

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ В ДЕЙСТВИИ ДИАЗЕПАМА У КРЫС В ТЕСТЕ КОНФЛИКТНОЙ СИТУАЦИИ

Э. А. Манвелян, В. А. Батури¹

Диазепам у самцов крыс в конфликтной ситуации вызывал более выраженные сдвиги, нежели у самок. У самцов препарат проявлял более выраженное антиконфликтное действие в вечерние часы. У самок диазепам лишь в дозе 0,5 мг/кг проявлял отчетливое антиконфликтное действие в основном вечером, однако выраженность сдвига была вдвое ниже, чем у самцов в это время суток.

Ключевые слова: диазепам, конфликтная ситуация, самки, самцы

ВВЕДЕНИЕ

Диссимилиация фармакологического эффекта предопределена различиями в реактивности организма, обусловленными видом, полом, возрастом и др. Различия в чувствительности к некоторым лекарственным средствам у особей разного пола и возраста показаны в экспериментальных и клинических работах [4, 5]. Рост числа психоневрологических заболеваний, более высокая частота возникновения некоторых невротических расстройств у женщин [13, 14] делают актуальным поиск новых подходов к оптимизации фармакотерапии анксиолитиками. Однако с учетом половой принадлежности хронофармакология анксиолитиков изучена слабо. В этой ситуации полезным может оказаться использование хронобиологических подходов. Биоритмы являются чувствительными маркерами для оценки действия лекарственных средств [1, 2]. Это в полной мере относится к эмоциональному состоянию человека и животных, в частности, к тревожности. В связи с этим целью настоящей работы была оценка специфического антиконфликтного действия диазепам у самок и самцов крыс в разное время суток.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работу проводили на белых половозрелых крысах — самках (60 крыс, по 10 в группах) и самцах (40 крыс, по 6–7 в группах) линии Вистар массой 240–250 г утром (8–10 ч) и вечером (18–20 ч). Эмоционально-поведенческие показатели крыс и влияние на них диазепам оценивали в конфликтной ситуации [6], моделированной путем сшибки (конфликта) положительной (питьевой) мотивации (лишение крыс питья в течение 48 ч) и страха электроболевого раздражения (0,3 мА) при попытках удовлетворить ее. В ходе опыта регистрировали: 1) латентность первого подхода к поилке (с); 2) величину общей двигательной активности (по данным счетчиков), 3) число “подходов-отходов” к поилке, 4) число взятий воды с болевым наказанием (основной показатель в этой модели).

Анксиолитики, устраняя чувство тревоги и страха, увеличивают этот показатель [6].

Диазепам (0,1 и 0,5 мг/кг) или физиологический раствор (контроль) вводили внутривентриально однократно за 30 мин до тестирования. В ходе работы соблюдали принципы Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным. Результаты обрабатывали с использованием вариационной статистики (критерии Вилкоксона-Манна-Уитни, Стьюдента) [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

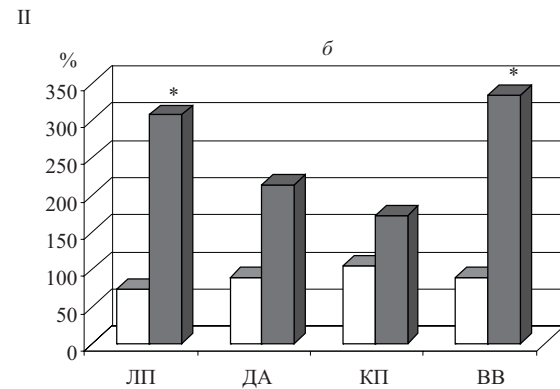
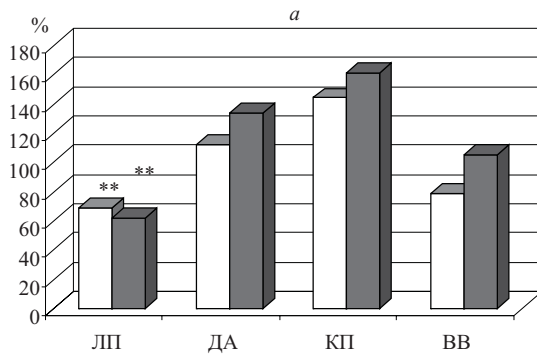
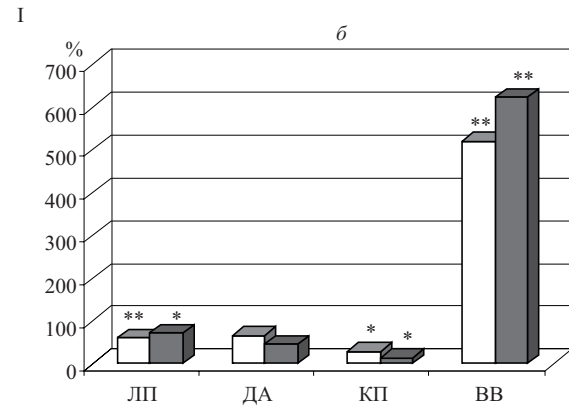
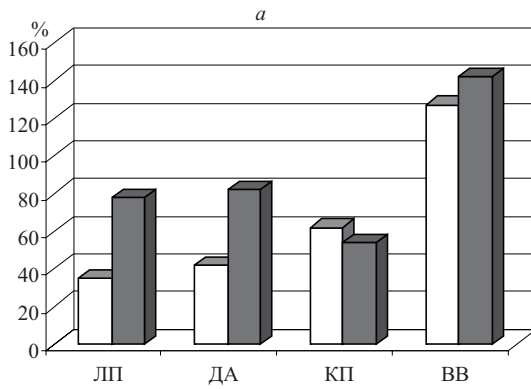
Опыты показали, что у контрольных самцов утром регистрировалось значительно больше взятий воды с болевым раздражением, нежели вечером ($p < 0,01$). Наряду с этим утром у самцов отмечалась меньшая латентность первого подхода к поилке ($p < 0,01$) и большая двигательная активность. Наблюдалась также более частые подходы к поилке ($p < 0,05$), чем в вечерние часы.

