

Исследование влияния фабомотизола на поведенческие нарушения у потомства крыс, подвергнутых действию табачного дыма или этанола

Соломина А.С., Шредер Е.Д., Колик Л.Г., Дурнев А.Д.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Резюме. Проведена экспериментальная оценка влияния фабомотизола на нарушения постнатального развития потомства крыс, подвергнутых во время беременности воздействию этанола или табачного дыма. Исследования выполнены на аутбредных беременных крысах, содержащихся в условиях вивария ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Каждая экспериментальная группа включала не менее 10 особей. Этанол (4,3 мл/кг, 40 % об.) вводили перорально с 10-го по 19-й дни беременности; экспозицию табачным дымом от 4 сигарет с фильтром (13 мг смол и 1 мг никотина) проводили на протяжении всей беременности один раз в день. Фабомотизол во всех вариантах экспериментов вводили беременным крысам перорально в дозах 1 и 10 мг/кг. На 5-м дне жизни у потомства оценивали становление безусловных рефлексов и мышечного тонуса. После 60-го дня жизни те же животные были обследованы в тестах «Т-образный лабиринт» и «Экстраполяционное избавление». Проведённые исследования продемонстрировали способность фабомотизола предупреждать или снижать нарушения постнатального развития у крыс, подвергнутых воздействию этанола или табачного дыма в период внутриутробного развития. Полученные результаты указывают на потенциальную возможность использования фабомотизола для профилактики задержки физического и умственного развития.

Ключевые слова: этанол; табачный дым; фабомотизол; постнатальное развитие; крысы

Для цитирования:

Соломина А.С., Шредер Е.Д., Колик Л.Г., Дурнев А.Д. Исследование влияния фабомотизола на поведенческие нарушения у потомства крыс, подвергнутых действию табачного дыма и этанола // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2018. – №2. – С.03–11. DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10008.

Influence of fabomotizole on behavioral disturbances in rat offspring exposed to cigarette smoke or ethanol

Solomina A.S., Shreder E.D., Kolik L.G., Durnev A.D.

FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Resume. Assessment of fabomotizole effects on postnatal development of newborn and adult rat offspring after maternal ethanol or cigarette smoke exposure was performed. The experiments were carried out in outbred pregnant rats housed in the vivarium of FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”. Each group included at least 10 animals. Ethanol (4.3 ml/kg, 40 % vol.) was administered per os from 10 to 19 days of pregnancy; exposure to cigarette smoke from 4 cigarettes with filter (13 mg of tar and 1 mg nicotine) was performed throughout the pregnancy once a day. Fabomotizole (1 and 10 mg/kg, daily) was administered per os in all experiments. The unconditional reflexes formation and muscle strength were evaluated on postnatal day 5. The same animals were examined in the tests «T-shaped maze» and «extrapolation disposal» to assess cognitive functions after postnatal day 60. These studies demonstrated the ability of fabomotizole to prevent or reduce postnatal abnormalities of rats exposed to ethanol or tobacco smoke in utero. The results show the potential opportunity of using fabomotizole for prevention of delay physical development, learning and memory.

Keywords: ethanol; tobacco smoke; fabomotizole; postnatal development; rats

For citations:

Solomina AS, Shreder ED, Kolik LG, Durnev AD. Influence of fabomotizole on behavioral disturbances in rat off-spring exposed to cigarette smoke or ethanol. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2018; 2:03–11. (In Russ). DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10008.

Введение

В современной литературе неоднократно обращалось внимание на медицинскую значимость сочетания лекарств с алкоголем или табаком [1–4]. Особо значимы исследования последствий их комбинированных воздействий на пре- и постнатальное развитие потомства [5, 6]. Во-первых, в связи с тем, что от 11 до 36 % женщин не отказываются от куре-

ния во время беременности [7, 8], а 35 % – продолжают употреблять спиртные напитки [9]. Во-вторых, по причине широкой распространённости самолечения при высокой заболеваемости лиц, злоупотребляющих алкоголем и табакокурением [10, 11].

В большинстве случаев в фокусе исследований оказываются негативные эффекты подобного рода комбинированных воздействий. Однако представляется, что в ряде случаев непреднамеренные ком-

бинации лекарств с алкоголем или табаком могут иметь позитивные эффекты. В спектре фармакологической активности отечественного анксиолитика фабомотизола (афобазола) выявлены антимуtagenные и антитератогенные эффекты [12], что позволяет предполагать его позитивное влияние на развитие потомства, подвергнутого внутриутробному воздействию алкоголя или табачного дыма.

