

**УДК 612:159.91:615.3**

**ВЛИЯНИЕ СВЕРХМАЛЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ БЕНЗИМИДАЗОЛА  
НА ПОВЕДЕНИЕ КРЫС В ТЕСТЕ ПОРСОЛТА В НОРМЕ И НА ФОНЕ  
АКТИВАЦИИ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЮМЕКСОМ**

*Чертаев И.В., Коренюк И.И., Гамма Т.В., Хусаинов Д.Р.*

*Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия  
E-mail: 5612178@ukr.net*

В статье представлены результаты изучения влияния сверхмалых концентраций бензимидазола на поведенческие реакции крыс в тесте Порсолта в норме и на фоне активации дофаминергической системы. Показано, что при функционировании дофаминергической системы в норме бензимидазол в сверхмалых концентрациях ( $10^{-14}$ ,  $10^{-13}$  и  $10^{-12}$  М) проявляет продепрессантные свойства. Активация дофаминергической системы юмексом (3 мг/кг) нивелирует продепрессантные эффекты бензимидазола в концентрациях  $10^{-14}$  и  $10^{-12}$  М, изменяя их на антидепрессантные, или ослабляя - в концентрации  $10^{-13}$  М. Эти результаты подтвердили предположения о том, что данная медиаторная система вовлечена в механизм реализации психоактивных свойств бензимидазола.

**Ключевые слова:** бензимидазол, сверхмалые концентрации, дофаминергическая система, юмекс.

**ВВЕДЕНИЕ**

В связи с широкой распространённостью у людей современного общества тревожно-депрессивных расстройств [1], особое внимание исследователей привлекает поиск среди известных и новосинтезированных соединений новых эффективных антидепрессантных средств, выяснение механизма их физиологического действия [2-4]. Поскольку функциональная активность дофаминергической медиаторной системы мозга животных и человека является одним из ведущих факторов, который определяет возникновение и проявление поведенческих состояний страха, тревожности и депрессии [2, 4, 5], механизм эффективности многих антидепрессантных средств зависит именно от функциональной активности этой системы [4-6].

Следует отметить, что согласно данным недавних исследований [6, 7] разнообразными психоактивными свойствами в обычных и даже сверхмалых концентрациях может обладать бензимидазол. Изучению физиологических эффектов сверхмалых (ниже  $10^{-11}$  М) концентраций различных химических веществ сейчас уделяется всё большее внимание в биомедицине и физиологии, ввиду их большей безопасности по сравнению с концентрациями, используемыми в терапевтической практике [8, 9].

В связи со сказанным выше, можно предположить, что дофаминергическая медиаторная система участвует в механизме реализации психоактивных свойств бензимидазола в сверхмалых концентрациях, а изменение функциональной

активности этой системы приводит к существенным изменениям эффектов данного вещества. Однако эта гипотеза требует экспериментального подтверждения.

Целью данного исследования – выяснить влияние бензимидазола в сверхмалых концентрациях на поведенческие реакции крыс в тесте Порсолта в норме и на фоне активации дофаминергической медиаторной системы юмексом.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Исследования выполнены на 80 белых беспородных крысах-самцах массой 250-280 г (8 групп по 10 особей в каждой). Четырём экспериментальным группам животных для увеличения функциональной активности дофаминергической медиаторной системы в течение 14 дней внутрибрюшинно вводили по 0,2 мл препарата юмекс в дозе 3 мг/кг («Chinoïn», Венгрия). Действующий компонент юмекса селегилин специфически ингибирует моноаминоксидазу Б, разрушающую дофамин [3, 4, 10, 11], т. е. пролонгирует его эффект. Одна из четырёх указанных групп в дальнейшем не подвергалась инъекциям каких-либо веществ. Трём группам крыс после 14-дневного курса инъекций юмекса и трём оставшимся группам без них (функционирование дофаминергической медиаторной системы в норме) вводили внутрибрюшинно 0,2 мл бензимидазола (синтезирован в Таврическом национальном университете им. В.И. Вернадского, химическая чистота 98 %) в одной из следующих концентраций –  $10^{-14}$ ,  $10^{-13}$  и  $10^{-12}$  М. Контрольной группе крыс внутрибрюшинно вводили 0,2 мл физиологического раствора. Инъекции физиологического раствора, как и разведённого им по методу Ганемана [9] до необходимых концентраций бензимидазола, осуществляли за 30 мин. до начала эксперимента.

