

## АНТИДЕПРЕССИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ АФОБАЗОЛА В ТЕСТАХ PORSOLT И NOMURA

С. Б. Середенин, Г. М. Молодавкин, М. В. Воронин, Т. А. Воронина<sup>1</sup>

В опытах на беспородных белых крысах показано, что анксиолитик афобазол в дозе 5 мг/кг внутривнутрибрюшинно в тестах вынужденного плавания по Porsolt и Nomura вызывает эффекты, сходные с антидепрессантом амитриптилином в дозе 10 мг/кг.

**Ключевые слова:** афобазол, антидепрессивная активность

### ВВЕДЕНИЕ

Оригинальный селективный анксиолитик афобазол внедрен в медицинскую практику в 2005 г. Радиологические исследования позволили установить связывание афобазола с  $\sigma_1$ ,  $MT_1$ ,  $MT_3$  рецепторами и моноаминоксидазой-А (МАО-А) в микромолярном диапазоне концентраций [10]. Взаимодействие с  $\sigma_1$ ,  $MT_1$  рецепторами и МАО-А позволяет предположить наличие у афобазола антидепрессивных свойств [6, 9, 14]. В связи с этим целью работы явилась экспериментальная проверка данной гипотезы.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводили на 218 белых беспородных крысах-самцах массой 200–250 г возраста 70–90 дней (питомник РАМН Столбовая). Содержание животных в виварии соответствовало правилам лабораторной практики (GLP) и Приказу МЗ РФ №267 от 19.06.2003г. “Об утверждении правил лабораторной практики”.

Для оценки антидепрессивного действия афобазола использовали метод вынужденного плавания в сосуде с водой по Porsolt [1, 8] и метод плавания в сосуде со свободновращающимися колесами по Nomura [1, 7] в нашей модификации [4]. Опыты проводили с 12 до 16 ч.

В тесте вынужденного плавания по Porsolt животных помещали в сосуд (диаметр 40 см, глубина 60 см) с водой (25 °С). Состояние иммобилизации оценивали визуально с определением ее длительности и числа эпизодов в течение 10 мин. Ввод и регистрация основных параметров экспериментальной методики проводились с использованием компьютерной программы [3].

Установка методики вынужденного плавания по Nomura [7] представляет сосуд размерами 64 × 30 × 42 см, разделенный на 4 равных отсека, в которых находятся колеса шириной 11 см. Сосуд запол-

нен водой (25 °С) до середины колес. Крысу помещают на колесо и затем производят регистрацию числа оборотов колес в течение 10 мин с помощью электро-механических счетчиков. Кроме того, вычисляется коэффициент корреляции между числом оборотов за первые и вторые 5 мин наблюдения [3].

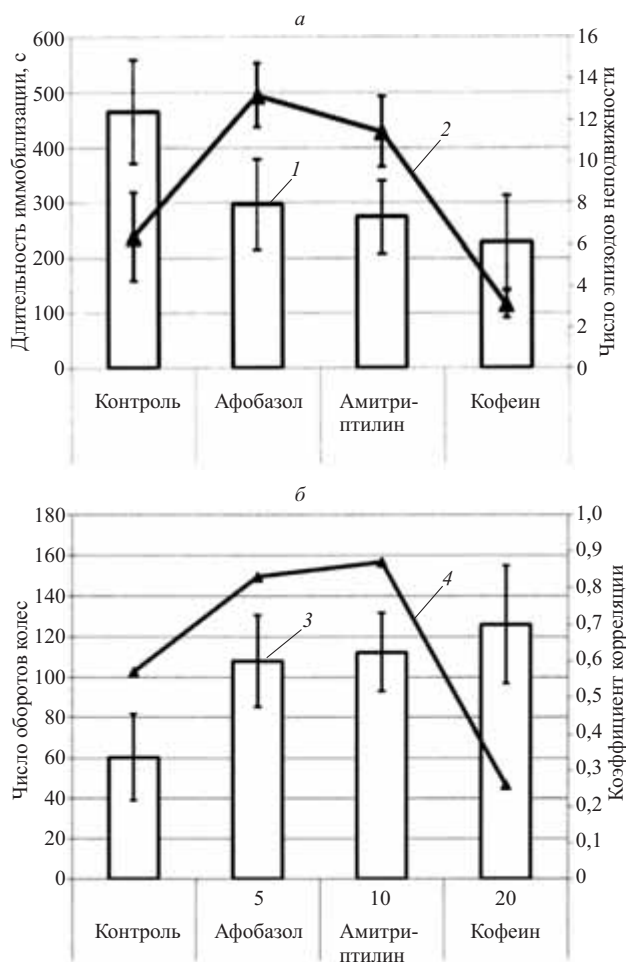
Афобазол использовали в дозе 5 мг/кг. В качестве препаратов сравнения использовали антидепрессант амитриптилин (10 мг/кг) и кофеин (20 мг/кг). Животным контрольной группы вводили дистиллированную воду. Вещества вводили внутривнутрибрюшинно за 40 мин до эксперимента.

