

УДК 547.455.623'233.1:612.014.46

## ВЛИЯНИЕ 3-МЕТИЛ-2, 3, 4, 5, -ТЕТРАГИДРО-1Н- 1,5-БЕНЗОДИАЗЕПИН- 2-ОНА НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ КРЫС

*Коренюк И.И., Гамма Т.В. Ладыгина Т.М., Баевский М.Ю., Баевский А.М.*

С тех пор, как в психиатрическую практику был введен первый препарат из группы 1,4-бензодиазепинов (БДА) (хлордиазепоксид) прошло много лет [1]. Все эти годы именно эта группа психотропных препаратов вызывала наиболее острые дискуссии, касающиеся возможности их длительного применения. На сегодня БДА остаются наиболее изученным классом психотропных средств - достаточно полно известен механизм их действия, фармакологические свойства и т.д. [2]. БДА считаются наиболее "качественными" препаратами, отличаясь высокой эффективностью и безопасностью, низкой токсичностью [3]. Более того, спектр их психофармакологического действия чрезвычайно широк и включает анксиолитическое, противосудорожное, миорелаксирующее, амнестическое действия [4], что соответствует разнообразным областям их клинического применения.

Следует отметить, что в настоящее время помимо 1,4-бензодиазепинов синтезируют и 1,5-бензодиазепины, которые стали все больше привлекать внимание исследователей, так как среди них найдены транквилизаторы [5], вещества, понижающие кровяное давление, анальгетики [6], седативные средства [7] и вещества, снижающие кашель более эффективно, чем кодеин. Поскольку среди 1,5-бензодиазепинов синтезированы новые производные, требующие определения их физиологической активности, то целью настоящей работы было изучить наличие и направленность действия одного из таких веществ 3-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,5-бензодиазепин-2-она (ЗМБДА) на поведенческие реакции крыс в различных стресс-моделях.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 50 белых беспородных крысах (самцах) массой 200-240 г. В работе использовались животные группами по 10 особей. Соединение вводилось внутривентриально за 30 мин до теста в дозах 50, 75, 100 и 150 мг/кг в объеме 0.2 мл. Животным контрольной группы таким же способом вводили физиологический раствор в аналогичном объеме. Тестирование ЗМБДА осуществлялось в трех поведенческих тестах:

1. *Тест Порсолта* - тест «отчаяния» или вынужденного плавания [8, 9]. Данный тест отражает состояние депрессии. После введения ЗМБДА животные

помещались на 30 мин в специальный ящик. При тестировании крысы опускались в металлический цилиндр высотой 60 см и диаметром 50 см, в который на две трети была налита вода (температура +24°C). Длительность теста составляла 3 мин, в течение которых регистрировалось поведение животных. Поведенческими показателями служили: латентность первого «зависания», а также суммарное время иммобильности (с) и количество движений, направленных на освобождение от воды (отряхивания, выпрыгивания, ныряния). Под иммобильностью подразумевалось полное отсутствие плавательных движений при пассивном удержании животного на воде.

2. **Черно-белая камера** [10] представляла собой прозрачный закрытый ящик с центральной перегородкой посередине, состоящий из двух равных отсеков 25x25x25 см. Отсеки сообщались между собой через отверстие в перегородке (25x10 см), которое имело выдвижную вертикальную дверцу. Сверху оба отсека были снабжены плотно подогнанными открывающимися наверх крышками. Один из отсеков (а также перегородка и ее дверца со стороны другого отсека) снаружи, поверх оргстекла по периметру стен, был полностью обклеен черной светонепроницаемой бумагой («темный отсек»). Для лучшей светонепроницаемости прилегающие к перегородке две стенки другой части камеры («светлый отсек») вдоль границы с перегородкой снаружи также были обклеены полосками-выступами черной бумаги шириной 6 см. Стенки светлого отсека оставались прозрачными, причем сверху (по центру на высоте 15 см над его прозрачной крышкой) располагалась электрическая лампа мощностью 40 Вт. При проведении эксперимента крыса опускалась в темный отсек камеры, после чего камера закрывалась сверху крышкой. Дверца в перегородке также была плотно закрыта. В полной темноте крыса адаптировалась к темному отсеку в течение 5 мин, после чего над светлым отсеком зажигалась электрическая лампочка и открывалась дверца в перегородке. Собственно тестирование длилось также 5 мин, в ходе которых визуально регистрировалось поведение животных: число и время (с) выглядываний из темного отсека в светлый через отверстие в перегородке, а также - число и время выходов в светлый отсек. Выглядыванием считалось пересечение всей мордочкой животного или какой-либо ее частью условного порога в отверстии центральной перегородки между отсеками. Под выходом понималось любое продвижение в сторону освещенного отсека, если при этом мордочка и передние лапы пересекали данный порог. Под длительностью отдельного выглядывания или выхода понималось время пребывания в освещенном отсеке мордочки животного (выглядывания) или как минимум передней части его туловища (выходы).

