

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

ВЛИЯНИЕ ЛИГАНДОВ НИКОТИНОВЫХ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ И НООТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ НА СПОНТАННОЕ ПОВЕДЕНИЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ ЛАБИРИНТА У МЫШЕЙ

Р. М. Салимов, Г. И. Ковалев¹

Исследовано влияние никотина (0,125; 0,25 и 0,5 мг/кг), мекамиламина (0,5; 1,5 и 3 мг/кг), а также ноотропных препаратов пирацетама (100 и 300 мг/кг) и меклофеноксата (50 и 100 мг/кг) при внутривентральном введении за 30 мин до опыта на обследование тупиков закрытого крестообразного лабиринта у самцов мышей C57BL/6J. Пирацетам (300 мг/кг) и меклофеноксат (100 мг/кг) улучшали это поведение. Никотин (0,5 мг/кг) снижал, а мекамиламин (0,5 мг/кг) повышал эффективность обследования лабиринта.

Ключевые слова: никотин, мекамиламин, пирацетам, меклофеноксат

ВВЕДЕНИЕ

Существуют многочисленные данные о том, что активация центральных холинорецепторов ускоряет, а их блокада затрудняет процессы обучения, включая формирование оптимального пути при наличии положительного или отрицательного подкрепления или угасание исследовательской активности [2, 6], которые используются для доклинической оценки потенциальных ноотропных средств [1]. В связи с этим высказывались предположения о наличии у агонистов н-холинорецепторов ноотропоподобного действия и целесообразности их применения с целью улучшения процессов мышления и памяти при болезни Альцгеймера и некоторых других заболеваниях [3]. В то же время результаты новейших исследований свидетельствуют о том, что данный эффект никотина может объясняться не его антиамнестическими свойствами, а стимулирующим влиянием непосредственно на центральную систему положительного подкрепления [4]. Подтверждением последнему могут служить данные о стимулирующем влиянии блокаторов н-холинорецепторов на модели спонтанного распознавания по образцу [7]. Такое различие характера влияния холинэргических веществ на указанных моделях поведения может объясняться, в частности, неодинаковой ролью холинэргических синапсов в зависимости от наличия или отсутствия процедуры обучения. Проверить данное предположение можно было бы в эксперименте, где влияние различных лигандов н-холинорецепторов, а также известных ноотропных средств, изучалось бы на модели проблемной задачи, не включающей проце-

дуру обучения животных. В настоящем исследовании предпринята попытка оценить влияние агониста (никотина) и антагониста (мекамиламина) никотиновых рецепторов на одну из форм исследовательского поведения — спонтанное поведение обследования лабиринта, которое позволяет выявлять эффект препаратов ноотропного типа без процедуры обучения [5]. В качестве препаратов сравнения были выбраны стандартные ноотропные вещества пирацетам и меклофеноксат (ацефен).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использовали 206 самцов мышей линии C57BL/6J в возрасте около 3 месяцев. Мышей содержали в виварии при естественном освещении и на стандартном пищевом рационе в стандартных клетках по 3–5 особей в каждой.

Пирацетам (100 и 300 мг/кг), меклофеноксат (50 и 100 мг/кг), никотин-основание (0,125; 0,25 и 0,5 мг/кг) и мекамиламин (0,5; 1,5 и 3 мг/кг) растворяли в физиологическом растворе и вводили внутривентрально за 30 мин до опыта из расчета 10 мл раствора на 1 кг массы тела. В каждой группе использовали не менее 15 животных.