У контрольных самок, напротив, утром число взятий воды было несколько меньше, чем вечером. При этом утром была выше латентность первого подхода к поилке ($p < 0,01$), меньше двигательная активность, крысы реже подходили к поилке ($p < 0,01$).

Анализ эффектов диазепам отдельно у самок и самцов выявил половые различия, зависящие от времени суток и дозы. У самцов препарат в обеих дозах увеличивал по сравнению с контролем количество взятий воды, несмотря на болевое раздражение. Поведенческие эффекты диазепам были наиболее выражены вечером. Количество попыток напиться в это время суток увеличивалось веществом в дозе 0,1 мг/кг в 5 раз, в дозе 0,5 мг/кг — в 6 раз по сравнению с контрольной группой самцов крыс ($p < 0,01$), тогда как утром только в 1,2 и 1,4 раза соответственно. Наряду с этим в использованных дозах диазепам достоверно снижал латентность первого подхода и частоту подходов к поилке вечером, хотя утром сдвиги показателей были незначительны. Препарат также ограничивал общую подвижность крыс (рисунки, I).

Диазепам у самок в малой дозе, по сравнению с контролем, несколько ограничивал питьевую активность утром и вечером. С увеличением дозы анксиоли-

¹ Кафедра клинической фармакологии (зав. — проф. В. А. Батури) Ставропольской медицинской академии, Ставрополь, 355019, ул. Мира, 310.



Влияние диазепама на конфликтное поведение самцов (I) и самок (II) крыс в условиях конфликтной ситуации в утренние (а) и вечерние (б) часы.

Светлые столбики в каждой паре — диазепам 0,1 мг/кг, темные — диазепам 0,5 мг/кг. ЛП — значения латентности первого подхода к поилке, ДА — двигательной активности, КП — количества подходов к поилке, ВВ — числа взятий воды с болевым наказанием. Значения показателей в группе самцов, получавших физиологический раствор, приняты за 100%. Изменения (%) показателей поведения по сравнению с контрольной группой самок, получавших физиологический раствор (приняты за 100%).

Статистически значимые сдвиги показателей по сравнению с контролем при: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

тик повышал количество приемов воды с болевым наказанием. Наибольшая антиконфликтная активность диазепама отмечалась в основном вечером, когда препарат в 3,3 раза увеличивал число наказуемых взятий воды. Наряду с этим бензодиазепин в обеих дозах утром ограничивал латентность первого подхода к поилке ($p < 0,01$). В вечерние же часы препарат в малой дозе несколько снижал время первого подхода и существенно повышал его в дозе 0,5 мг/кг ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой самок. Препарат в большой дозе учащал подходы к поилке и повышал моторную активность (рисунок, II).

Таким образом, сдвиги в питьевой активности, вызванные диазепамом у самок, были иными, чем у самцов. В обеих дозах препарат у самцов отчетливо проявлял специфическое антиконфликтное действие вечером. У самок бензодиазепин только в дозе 0,5 мг/кг проявлял заметное антиконфликтное действие в вечернее время. При этом выраженность сдвига была примерно вдвое ниже, чем у самцов в это время суток. Это согласуется с нашими ранее полученными данными. Противотревожная активность селенсодержащего аналога феназепама у самцов при многопараметрическом

поведенческом тестировании наблюдалась уже в дозе 0,1 мг/кг, тогда как у самок — в дозе 0,2 мг/кг [7].