3. В тесте «**Подвешивание за хвост**» [11] животное вытаскивалось из садка и удерживалось за хвост при туловище в висячем положении. Регистрировалось время, в течение которого животное оставалось «иммобильным» (до момента, пока морда животного не достигнет основания хвоста).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные по изучению поведенческих эффектов ЗМБДА в тесте Порсолта представлены на рис. 1. Как видно из рисунка ЗМБДА в дозе 50 мг/кг приводил к

достоверному увеличению времени активного плавания. Поскольку данный тест - это экспериментальная модель депрессии [8, 9], то полученные нами результаты свидетельствуют об антидепрессантном профиле соединения. При увеличении дозы ЗМБДА до 75, 100 и 150 мг/кг происходило снижение времени активного плавания и соответственно увеличение времени пассивного плавания, что указывает на противоположный профиль вещества в данных дозах. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что направленность эффектов тестируемого вещества зависит от дозы, а именно в дозе 50 мг/кг ЗМБДА проявляет антидепрессантные свойства, а в дозах 75, 100 и 150 мг/кг - усугубляет депрессию животных.

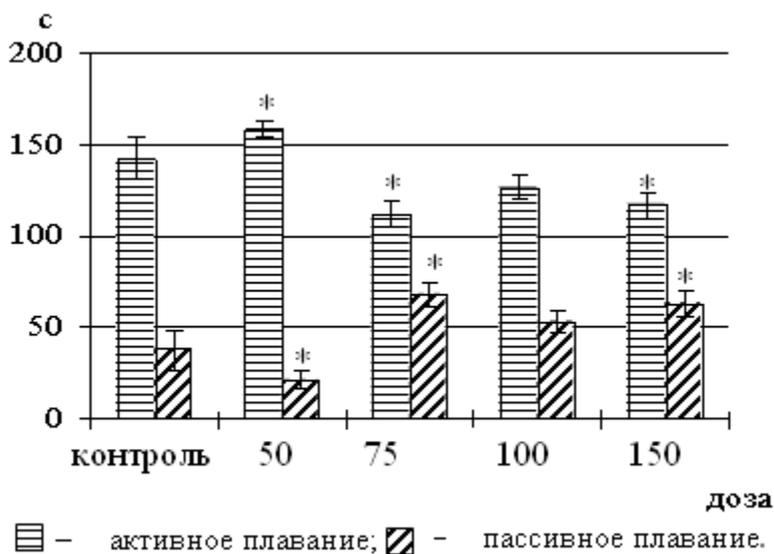


Рис. 1. Влияние введения 3-метил-2,3,4,5,-тетрагидро-1Н-1,5-бензодиазепин-2-она на параметры поведенческих реакций крыс в тесте «Порсолта». По оси абсцисс - время в секундах, по оси ординат - доза вещества в мг/кг. \* -  $p \leq 0,05$ .