Для оценки исследовательского поведения животных использовали закрытый крестообразный лабиринт. Мышь помещали в центральный отсек лабиринта и регистрировали последовательность ее переходов из одного рукава в другой. Тест заканчивался, когда происходило 12 таких переходов. Компьютерный анализ позволял выделить следующие показатели [5]:

1) общее время, проведенное мышью в отсеках лабиринта, отражающее уровень двигательной активности животного в новой обстановке;

2) “длину” первого полного обхода (т.е. посещения всех его четырех отсеков хотя бы один раз), исчисляе-

¹ Лаборатория радиоизотопных методов исследования (зав. — проф. Г. И. Ковалев) ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

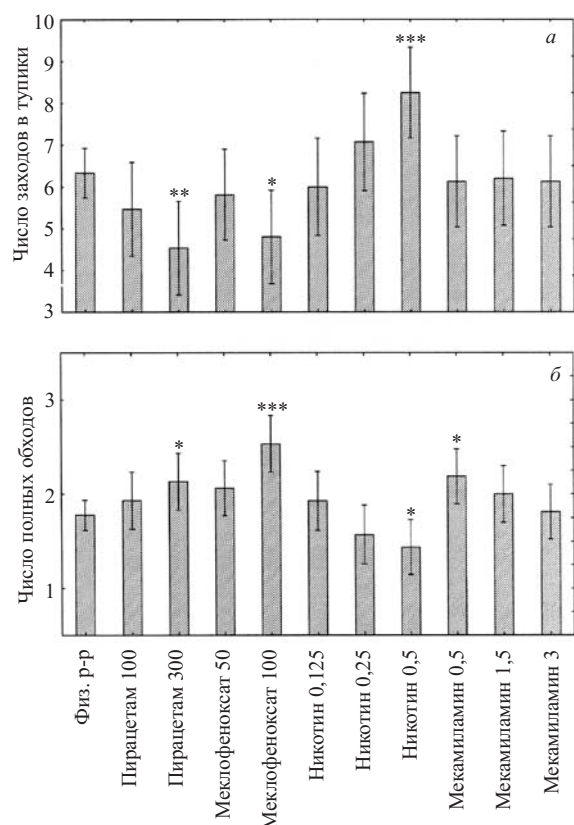


Рис. 1. Число заходов в тупики (а) и число полных обходов (б) закрытого крестообразного лабиринта через 30 мин после внутривентрикулярного введения изучавшихся веществ мышам C57BL/6J.

Здесь и на рис. 2 — вертикальные линии над столбцами отражают доверительный интервал, числа в основании столбиков — доза в мг/кг. Различия статистически значимы по сравнению с контролем при: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

мую числом подобных заходов в отсеки. Чем большее число заходов требуется мышам, чтобы посетить все 4 боковых рукава (т.е. совершить один полный обход), тем менее эффективно исследование лабиринта;

3) число полных обходов, совершенных за время эксперимента (еще один показатель эффективности исследовательского поведения).

Результаты обрабатывали с помощью пакета программ Statistica версия 6.0, и использовали одноуровневый анализ дисперсий (ANOVA) со встроенным критерием Фишера для парного сравнения средних величин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Применявшиеся ноотропные препараты пирацетам (300 мг/кг) и меклофеноксат (100 мг/кг) повышали эффективность исследовательского поведения, что выражалось в уменьшении числа заходов в тупики в процессе первого обхода лабиринта и увеличении общего числа полных обходов (рис. 1). При этом пирацетам и меклофеноксат не изменяли двигательную активность, то есть не влияли на время, проведенное мышами в от-

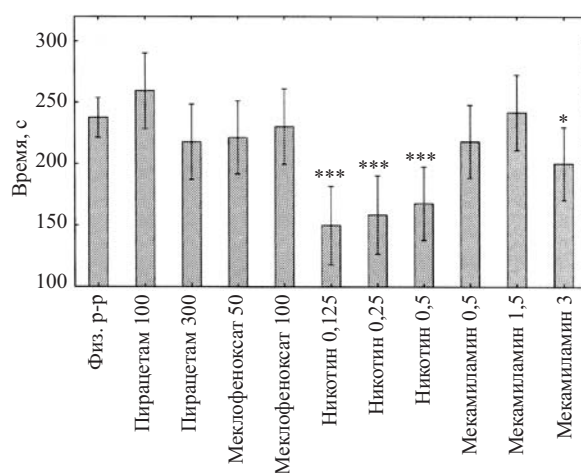


Рис. 2. Время, проведенное мышами в отсеках лабиринта, до совершения ими 12 переходов из тупика в тупик лабиринта.

