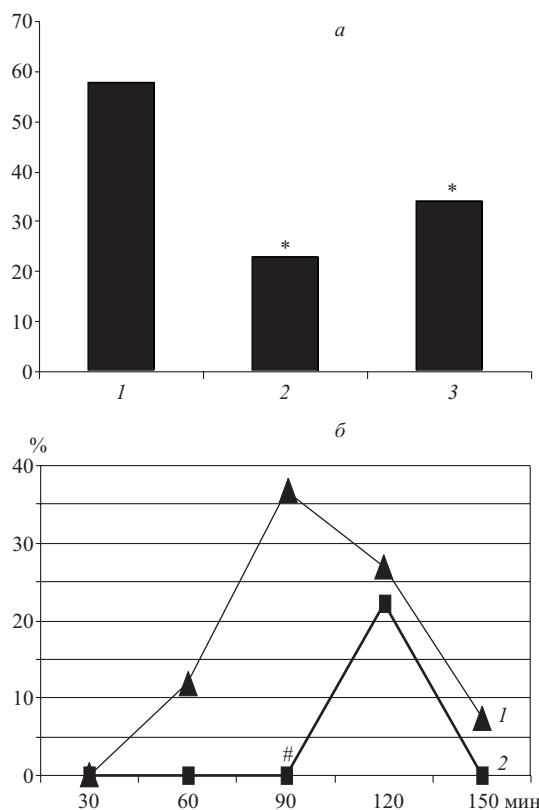


Рис. 2. Влияние афобазола при повторном введении (10 мг/кг/5 дней) на поведение мышей в тестах апоморфиновой вертикализации (а) и каталепсии, вызванной галоперидолом (б) в опытах на мышах.

Обозначения те же, что на рис. 1.

вой, отражающей развитие двигательных расстройств в течение 150 мин [16]. При сочетанном применении препаратов этот параметр уменьшился в 2,4 раза (рис. 2, б).

Описанные выше схемы пятидневного применения афобазола совместно с галоперидолом использовали в опытах на крысах. Как показано на рис. 3, уровень двигательных расстройств при введении комбинации препаратов значительно ниже, чем при использовании одного галоперидола в течение всего периода регистрации каталептогенного эффекта от 30 до 180 мин. Значение площади под кривой для сочетания оказалось в 4,2 раза ниже, чем для одного нейролептика. Таким образом, предварительное 5-дневное введение афобазола уменьшает каталептогенное действие галоперидола.

Полученные данные позволили установить взаимодействие афобазола с галоперидолом. При однократном введении препаратов зарегистрировано усиление эффекта нейролептика по антагонизму с апоморфином, а при 5-дневном предварительном введении афобазола — снижение индуцируемых галоперидолом двигательных расстройств, более выраженное у крыс. Для афобазола не выявлено сродство к дофаминовым рецепторам, опосредующим антипсихотическое дей-

Влияние галоперидола и афобазола на поведение мышей в тесте апоморфиновой вертикализации

Вещество	Доза, мг/кг, внутривенно	Интенсивность вертикальной активности		
		Контроль (физ. р-р + апоморфин)	Опыт (препарат + апоморфин)	Относительный показатель, %
Галоперидол	0,05	67,71 ± 6,41	30,14 ± 3,99*	44,51
Галоперидол	0,1	50,89 ± 5,23	5,11 ± 1,2*	10,04
Афобазол	2	53,22 ± 9,278	48,67 ± 7,299	91,45
	5	54,56 ± 6,263	48,22 ± 3,558	88,37
	10	56,89 ± 6,39	52,11 ± 4,721	91,59
	20	53,44 ± 3,4	46,33 ± 5,72	86,70

Примечание. Отличия от контроля достоверны: * — $p < 0,001$ (t -критерий Стьюдента).

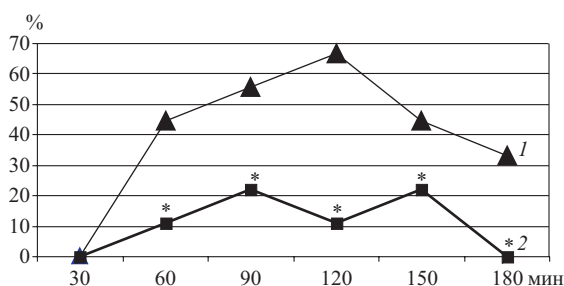


Рис. 3. Влияние афобазола (10 мг/кг/5 дней) на каталепсию, вызванную галоперидолом в опытах на крысах.

По оси абсцисс — время, по оси ординат — количество животных с каталепсией, %. 1 — галоперидол 0,05 мг/кг; 2 — галоперидол 0,05 мг/кг + афобазол 10 мг/кг. * — достоверность отличий от галоперидола при $p < 0,05$ (χ^2).

ствие галоперидола [14], поэтому логично полагать, что формирование фармакологических эффектов совместно введенных препаратов определяется их сродством к σ_1 -рецепторам. Вместе с тем известно, что агонисты σ_1 -рецепторов способны модулировать дофаминергические нейромедиаторные процессы [8, 9, 12, 15], что могло обеспечить потенцирование антипсихотического эффекта галоперидола при совместном однократном введении с афобазолом.

Литература последних лет свидетельствует о том, что агонисты σ_1 -рецепторов обладают нейропротекторными свойствами [19]. В тоже время галоперидол описан как антагонист σ_1 рецепторов [10, 15]. Поэтому логичной была гипотеза о зависимости экстрапирамидных эффектов нейролептиков от его влияния на σ_1 рецепторы, что получило подтверждение в ряде исследований, выявивших корреляцию между сродством нейролептиков к σ_1 рецепторам и выраженностью индуцированных ими двигательных расстройств [10].