Достоверность различий между группами определяли методом дисперсионного анализа [2].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

*Исследование в тесте вынужденного плавания по методу Porsolt.* При регистрации общей длительности периодов неподвижности (иммобилизации) было установлено, что в контрольной группе этот показатель составляет  $465,35 \pm 93,59$  с, а число эпизодов иммобилизации —  $6,38 \pm 2,12$  (рисунок, а). Афобазол в дозе 5 мг/кг статистически достоверно уменьшает общую длительность неподвижности до  $297,73 \pm 81,65$  с ( $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой) и увеличивает число ее эпизодов до  $13,19 \pm 1,54$  ( $p < 0,05$  по сравнению с контролем). Сходный эффект ранее был выявлен не только у соединений, взаимодействующих с  $MT_1$  рецепторами и ингибиторами МАО-А [5, 14], но и у агонистов  $\sigma_1$ -рецепторов стероидной природы, который снимался антагонистами рецептора [9, 11–13]. Аналогичное афобазолу действие оказывает антидепрессант амитриптилин (10 мг/кг), уменьшая длительность иммобилизации до  $274,61 \pm 66,24$  с ( $p < 0,05$  по сравнению с контролем) и увеличивая число ее эпизодов до  $11,45 \pm 1,68$  ( $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой). Психостимулятор кофеин (20 мг/кг) также снижает длительность иммобилизации в этом тесте до  $229,47 \pm 84,52$  с (различие с контролем достоверно при  $p < 0,05$ ), однако в противоположность афобазолу и амитриптилину он, подобно другим стимуля-

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



Влияние афобазола (5 мг/кг, внутривенно), амитриптилина (10 мг/кг, внутривенно) и кофеина (20 мг/кг, внутривенно) на длительность (1) и число эпизодов (2) неподвижности у беспородных белых крыс в тесте вынужденного плавания по Porsolt (а) и на число оборотов колес (3) и коэффициент корреляции между числом оборотов за первые и вторые 5 минут опыта (4) у беспородных белых крыс в тесте вынужденного плавания по Nomura (б).

а: По осям ординат: слева — длительность иммобилизации, с; справа — число эпизодов иммобилизации.

б: По осям ординат: слева — число оборотов колес; справа — коэффициент корреляции.

торам, уменьшает число эпизодов иммобилизации до  $3,12 \pm 0,64$ . Сходство эффектов амитриптилина и афобазола и их отличие от кофеина свидетельствуют о наличии у афобазола антидепрессивного эффекта.

Исследование в тесте вынужденного плавания с вращающимися колесами по Nomura. Установлено, что у крыс контрольной группы число оборотов колес достигает  $60,5 \pm 21,3$ . При этом коэффициент корреляции между числом оборотов за первые и вторые 5 мин наблюдения имеет среднюю величину – 0,57 (рисунок, б). Афобазол в дозе 5 мг/кг статистически достоверно увеличивает число оборотов колес до  $107,9 \pm 22,6$ , а