Поведенческие реакции животных на фоне воздействия тестируемых веществ исследовали в моделирующем депрессию в условиях сильного поведенческого стресса тесте вынужденного плавания Порсолта [12]. Кроме основных показателей теста рассчитывали индекс депрессивности (отношение суммарного времени пассивного плавания животных к суммарному времени активного плавания) [5]. Статистическое сравнение результатов осуществляли с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни [13]. Данные представлены в виде среднего и ошибки среднего.

При выполнении экспериментов соблюдали этические нормы и принципы Хельсинкской Декларации 1975 г., пересмотренной и дополненной в 2000 г. Исследования одобрены Комитетом по биоэтике Таврического национального университета имени В. И. Вернадского.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

В условиях нормального функционирования дофаминергической медиаторной системы выяснено, что бензимидазол в концентрации  $10^{-14}$  М не вызывал достоверных изменений показателей теста относительно контроля (Рис. 1, А), а в концентрациях  $10^{-13}$  и  $10^{-12}$  М достоверно уменьшал ( $p \leq 0,01$ ) время активного плавания крыс и увеличивал ( $p \leq 0,01$ ) время пассивного плавания (рис., Б и В). В концентрации  $10^{-13}$  М бензимидазол кроме того снижал ( $p \leq 0,05$ ) латентный период

первого зависания животных в воде. Все указанные изменения [12] свидетельствуют о проявлении продепрессантных свойств бензимидазола в концентрациях  $10^{-13}$  и  $10^{-12}$  М.

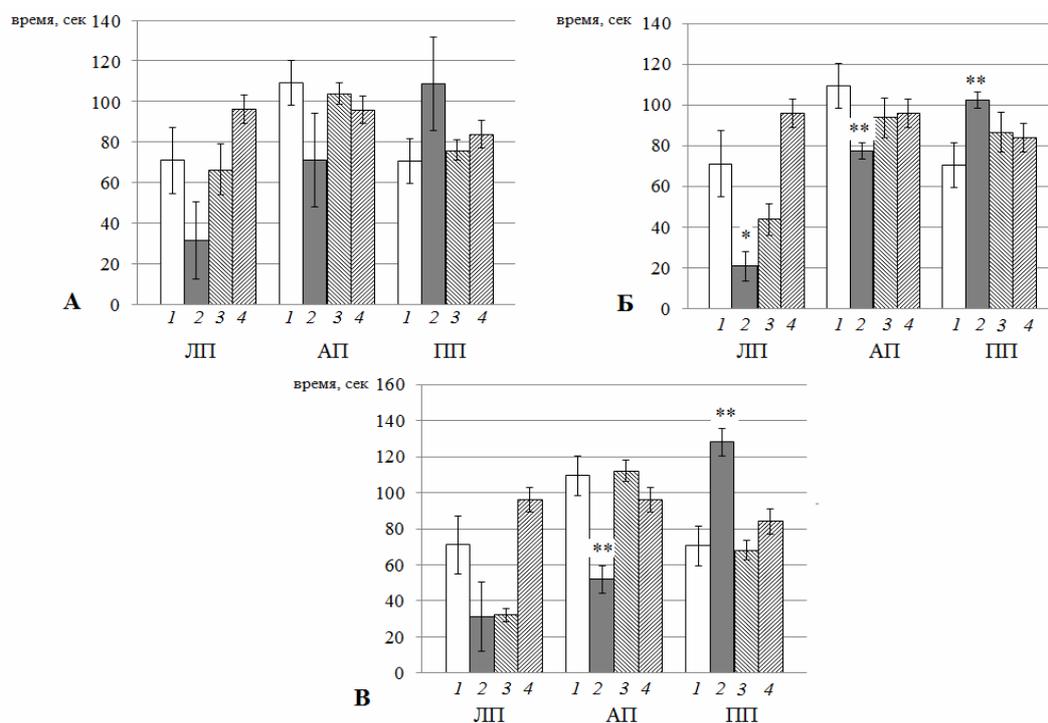


Рис. Влияние сверхмалых концентраций бензимидазола на поведенческие реакции крыс в тесте Порсолта в норме и на фоне активации дофаминергической медиаторной системы юексом