В экспериментах, проведенных в настоящей работе, предварительное введение афобазола ослабляло каталептогенное действие галоперидола. Эти результаты и ранее полученные данные о нейропротекторных свойствах афобазола [6] дают основания для предположения, что анксиолитик, снижая эффект антагониста σ_1 -рецепторов галоперидола, является их агонистом.

Отсутствие влияния афобазола на каталептогенный эффект галоперидола при однократном введении можно объяснить, во-первых, значительно большим сродством галоперидола к σ_1 -рецепторам, по сравнению с афобазолом, во-вторых, достаточно быстрым метаболизмом афобазола [7].

По-видимому, для антагонизма препаратов по каталептогенному эффекту необходимо достаточное содержание анксиолитика в организме, поиск оптимальных схем их применения должен явиться предметом дальнейших исследований.

Результаты настоящей работы позволяют заключить: афобазол способен усилить антипсихотическое действие галоперидола и, что наиболее важно, уменьшить вызываемые нейролептиком двигательные расстройства.

ВЫВОДЫ

1. Афобазол в дозах 2, 5, 10, 20 мг/кг при однократном введении не влияет на вызванную апоморфином вертикализацию у мышей.
2. Афобазол (10 мг/кг однократно) усиливает эффект галоперидола (0,05 мг/кг) в тесте апоморфиновой вертикализации у мышей и не влияет на индуцированную нейролептиком каталепсию в тесте удерживания позы на параллельных стенках.
3. Афобазол при введении в дозе 5 мг/кг дважды в день в течение 5 суток ослабляет вызванную галоперидолом каталепсию у мышей и крыс в тесте удерживания позы на параллельных стенках и не влияет на антагонизм нейролептиков с апоморфином.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. А. Воронина и др., *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Медицина, Москва (2005), сс. 295 – 308.
2. К. С. Раевский и др., *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Медицина, Москва (2005), сс. 230 – 244
3. С. Б. Середенин, *Лекции по фармакогенетике*, Медицина, Москва (2004).
4. С. Б. Середенин, Ю. А. Бледнов, В. Л. Савельев и др., Патент РФ № 2061686, *Бюл. изобр.*, 16 (1996).

5. С. Б. Середенин, Г. Г. Незнамов, Ю. А. Бледнов и др., *Вестн. РАМН*, № 11, 3 – 9 (1998).
6. С. Б. Середенин, В. П. Акопян, Р. И. Авдюнина и др., Патент РФ, № 2288714, *Бюл. изобр.* № 34 (2006).
7. С. Б. Середенин, А. О. Виглинская, Г. Б. Колыванов и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **70**(2), 69 – 74 (2007).
8. T. L. Collier, R. N. Waterhouse, and M. Kassion, *Corrent Pharmacol. Design*, **13**, 51 – 72 (2007).
9. J. Karasawa, S. Takahashi, K. Takagi, and K. Norikomi, *Pharmacol Biochem Behav.*, **73**(3), 505 – 10 (2002).
10. R. R. Matsumoto and B. Pouw, *Europ. J. Pharmacol.*, **401**, 155 – 160 (2000).
11. C. Morpurgo, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **137**(1 – 2), 92 – 96 (1962).
12. S. Okuyama, Y. Imagawa, S. Ogawa, et al., *Life Sci*, **53**(18), 285 – 290 (1993).
13. L. T. Schwartz and A. W. Brotman, *Drugs*, **44**, 981 – 992 (1992).
14. S. B. Seredenin, G. G. Neznamov, M. A. Yarkova, et al., *The Int. J. Neuropharmacol.*, **11**, supp. 1, 275 (2008).
15. S. Takahashi, K. Sonehara, K. Takagi, et al., *Psychopharmacology (Berl)*, **145**(3), 295 – 302 (1999).
16. R. J. Tallarida and R. B. Murray, *Manuel of Pharmacological calculation*, N. Y, Springer-Verlag, 1986, version 4.
17. S. W. Tam and L. Cook, *Proc. Natl. Acad. Sci*, **81**, 5618 – 5621 (1984).
18. M. Vasse, P. Protais, J. Costentin, and J.-C. Schwartz, *Arch. Pharmacol.*, **329**, 108 – 116 (1985).
19. L. L. Werling, E. C. Lauterbach, and U. Calef, *Neurologist*, № 13, 272 – 293 (2007).
20. J. M. Walker, W. D. Bowen, F. O. Walker, et al., *Pharmacol. Rev.*, **42**, 355 – 402 (1990).

Поступила 25.09.08

AFOBAZOLE DECREASES MOTOR SIDE EFFECTS INDUCED BY HALOPERIDOL

S. B. Seredenin, T. A. Garibova, A. L. Kuznetsova, M. V. Voronin, M. A. Yarkova, and T. A. Voronina

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

Experiments on mice showed that a single intraperitoneal administration of anxiolytic afobazole (10 mg/kg) increases the effect of haloperidol in the apomorphine-induced climbing test and does not influence the catalepsy caused by the neuroleptic agent. The daily dose of afobazole 10 mg/kg during a five-day preliminary test reduced the extrapyramidal effects of haloperidole on rats and mice without significant change of the apomorphine-induced climbing test results. The ability of afobazole to reduce extrapyramidal disturbances caused by haloperidol can be related to the agonist effect of afobazole with respect to sigma 1 receptors.

Key words: Afobazole, sigma 1 receptors, haloperidol, catalepsy, apomorphine-induced climbing