Цель работы

Оценка влияния фабомотизола на физическое развитие и поведение потомства крыс, подвергнутого воздействию этанола или табачного дыма.

Материалы и методы

Исследования проведены на аутбредных беременных крысах, полученных из питомника «Филиал Столбовая» ФГБНУ НЦ биомедицинских технологий. Каждая экспериментальная группа включала не менее 10 особей.

Животных содержали в условиях вивария ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» при свободном доступе к полнорационному комбикорму и профильтрованной водопроводной воде. Основные правила содержания и ухода за животными соответствовали национальному стандарту РФ ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», приказу Минздрава РФ от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и рекомендациям международных нормативов: Директиве 2010/63 EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях от 22 сентября 2010 года, Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123) (Страсбург, 18 марта 1986 года) и Principles on Good Laboratory Practice (OECD, ENV/MC/CUEM (98)17, 1997 и 2011). Все процедуры с животными в исследованиях были рассмотрены и утверждены институтской комиссией по биомедицинской этике на предмет соответствия этическим принципам обращения с животными.

Для получения беременных животных самок крыс во второй половине дня подсаживали к самцам в отдельные клетки по схеме 2 самки – 1 самец. День обнаружения сперматозоидов в вагинальных мазках в ходе микроскопирования при увеличении $\times 10$ принимали за 1-й день беременности.

Этанол (4,3 мл/кг, 40 % об.) вводили перорально с 10-го по 19-й дни беременности [13–15]. Экспозицию табачным дымом от 4 сигарет с фильтром, содержащих 13 мг смол и 1 мг никотина, выполняли

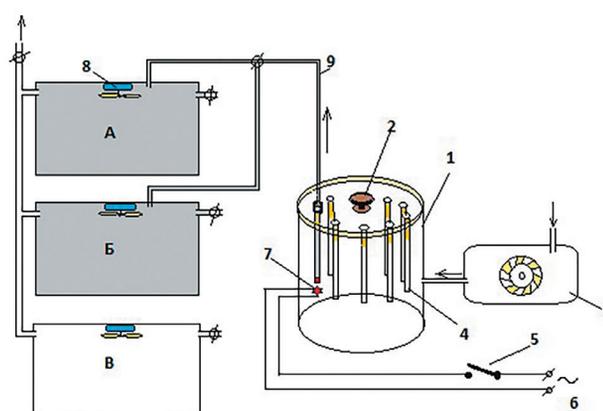


Рис. 1. Схема оригинального устройства для принудительного содержания животных в атмосфере табачного дыма

Условные обозначения: А, Б – камеры для содержания крыс в атмосфере табачного дыма; В – камера для содержания крыс в условиях атмосферного воздуха в отсутствии табачного дыма; 1 – герметичное устройство «револьверного типа» для последовательного использования сигарет; 2 – ручка для перемещения сигареты в исходную позицию для «прикуривания» (7); 3 – компрессор для подачи атмосферного воздуха в устройство и его прокачивания вместе с табачным дымом через зажжённую сигарету в камеры А и Б; 4 – сигарета; 5 – электрический выключатель для процесса «прикуривания» сигареты; 6 – электрическая сеть; 7 – спираль, нагревающаяся под действием электрического тока; 8 – вентиляторы для равномерного распределения атмосферы с табачным дымом или без него; 9 – трубка для поступления дыма в камеры

на протяжении всей беременности один раз в сутки в течение 20 мин в камерах объёмом 72 дм³ при помощи оригинальной установки (рис. 1) [16, 17]. Уровень воздействий обеспечивал отсутствие эмбриональных эффектов.

В качестве фармакологического корректора постнатальных нарушений использовали фабомотизол (2- [2- (морфолино) этилтио] -5-этоксibenзимидазола гидрохлорид) – оригинальный селективный анксиолитик, разработанный в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (Рег. № ЛС-000861 от 03.11.2005). Выбор доз фабомотизола осуществляли в соответствии с данными предыдущих исследований, в частности, по оценке его антимуtagenных и антитератогенных свойств [12]. Фармацевтическую субстанцию исследуемого препарата растворяли в воде дистиллированной для получения раствора определённой концентрации. Во всех вариантах экспериментов фабомотизол вводили беременным крысам перорально в дозах 1 и 10 мг/кг. Его давали ежедневно за 10–15 мин до введения этанола с 10-го по 19-й дни беременности или процедуры принудительного содержания в атмосфере табачного дыма

на протяжении всей беременности.