В пользу этого вывода свидетельствуют и данные, полученные с использованием продепрессантного теста «Подвешивание за хвост» (рис. 2). Так, в дозе вещества 50 мг/кг происходит уменьшение времени иммобильности, то есть по данным этого теста снижается страх и тревога животного [11]. Из этого следует, что в этой дозе ЗМБДА также обладает антидепрессантными свойствами. С увеличением дозы вещества возрастает период иммобильности, что указывает на увеличение депрессии животных. В целом, полученные данные по тестам «Вынужденного плавания» и «Подвешивания за хвост» свидетельствуют о наличии у ЗМБДА в дозе 50 мг/кг антидепрессантных свойств.

Несколько иные результаты получены при использовании теста «Черно-белая камера» (рис. 3). Так, при инъекции крысам ЗМБДА в дозах 50, 75, 100 и 150 мг/кг происходило дозозависимое снижение частоты и времени выглядываний и выходов. По мнению Лапина И.П. [12, 13] при анализе исследовательской активности в тесте

«Черно-белая камера» особое внимание следует уделять изменениям, связанным с выглядываниями. Изменение этих поведенческих показателей указывает на наличие анксиотропного действия тестируемого вещества. Достоверное уменьшение количественных и временных параметров исследовательской активности - числа выглядываний - свидетельствует об анксиотропном профиле ЗМБДА. По данным ряда авторов [14, 15] нейрофизиологические механизмы тревожности основаны на возбуждении центральной нервной системы, которые находятся под контролем корковых и лимбических механизмов и регулируются рядом центральных возбуждающих медиаторов и других эндогенных лигандов. Известно, что бензодиазепины способны тормозить возбуждение центральной нервной системы, что в ряде случаев имеет большое адаптивное значение [14, 16], так как приводит к снижению тревожности, агрессивности и нормализации двигательной активности. Однако, на основании наших данных, полученных в тесте «Черно-белая камера», можно констатировать, что ЗМБДА дозозависимо увеличивает тревожность животных. На наш взгляд, данный факт может указывать на то, что ЗМБДА не является анксиолитиком как большинство бензодиазепинов, а проявляет свойства анксиогена.

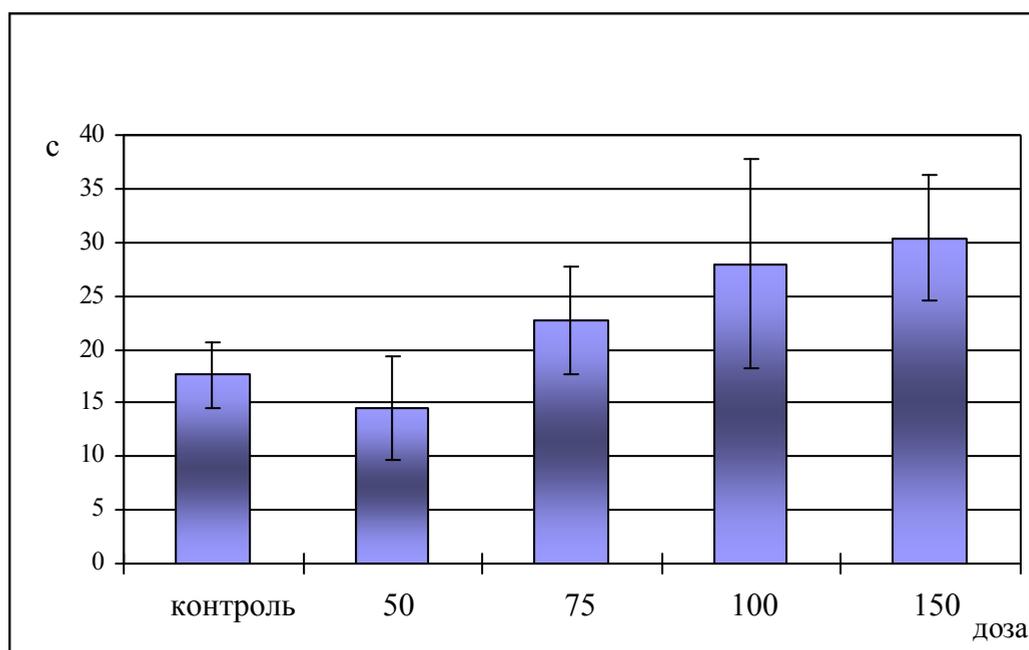


Рис. 2. Влияние 3-метил-2,3,4,5,-тетрагидро-1Н-1,5-бензодиазепин-2-она на латентный период в тесте «Подвешивание за хвост»  
Обозначения такие же как и на рис. 1.