коэффициент корреляции до 0,83. Амитриптилин (10 мг/кг) действует аналогично, увеличивая число оборотов колес до  $112,2 \pm 19,4$  и коэффициент корреляции до 0,87. Кофеин (20 мг/кг) также достоверно увеличивает основной показатель активности по этому тесту, повышая число оборотов колес до  $125,7 \pm 28,9$ . Вместе с тем кофеин, в противоположность афобазолу и амитриптилину, уменьшает коэффициент корреляции (до 0,26). Таким образом, как и при использовании теста Porsolt, в тесте Nomura афобазол и амитриптилин действуют однонаправленно, тогда как кофеин отличается от них по совокупности своих эффектов. Полное совпадение показателей, полученных для амитриптилина и афобазола в тестах Porsolt и Nomura, позволяет предположить, что афобазол, наряду с анксиолитическим, оказывает также антидепрессивное действие, которое согласуется со спектром нейрорецепторных взаимодействий [10]. Антидепрессивный эффект в тесте Porsolt выявлен у соединений, взаимодействующих с  $MT_1$ -рецепторами, и ингибиторов MAO-A [5, 14], а также у агонистов  $\sigma_1$ -рецепторов, который устраняется антагонистами рецепторов данного типа [9, 11 – 13].

Таким образом, с использованием двух стандартных тестов выявления антидепрессивной активности установлено наличие у афобазола антидепрессивного эффекта, что определяет перспективу его применения для лечения тревожных расстройств, осложненных депрессивной симптоматикой.

## ВЫВОДЫ

1. Афобазол в экспериментах на крысах в тестах Porsolt и Nomura оказывает антидепрессивный эффект.
2. По характеристикам антидепрессивного действия афобазол имеет сходство с амитриптилином.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, Р. У. Хабриев (ред.), Москва (2005).
2. В. П. Боровиков, *Statistica: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов*, СПб (2001).
3. Г. М. Молодавкин, Т. А. Воронина, *Экспер. и клин. фармакол.*, **68**(6), 55 – 58 (2005).
4. Г. М. Молодавкин, Т. А. Воронина, А. Л. Мдзинаришвили, *Экспер. клин. фармакол.*, **58**(1), 3 – 5 (1995).
5. A. Ghanbarpour, F. Hadizadeh, F. Piri, and P. Rashidi-Ranjbar, *Pharm Acta Helv*, **72**(2), 119 – 122 (1997).
6. L. L. Iversen, *The Monoamine Hypothesis of Depression* Licio, M. L. Wong (eds.), *Biology of Depression. From Novel Insights to Therapeutic Strategies*. pp. 71 – 86 (WILEY-VCH, Weinheim, 2005).
7. S. Nomura, J. Shimizu, M. Kinjo, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **83**(3 – 4), 171 – 175 (1982).
8. R. D. Porsolt, G. Anton, N. Blavet, and M. Jalfre, *Eur. J. Pharmacol.*, **47**(4), 379 – 391 (1978).

9. D. S. Reddy, G. Kaur, and S. K. Kulkarni, *Neuroreport*, **9**(13), 3069 – 3073 (1998).
10. S. Seredenin, G. Neznamov, M. Yarkova, et al., *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, **11**(Supplement 1), 275 (2008).
11. M. Ukai, H. Maeda, Y. Nanya, et al., *Pharmacology biochemistry, and behavior*, **61**(3), 247 – 252 (1998).
12. A. Urani, F. J. Roman, V. L. Phan, et al., *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, **298**(3), 1269 – 1279 (2001).
13. A. Urani, P. Romieu, F. J. Roman, et al., *European journal of pharmacology*, **486**(2), 151 – 161 (2004).
14. Z. M. Weil, A. K. Hotchkiss, M. L. Gatien, et al., *Brain Res Bull*, **68**(6), 425 – 429 (2006).

Поступила 25.09.08

## ANTIDEPRESSANT PROPERTIES OF AFOBAZOLE IN THE PORSOLT AND NOMURA SWIM TESTS ON RATS

S. B. Seredenin, G. M. Molodavkin, M. V. Voronin, and T. A. Voronina

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

Anxiolytic afobazole was shown in the experiments on outbred rats to decrease the immobility in the Porsolt and Nomura swim tests. The degree of afobazole effect in a dose of 5 mg/kg (i.p.) is similar to that of the standard antidepressant amitriptyline administered in doses of 10 mg/kg. Data obtained are testifying to the antidepressant activity of afobazole.

**Key words:** Afobazole, amitriptyline, antidepressant activity