Примечание: концентрация бензимидазола на рис. А –  $10^{-14}$ , Б –  $10^{-13}$ , В –  $10^{-12}$  М. ЛП – латентный период первого зависания, АП и ПП – время активного и пассивного плавания соответственно. Цифрами отмечены: 1 – контроль, 2 – эффекты бензимидазола при функционировании дофаминергической медиаторной системы в норме, 3 – эффекты бензимидазола при активации дофаминергической медиаторной системы юексом, 4 – эффекты самого юекса; \* –  $p \leq 0,05$ , \*\* –  $p \leq 0,01$  – достоверные изменения показателей относительно контроля.

В условиях активации дофаминергической медиаторной системы юексом бензимидазол по сравнению с контролем в изученных концентрациях ( $10^{-14}$ ,  $10^{-13}$  и  $10^{-12}$  М) не вызывал существенных изменений показателей теста Порсолта (Рис. 1, А-В). Анализ времени активного и пассивного плавания животных показал, что на фоне активации дофаминергической медиаторной системы юексом продепрессантные эффекты бензимидазола в концентрациях  $10^{-13}$  и  $10^{-12}$  М не проявлялись. Из этого следует, что в этих сверхмалых концентрациях

продепрессантные эффекты бензимидазола связаны с функционированием дофаминергической медиаторной системы и устраняются при её активации.

Сам юмекс по сравнению с контролем (Рис. 1) также не вызывал достоверных изменений основных показателей теста (латентный период первого зависания животных в воде, время активного и пассивного плавания).

Для того чтобы более детально проследить изменения уровня депрессии у крыс разных групп под влиянием сверхмалых концентраций бензимидазола в норме и на фоне повышения функциональной активности дофаминергической медиаторной системы юмексом рассчитывали индекс депрессивности (табл. 1). Оказалось, что при функционировании дофаминергической медиаторной системы в норме продепрессантные свойства бензимидазола проявлялись во всех изученных концентрациях, возрастая с их увеличением и достигая максимальной выраженности в концентрации  $10^{-12}$  М (табл. 1). Согласно [5], увеличение индекса депрессивности выше 1, который удалялся от неё в сторону увеличения по мере возрастания применяемой концентрации бензимидазола, свидетельствует о его продепрессантных эффектах. Эффект юмекса при этом достоверно не отличался от контроля.

**Таблица 1**  
**Индекс депрессивности крыс ( $M \pm m$ ) в тесте Порсолта под влиянием сверхмалых концентраций бензимидазола в норме и в условиях активации дофаминергической системы юмексом (3 мг/кг)**

Вещество, доза или концентрация	Индекс депрессивности, усл. ед.
Физиологический раствор (контроль)	$0,72 \pm 0,12$
Бензимидазол $10^{-14}$ М	$1,81 \pm 0,24$ **
Бензимидазол $10^{-13}$ М	$1,38 \pm 0,14$ **
Бензимидазол $10^{-12}$ М	$4,66 \pm 1,79$ **
Юмекс 3 мг/кг + бензимидазол $10^{-14}$ М	$0,75 \pm 0,05$
Юмекс 3 мг/кг + бензимидазол $10^{-13}$ М	$1,00 \pm 0,12$ **
Юмекс 3 мг/кг + бензимидазол $10^{-12}$ М	$0,61 \pm 0,06$ **
Юмекс 3 мг/кг	$0,92 \pm 0,10$

Примечание: \* –  $p \leq 0,05$ , \*\* –  $p \leq 0,01$  – достоверные изменения показателей относительно контроля.

Анализ индекса депрессивности также показал, что на фоне активации ДМС продепрессантные свойства бензимидазола в концентрациях  $10^{-14}$  и  $10^{-12}$  М изменялись на антидепрессантные, а в концентрации  $10^{-13}$  М продепрессантный эффект бензимидазола нивелировался.

Таким образом, дофаминергическая медиаторная система играет важную роль в механизме продепрессантного действия бензимидазола в условиях сильного поведенческого стресса. Возможно, что в условиях целенаправленного угнетения функциональной активности дофаминергической медиаторной системы, наоборот, будет происходить усиление продепрессантных свойств бензимидазола в указанных

концентрациях. Это предположение требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доказано, что дофаминергическая медиаторная система вовлечена в механизм реализации психоактивных свойств бензимидазола в сверхмалых концентрациях ( $10^{-14}$ ,  $10^{-13}$  и  $10^{-12}$  М).