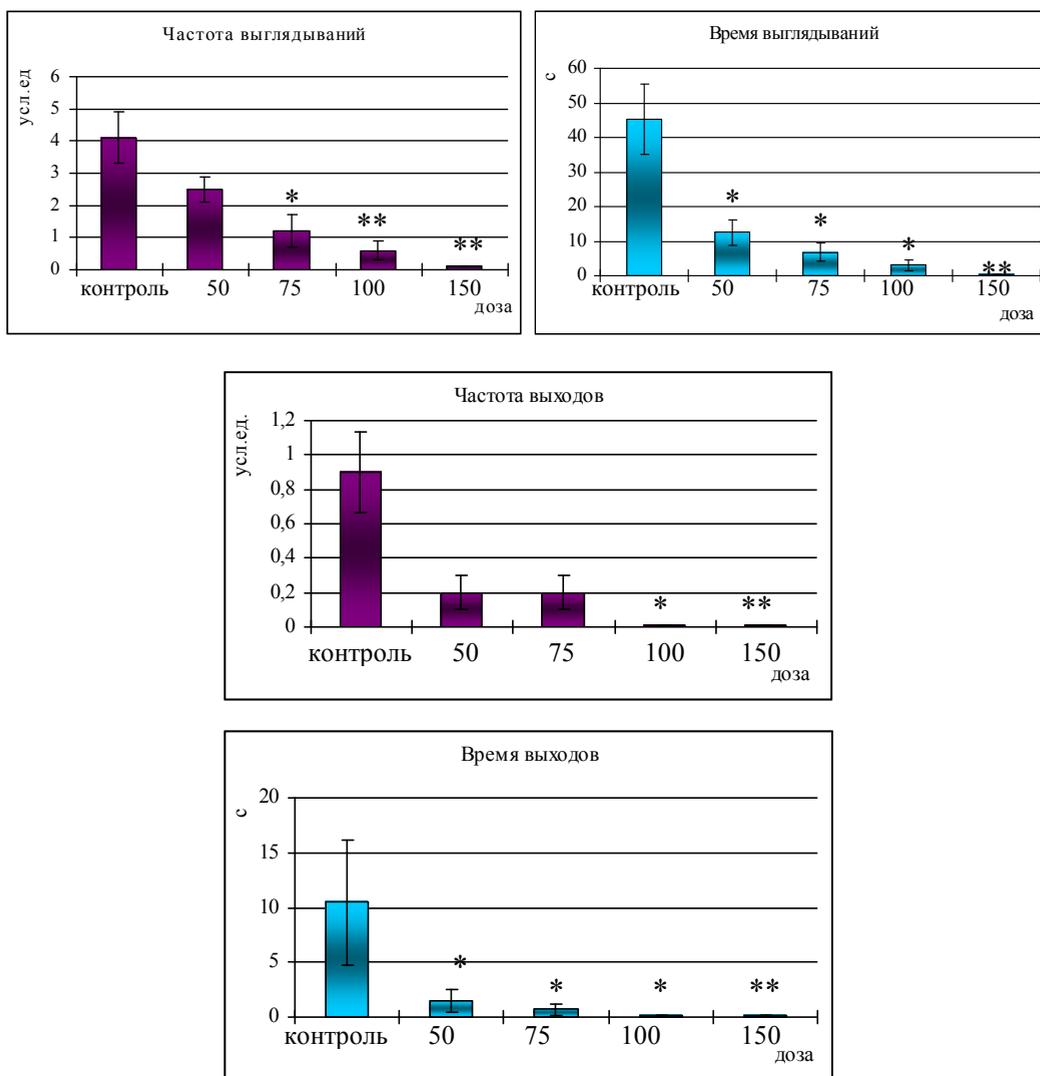


Рис. 3. Влияние 3-метил-2,3,4,5,-тетрагидро-1Н-1,5-бензодиазепин-2-она на параметры поведенческих реакций крыс в тесте «Черно-белая камера». Обозначения такие же как и на рис. 1.