При изучении постнатального развития потомства крыс, подвергнутых воздействию алкоголя или табачного дыма, были сформированы следующие группы животных: контрольная (1-я группа), модельная (2-я группа) и две группы пренатальной коррекции (3- и 4-я группы). Крысам 2-й группы с 10-го по 19-й дни беременности вводили 40 % об. этанол или с 1-го дня беременности подвергали принудительному содержанию в атмосфере табачного дыма. Животные 3- и 4-й групп перед обработкой этанолом или табачным дымом получали фабомотизол в объёме 0,5 мл / 200 г массы тела в дозах 1 и 10 мг/кг, соответственно. Контрольной группе перорально вводили воду дистиллированную в аналогичные сроки в эквивалентном объёме или содержали в камере с продуванием атмосферного воздуха в отсутствие табачного дыма.

У новорождённого потомства на 5-й день жизни оценивали становление безусловных рефлексов и мышечного тонуса. Наличие рефлекса «переворачивания на плоскости» определяли путём помещения каждого крысёнка на спину на плоской поверхности стола и фиксировали в течение 60 секунд возвращение в положение на четырёх лапах. Рефлекс «избегания края» регистрировали при помещении каждого крысёнка на край стола (при этом передние лапы касались края) и считали формирование рефлекса завершённым при отползании от края в течение 10 секунд. Мышечную силу определяли при помощи установки «Горизонтальная верёвочка», состоящей из каната толщиной 2 мм, натянутого и зафиксированного на штативе из поливинилхлорида. Каждого крысёнка поочередно подвешивали передними лапами на канат, регистрировали время удерживания на «Горизонтальной верёвочке» и фиксировали число крысят, способных удержаться передними лапами более 3 секунд.

В возрасте 60 дней те же животные были обследованы в тестах «Т-образный лабиринт» и «Экстраполяционное избавление».

«Т-образный лабиринт», состоящий из стартовой камеры (непищевая среда) и боковых рукавов лабиринта (пищевая среда), разделённых перегородкой, использовался для изучения условно-рефлекторной деятельности и оценки когнитивных способностей потомства крыс [18–20]. Пищедобывательный навык вырабатывали в течение 5 последовательных дней. Животные совершали по 5 пробежек в день длительностью 5 мин (300 секунд). Началу эксперимента предшествовала пищевая депривация в течение 24 ч. Когнитивная задача состояла в способности крыс в условиях свободного выбора целенаправленно находить пищевое подкрепление (результат обучения), находящееся в кормушке одного из рукавов лабиринта, в пределах фиксированного

времени опыта (скорость достижения цели). Фиксировали время достижения пищевого подкрепления и количество находений пищевого подкрепления.

Тестирование в установке «Экстраполяционное избавление» позволяет определить способность животного искать пути преодоления острой стресс-ситуации и проследить становление когнитивных функций в онтогенезе. Установка состоит из внутреннего цилиндра из прозрачного пластика, вмонтированного во внешнюю ёмкость (бак) с закреплённой на стенке лестницей. Содержимое бака заполняли водой ($t = 21 - 23^{\circ}\text{C}$) так, чтобы цилиндр погружался в воду на 2 см. Крыс помещали в цилиндр и наблюдали за их поведением на протяжении 2 мин, регистрируя латентное время до подныривания под край цилиндра и время до нахождения сетки на краю бака (время плавания) [21, 22].

Регистрация и обработка показателей условно-рефлекторной деятельности и обучения в «Т-образном лабиринте» и когнитивной деятельности в установке «Экстраполяционное избавление» проводилась с помощью программного обеспечения RealTimer (процедурный таймер) (ООО НПК «Открытая Наука», Россия).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась, согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств [23]. Проверку нормальности распределения данных осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилкса. Статистическую оценку по показателям формирования сенсорно-моторных рефлексов и мышечного тонуса крысят контрольных и опытных групп осуществляли с применением расчёта усреднённых значений, абсолютных и относительных частот показателей в модуле «Основные статистики»; достоверность различий оценивали с использованием модуля «Вероятностный калькулятор» и t-критерия Стьюдента.