Наряду с этим диазепам в конфликтном тесте утром у самок достоверно снижал латентность первого подхода к поилке, в то время как у самцов этот показатель существенно не менялся. Вечером у самцов анксиолитик в обеих дозах достоверно уменьшал время первого подхода, тогда как у самок показатель, характеризующий амнестическое действие препарата, заметно возрастал при использовании 0,5 мг/кг. Последнее, возможно, связано с большей чувствительностью самок к амнестическому действию анксиолитиков. Действительно, есть данные о различном влиянии лоразепама на мужчин и женщин, в частности, у женщин препарат сильнее нарушал решение задач на внимание, чем у мужчин [11].

Различия в действии диазепама у самок и самцов крыс могут быть объяснены рядом причин. Так, есть основания полагать, что отличия могут быть обусловлены половыми особенностями фармакокинетики препарата. Действительно, в клинических исследованиях обнаружено, что продолжительность фармакологического эффекта анксиолитиков может варьировать в зависимости от пола пациентов. Установлено, что выве-

дение новых производных бензодиазепинов замедлено у женщин. Клиренс золпидема у женщин ниже чем у мужчин (3,5 против 6,7 мл/мин/кг) [12]. На первый взгляд установленные факты противоречат нашим данным, но они говорят лишь о различной продолжительности действия, но не о силе эффекта.

Еще одной из причин половых различий в фармакологической чувствительности могло бы служить ингибирующее влияние эстрогенов (диэтилстильбестрола, эстрадиола) на ГАМК-бензодиазепиновые рецепторные комплексы: изменяется аффинность и плотность рецепторов во фронтальной коре и мозжечке животных [9, 10].

Таким образом, выполненное исследование выявило различия в действии бензодиазепинового анксиолитика диазепама у самцов и самок крыс в конфликтной ситуации. У самок анксиолитический эффект диазепама был гораздо слабее, чем у самцов. Минимальная выраженность его действия была установлена в утренние часы. Полученные данные позволяют поставить вопрос о целесообразности детального изучения половой диссимилиации в действии анксиолитических средств.

ВЫВОДЫ

1. Диазепам у самок крыс в конфликтном тесте вызывает менее выраженные сдвиги, нежели у самцов.

2. У самцов препарат в дозах 0,1 и 0,5 мг/кг проявляет более выраженное антиконфликтное действие вечером.

3. У самок диазепам только в вечерние часы и только в дозе 0,5 мг/кг вызывает отчетливое антиконфликтное действие. При этом выраженность сдвига вдвое ниже, чем у самцов в это время суток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Б. Арушанян, *Хронофармакология*, Ставрополь (2000).
2. Э. Б. Арушанян, *Анксиолитические средства*, Ставрополь (2001).
3. В. Н. Бабичев, *Усп. физиол. наук*, № 1, Т. 36, 54 – 67 (2005).
4. В. А. Батурич, Э. А. Манвелян, *Экология человека*, Прилож. 4 / 2, 47 – 49 (2006).
5. В. А. Батурич, Е. В. Колодийчук, *Половая диссимилиация эффектов кардиотропных средств*, СтГМА, Ставрополь (2003).
6. Г. М. Молодавкин, Т. А. Воронина, *Экспер. и клин. фармакол.*, **58**(2) 54 – 56 (1995).
7. Э. А. Манвелян, *Вестн. Ставроп. гос. ун-та*, Ставрополь, **42**, 158 – 163 (2005).
8. О. Ю. Реброва, *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA*, МедиаСФЕРА, Москва (2002).
9. S. Bar-Ami, Z. Amiri, A. Weizman, et al., *Neuroendocrinol.*, **57**(6), 1114 – 1118 (1993).
10. G. Diaz-Veliz, S. Burton, M. S. Benavides, et al., *Pharmacol. Biochem. Behav. Behav.*, **66**(4), 887 – 892 (2000).
11. E. Fluck, C. Fernandez, and S. E. File, *J. Clin. Psychopharmacol.*, **21**(2), 126 – 130 (2001).
12. D. G. Greenblaatt, J. S. Harmatz, L. L. Moltke, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **293**, 435 – 443 (2000).
13. J. A. Hamilton and U. Halbreich, *Ann. Rev. Med.*, **44**, 355 – 364 (1993).
14. R. Kessler, K. Mc Gonagle, M. Swartz, et al., *J. Affect Dis.*, **29**, 85 – 96 (1993).

Поступила 29.01.08

SEXUAL DISTINCTIONS OF DIAZEPAM ACTIVITY IN RATS UNDER THE CONFLICT SITUATION TEST CONDITIONS

E. A. Manvelyan and V. A. Baturin

Department of Clinical Pharmacology, Stavropol State Medical Academy, ul. Mira 310, Stavropol, 355003, Russia

Diazepam caused less pronounced shifts in the conflict situation test in female rats as compared to males. The drug produced more pronounced anticonflict action on male rats in the evening. In female rats, a dose of 0.5 mg/kg of the anxiolytic drug produced a clear anticonflict action, mostly in the evening; however, even this effect was approximately only about half of that observed in males in the same period of time.