Обозначения те же, что на рис. 1.

секах лабиринта до совершения ими 12 переходов из тупика в тупик лабиринта (рис. 2).

Никотин в дозе 0,5 мг/кг, напротив, снижал эффективность исследовательского поведения, увеличивая число заходов в тупики при первом обследовании и уменьшая число полных обходов (рис. 1). При этом никотин во всех применявшихся дозах стимулировал двигательную активность — сокращал время, проведенное мышами в отсеках лабиринта в течение теста (рис. 2).

В отличие от никотина, мекамиламин в дозе 0,5 мг/кг повышал эффективность исследовательского поведения, что выражалось в увеличении числа полных обходов лабиринта (рис. 1). В более высокой дозе (3 мг/кг) мекамиламин стимулировал двигательную активность, вызывая уменьшение времени, проведенного мышами в отсеках лабиринта в течение теста (рис. 2).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применявшийся метод позволяет выявлять типичный для пирацетама и меклофеноксата ноотропный эффект, который в близких дозах наблюдался и в других экспериментах [1, 5]. Сходное ноотропоподобное действие оказывал антагонист н-холинорецепторов мекамиламин, в то время как никотин, вызывал противоположный эффект. Такая направленность действия никотина и мекамиламина может быть связана с их влиянием на ассоциативные зоны коры головного мозга, в частности на область периринальной коры [7]

ВЫВОДЫ

1. Пирацетам (300 мг/кг) и меклофеноксат (100 мг/кг) увеличивают эффективность обследования лабиринта у мышей.

2. Никотин (0,5 мг/кг) уменьшает, а мекамиламин (0,5 мг/кг) увеличивает эффективность обследования лабиринта у мышей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. А. Воронина, Р. У. Островская, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Хабриев (ред), Москва (2005), сс. 308 – 319.
2. D. M. Barros, M. R. Ramirez, and I. Izquierdo, *Neurobiol. Learn. Mem.*, **83**(2), 113 – 8 (2005).
3. E. D. Levin, F. J. McClernon, and A. H. Rezvani, *Psychopharmacology (Berl)*, **184**(3 – 4), 523 – 539 (2006).
4. M. I. Palmatier, J. L. Peterson, J. L. Wilkinson, and R. A. Bevins, *Behav. Pharmacol.*, **15**(3), 183 – 194 (2004).
5. R. Salimov, N. Salimova, L. Shvets, and N. Shvets, *Pharmacol Biochem Behav.*, **52**(3) 637 – 640 (1995).
6. S. Schildein, J. P. Huston, and R. K. Schwarting, *Neurobiol. Learn. Mem.*, **77**(3), 277 – 290 (2002).
7. B. D. Winters, L. M. Saksida, and T. J. Bussey, *J. Neurosci.*, **26**(37), 9520 – 9529 (2006).

Поступила 23.11.07

EFFECTS OF N-CHOLINORECEPTOR LIGANDS AND NOOTROPIC DRUGS ON THE EXPLORATORY ACTIVITY IN MICE

R. M. Salimov and G. I. Kovalev

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

We have studied the effects of nicotine (0.125, 0.25, and 0.5 mg/kg) and mecamlamine (0.5, 1.5, and 3 mg/kg) in comparison to reference cognition-enhancing drugs piracetam (100 and 300 mg/kg) and meclofenoxate (20, 50, and 100 mg/kg) administered to male C57BL mice intraperitoneally 30 min prior to behavioral test. The behavioral drug effect was evaluated as influencing the activity in visiting arms of a closed plus-maze. Piracetam (300 mg/kg) and meclofenoxate (100 mg/kg) improved the exploratory activity. Mecamlamine (0.5 mg/kg) also improved the exploratory activity. while nicotine (0.5 mg/kg) deteriorated it.