1. В тесте Порсолта обнаружено, что в норме бензимидазол в сверхмалых концентрациях  $10^{-14}$ ,  $10^{-13}$  и  $10^{-12}$  М проявляет продепрессантные свойства.
2. На фоне активации дофаминергической системы юексом (3 мг/кг) продепрессантный эффект бензимидазола в концентрациях  $10^{-14}$  и  $10^{-12}$  М изменяется на антидепрессантный, а в концентрации  $10^{-13}$  М – ослабляется.

### Список литературы

1. Богута Р. Эпидемиология психических расстройств: опыт проведения первого национального исследования психического здоровья / Р. Богута, А. Бухановский, Ю. Закаль // Вестник Ассоциации психиатров Украины. – 2011. – № 2. – С. 13–17.
2. Гайдук А.В. Фармакология антидепрессантов // А.В. Гайдук, Н.А. Бизунок // Лечебное дело. – 2012. – № 1. – С. 69–78.
3. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов / С.Н. Мосолов. – СПб.: Мед. информ. агенство, 1995. – 565 с.
4. Сапегин И.Д. Базисная фармакология / И.Д. Сапегин. – Симферополь : КГМУ, 2012. – 122 с.
5. Калуев А.В. Нейротропные эффекты бензилпенициллина в экспериментальных моделях стресса у крыс/ А.В. Калуев. – К.: ЦФБП, 2002. – 150 с.
6. Гамма Т.В. Влияние бемитила и бензимидазола на поведение крыс в тесте «открытое поле» / Т.В.Гамма, И.И. Коренюк // Нейрофизиология / Neurophysiology. – 2006. – № 1. – С. 71–76.
7. Гамма Т.В. Поведенческие реакции крыс при действии некоторых производных бензимидазола в сверхнизких концентрациях. Учёные записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». // Т.В. Гамма. – 2013. – № 1. – С. 30–36.
8. Бурлакова Е.Б. Действие сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов / Е. Б. Бурлакова, А. А. Конрадова, Е. Л. Мальцева // Химическая физика. – 2003. – № 2. – С. 21–40.
9. Славецкая М. Сверхмалые дозы биологически активных веществ как основа лекарственных препаратов для ветеринарии / М. Славецкая, Н. Капай – М.: Аквариум-Принт, 2012. – 168 с.
10. Коваленко В. Н. Компендиум – 2005 – лекарственные препараты / В.Н. Коваленко, А.П. Викторов – К.: Морион, 2005. – 1920 с.
11. Нодель М.Р. Болезнь Паркинсона: жизнь продолжается. – М.: ММА им. И. М. Сеченова, 2010. – 36 с.
12. Porsolt R. D. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments / R.D. Porsolt, M. Le Pinchon, M. Jalfre // Nature. – 1977. – № 5604. – P. 730–732.
13. Лакин Г. Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. – М. : Высшая школа, 1990. – 352 с.

**INFLUENCE ULTRA-LOW CONCENTRATIONS OF BENZIMIDAZOLE ON  
RAT BEHAVIOR IN THE PORSOLT TEST ON THE BACKGROUND  
ACTIVATION DOPAMINERGIC SYSTEM BY UMEX**

*Cheretaev I.V., Koreniuk I.I., Gamma T.V., Khusainov D.R.*

*Tavrida National V.I. Vernadsky University, Simferopol, Republic of Crimea, Russia  
E-mail: 5612178@ukr.net*

Due to the prevalence of people of modern society anxiety-depressive disorders, attention of researchers attracts search among known and newly synthesized new compounds effective antidepressant funds, elucidation of the mechanism of their physiological actions. Since the functional activity of the dopaminergic neurotransmitter system in the brain of animals and humans is one of the leading factors that determines the emergence and manifestation of behavioral state of fear, anxiety and depression, the mechanism of the antidepressant efficacy of many of the funds depends on the functional activity of this system.