Таким образом, нами установлено, что по данным тестов Порсолта и «Подвешивание за хвост» ЗМБДА в малой дозе обладает антидепрессантными свойствами, а по результатам теста «Черно-белая камера» - во всех исследованных

дозах проявляет анксиогенные свойства. Пока мы не можем объяснить такую двойственность вещества, поскольку требуются дополнительные исследования.

### **ВЫВОДЫ**

1. В тестах Порсолта и 3-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,5-бензодиазепин-2-он в дозе 50 мг/кг проявляет антидепрессантные свойства, а в дозах 75, 100 и 150 мг/кг - усугубляет депрессию животных.

2. По результатам теста «Черно-белая камера» 3-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,5-бензодиазепин-2-он проявляет анксиогенные свойства.

### **Список литературы**

1. Аведисова А.С. К вопросу о зависимости к бензодиазепинам // Психиатр. и психофармакол. - 1999. - № 1. - С. 24-25.
2. Воронина Т.А. Спектр фармакологической активности гиазепам и его место среди известных транквилизаторов. В кн.: Гидазепам. - Киев: Наукова думка, 1992. - С. 63-75.
3. Александровский Ю.А. Клиническая фармакология транквилизаторов. - М.: Наука, 1973. - 334 с.
4. Мосолов С. Н. Основы психофармакотерапии. М.: Наука, 1996. - 288 с.
5. Богатский А.В., Андронати С.А., Головенко Н.Я. Транквилизаторы. 1,4-бензодиазепиноны и родственные структуры. - Киев: Наукова думка, 1980. - 278 с.
6. Вейн А.М., Авруцкий М.Я. и др. Боль и обезболивание. - М.: Медицина, 1997.- 277с.
7. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. - С-Пб.: Медицина, 1995. - 565 с.
8. Porsolt R.D., M.Le Pinchon, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments // Nature. - 1977. - V. 266. - P. 730-732.
9. Porsolt R.D., McArthur R.A., Lenegre A. Psychotropic screening procedures: In: Methods in Behavioral Pharmacology, Ed. F. van Haaren, Elsevier, New York, 1993. - P. 23-51.
10. Crawley J.N. Exploratory behavior models of anxiety in mice // Neurosci. Biobehav. Revs. - 1985. - N 9. - P. 33-44.
11. Greenshaw A.J., Nguyen T.V., Sanger D.J. Animal models for assessing anxiolytic, neuroleptic and antidepressant drug action: In: Neuromethods (V.10, Analysis of Psychiatric Drugs) Eds A.Boulton, G.Baker, R.Coutts, Humana press, Clifton, 1988. - P. 379-427.
12. Лапин И.П. Уменьшение частоты выглядываний из темного отсека единственный постоянный показатель влияния анксиогенов на поведение мышей в камере «свет-темнота» // Журнал ВНД им. И.П.Павлова. - 1999. - Т.49, № 3. - С. 521-526.
13. Лапин И.П. Модели тревоги на мышах: оценка в эксперименте и критика // Экспер. клин. фармакол. - 2000. - Т. 63, № 3. - С. 58-62.
14. Haefely W., The role of GABA in anxiolytic antidepressant drug action. In: Experimental Approaches to Anxiety and Depression. Willey and Sons, Chichester, 1992. - P. 151-168.
15. Nutt D.J. GABA-A receptors. Receptor Data for Biological Experiments: a Guide to Drugs Selectivity, Ellis Horwood, London, 1991. - P. 225-229.
16. Андронати С.А., Яворский А.С., Чепелев В.М. Механизм действия анксиолитических, противосудорожных и снотворных средств. - Киев: Наукова думка, 1988. - 256 с.

*Поступила в редакцию 22.10.2006 г.*