Для оценки результатов поведенческих исследований, полученных при тестировании в установках «Т-образный лабиринт» и тест «Экстраполяционное избавление», использовали непараметрические методы статистики. Расчёт медианы, нижних и верхних квартилей показателей поведенческого тестирования проводили в модуле «Основные статистики». При определении уровня статистической значимости использовали метод парных сравнений основанный на знаковых рангах Вилкоксона и критерий Манна–Уитни. Различия между группами считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Воздействие этанола или табачного дыма приводило к значимому замедлению формирования сенсорно-двигательных рефлексов и мышечного тонуса у

Таблица 1

Влияние фабомотизола на формирование сенсорно-двигательных рефлексов и становление мышечного тонуса у потомства крыс, подвергнутых пренатальному воздействию этанола

Группа	Число обследованных крысят	Регистрируемые показатели оценки становления рефлексов		Тест «Горизонтальная веревочка»		
		«Избегание края», %	«Переворачивание на плоскости», %	Время удерживания, сек, Mean ± SEM	% крысят, удерживающихся передними лапами	
Самцы	Группа 1	20	100	100 [■]	17,54 ± 6,11	100
	Группа 2	23	86	64	4,86 ± 4,29*	55*
	Группа 3	25	100	100 [■]	15,07 ± 8,60 [■]	100
	Группа 4	22	100	100 [■]	15,82 ± 4,45 [■]	100
Самки	Группа 1	20	100 [■]	100 [■]	16,30 ± 7,73	100
	Группа 2	24	68*	71*	4,79 ± 4,51*	54*
	Группа 3	20	100 [■]	100 [■]	13,47 ± 4,20 [■]	100
	Группа 4	23	100 [■]	100 [■]	15,52 ± 6,10 [■]	100

Примечания: * – Статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой, [■] – по сравнению с эффектом этанола ($p < 0,05$). Группа 1 – контрольная; группа 2 – модель (этанол 40 % об.); группа 3 – модель + фабомотизол в дозе 1 мг/кг; группа 4 – модель + фабомотизол в дозе 10 мг/кг.

Таблица 2

Влияние фабомотизола на формирование сенсорно-двигательных рефлексов и становление мышечного тонуса у потомства крыс, подвергнутых пренатальному воздействию табачного дыма

Группа	Число обследованных крысят	Регистрируемые показатели оценки становления рефлексов		Тест «Горизонтальная веревочка»		
		«Избегание края», %	«Переворачивание на плоскости», %	Время удерживания, сек, Медиана (25–75 %)	% крысят, удерживающихся передними лапами	
Самцы	Группа 1	22	96 [■]	100	3,0 (2,0–5,0) [■]	86 [■]
	Группа 2	9	11*	89	1,0 (0,0–2,0)*	44*
	Группа 3	17	100 [■]	94	4,0 (3,0–6,0) [■]	100 [■]
	Группа 4	19	68*	95	2,0 (1,0–3,0)	90 [■]
Самки	Группа 1	19	100 [■]	100	2,0 (1,0–4,0)	95 [■]
	Группа 2	9	56*	89	1,0 (0,0–3,0)	67*
	Группа 3	28	100 [■]	96	3,0 (2,5–4,5)	96 [■]
	Группа 4	26	85	92	2,0 (1,0–3,0)	93 [■]

Примечания: * – Статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой, [■] – по сравнению с эффектом табачного дыма ($p < 0,05$). Группа 1 – контрольная; группа 2 – модель (табачный дым); группа 3 – модель + фабомотизол в дозе 1 мг/кг; группа 4 – модель + фабомотизол в дозе 10 мг/кг.

потомства на 5-м дне жизни. Все регистрируемые показатели были снижены в 1,5–2 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). У потомства крыс, получавших во время беременности фабомотизол в дозах 1 и 10 мг/кг, регистрируемые параметры становления рефлексов и мышечной силы не отличались от контрольных значений (табл. 1, 2). Выраженных дозовых

зависимостей защитного действия не установлено, но отмечена селективность выраженности эффектов от дозы.