Studies performed on 80 outbred rats-males weighing 250-280 g (8 groups of 10 animals each). Four experimental groups of animals to increase the functional activity of the dopaminergic neurotransmitter system within 14 days intraperitoneally injected with 0.2 ml of the drug Umex dose of 3 mg/kg ("Chinoin", Hungary). The active component of umex selegiline specifically inhibits monoamine oxidase B, Deplete dopamine. One of the four specified groups was not subjected to the injection of any substance. Three groups of rats after 14-day course of injections umex and the three remaining groups without them were injected intraperitoneally with 0.2 ml of benzimidazole in one of the concentrations  $10^{-14}$ ,  $10^{-13}$  and  $10^{-12}$  M. The control group rats were injected intraperitoneally with 0.2 ml of saline. Injections of saline, and diluted them according to the method of Hahnemann to the required concentrations benzimidazole, was carried out for 30 minutes before the start of the experiment.

Behavioral responses of animals on the background of the effects of the test substances was investigated in modeling depression in strong behavioral stress test forced the Porsolt swim. In addition to the main indicators of the test was calculated index of depression (the ratio of total time passive swimming animals to the total time of active swimming). Statistical comparison of the results was performed using the nonparametric U-test, Mann-Whitney. Data are presented as mean and error of the mean.

During the experiments comply with ethical norms and the principles of the Helsinki Declaration of 1975, as revised and amended in 2000. Research was approved by the bioethics Committee of Taurida National V. I. Vernadsky University.

The paper presents data learning the influence ultra-low concentrations of benzimidazole on rat behavioral responses in the Porsolt test on the background activation dopaminergic system. It is shown that the operation of dopaminergic system in normal exhibits prodepressive properties of benzimidazole at ultra-low concentrations ( $10^{-14}$ ,  $10^{-13}$  and  $10^{-12}$  M). It is proved that activation of the dopaminergic system by umex (3 mg/kg) eliminates depressive effects of benzimidazole at concentrations  $10^{-14}$  and  $10^{-12}$  M, changing it to the antidepressant or relaxing – at a concentration  $10^{-14}$  M. These data confirms the assumption that this mediator system is involved in the mechanism for

implementing the psychoactive properties of benzimidazole.

**Keywords:** benzimidazole, ultra-low concentrations, dopaminergic system, umex.

#### References

1. Bogota R., Bukhanovskij A., Sakal Yu., Epidemiology of mental health disorders: experience of the first national mental health research, *Bulletin of the Association of psychiatrists of Ukraine*, **2**, 13 (2011).
2. Gaiduk A.V., Bisunok N.A., Pharmacology of antidepressants, *Medical care*, **1 (23)**, 69 (2012).
3. Mosolov S.N., Clinical application of modern antidepressants, 565 p. (Med. inform. Agency, SPb., 1995).
4. Sapegin I.D., *Basic pharmacology*, P. 1, 122 p. (KSMU Simferopol, 2012).
5. Kaluev A.V. Neurotropic effects of benzylpenicillin in experimental models of stress in rats, 150 p. (CFBP, Kiev, 2002).
6. Gamma T.V., Koreniuk I.I. Influence bemithyl and benzimidazole on the behavior of rats in the open field test, *Neurophysiology / Neurophysiology*, **38 (1)**, 71 (2006).
7. Gamma T.V. Behavioral responses of rats under the action of some derivatives of benzimidazole in very low concentrations, *Scientific notes of Taurida national V.I. Vernadsky University. "Biology, chemistry"*, **26 (1)**, 30 (2013).
8. Burlakova E.B., Konradova A.A., Maltseva E.L., Effect of ultra-low doses of biologically active substances and low-intensity physical factors, *Chemical physics*, **22 (2)**, 21 (2003).
9. Slaveckaya M., Capai N., *Ultra-low doses of biologically active substances as a basis for medicinal products for veterinary use*, 168 p. (Aquarium-Print, Moscow, 2012).
10. Kovalenko V.N., Viktorov A.P., *Compendium - 2005 – drugs*, 1920 p. (Morion, Kiev, 2005).
11. Nodel M.R., *Parkinson's Disease: life goes*, 36 p. (I. M. Sechenov MMA, Moscow, 2010).
12. Porsolt R. D., Le Pinchon M, Jalfre M., Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments, *Nature*, **5604**, 730 (1977).
13. Lakin G.F., *Biometrics*, 352 p. (High school, Moscow, 1990).

*Поступила в редакцию 09.11.2014 г.*