Обследование 60-дневных животных, полученных от крыс после воздействия этанолом, в тесте «Г-образный лабиринт» выявило наличие импульсивных реакций на новизну обстановки,

Таблица 3

Влияние фабомотизола на формирование пищедобывательного навыка у крыс, подвергнутых пренатальному воздействию этанола

Группа	Время достижения пищевого подкрепления, секунды (Медиана (25–75 %))					Число взятий пищевого подкрепления, абсолютное значение (Медиана (25–75 %))				
	1 день	2 день	3 день	4 день	5 день	1 день	2 день	3 день	4 день	5 день
Самки										
Группа 1 n = 10	13,54 (9,88 ч 15,30)	5,78 ¹ (4,25 ч 8,24)	3,68 ¹ (2,21 ч 5,88)	3,58 ¹ (1,72 ч 4,27)	5,45 ¹ (4,56 ч 5,99)	5 (5 ч 5)	5 (5 ч 5)	5 (5 ч 5)	5 (5 ч 5)	5 (5 ч 5)
Группа 2 n = 10	55,14* (33,12 ч 67,83)	15,98* ¹ (10,36 ч 25,75)	6,32* ¹ (4,79 ч 7,30)	4,20 ¹ (3,65 ч 6,31)	4,56 ¹ (3,15 ч 6,61)	4* (3 ч 5)	5 ¹ (5 ч 5)	5 ¹ (5 ч 5)	5 ¹ (5 ч 5)	5 ¹ (5 ч 5)
Группа 3 n = 10	46,32* (30,47 ч 59,49)	16,99* ¹ (11,49 ч 23,66)	5,00 ¹ (4,45 ч 15,59)	5,21 ¹ (4,85 ч 14,59)	2,95* ¹ (2,74 ч 3,26)	5* (3 ч 5)	5 (5 ч 5)	5 (5 ч 5)	5 (5 ч 5)	5 (5 ч 5)
Группа 4 n = 10	20,57* (14,37 ч 22,71)	7,71* ¹ (7,51 ч 15,55)	5,33 ¹ (1,64 ч 6,91)	3,22 ¹ (2,73 ч 3,56)	2,92* ¹ (2,54 ч 3,43)	5* (5 ч 5)	5 (5 ч 5)	5 (5 ч 5)	5 (5 ч 5)	5 (5 ч 5)
Самцы										
Группа 1 n = 10	18,52 (9,79 ч 29,09)	13,06 (8,25 ч 17,98)	3,51 ¹ (2,93 ч 6,33)	2,61 ¹ (2,22 ч 4,26)	4,97 ¹ (3,85 ч 5,50)	5 (5 ч 5)	5 (5 ч 5)	5 (5 ч 5)	5 (5 ч 5)	5 (5 ч 5)
Группа 2 n = 10	78,51* (31,89 ч 93,97)	22,98* ¹ (15,85 ч 33,43)	9,99* ¹ (7,24 ч 15,54)	6,07 ¹ (4,20 ч 10,02)	3,38 ¹ (2,19 ч 4,54)	2* (2 ч 4)	5 ¹ (4 ч 5)			
Группа 3 n = 10	44,27* ¹ (24,58 ч 46,72)	113,08 ¹ (9,60 ч 23,04)	4,63 ¹ (3,36 ч 11,76)	3,37* ¹ (2,51 ч 4,28)	2,18* ¹ (1,69 ч 2,49)	5* (4 ч 5)	5 (5 ч 5)	5 (5 ч 5)	5 (5 ч 5)	5 (5 ч 5)
Группа 4 n = 10	28,33* (14,66 ч 39,90)	9,91* ¹ (6,31 ч 13,04)	4,35* ¹ (3,66 ч 8,53)	2,13* ¹ (1,60 ч 2,97)	1,46* ¹ (1,35 ч 1,84)	5* (5 ч 5)	5 (5 ч 5)	5 (5 ч 5)	5 (5 ч 5)	5 (5 ч 5)

Примечания: * – Статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой; ¹ – по сравнению с результатами, характеризующими эффект этанола; ¹ – по сравнению с 1 днем ($p < 0,05$). Группа 1 – контрольная; группа 2 – модель (этанол 40 % об.); группа 3 – модель + фабомотизол в дозе 1 мг/кг; группа 4 – модель + фабомотизол в дозе 10 мг/кг; n – число животных в группе.

выражающихся хаотичными пробежками по площадке лабиринта, и увеличение времени достижения пищевого подкрепления в 3–4 раза (табл. 3). У пренатально алкоголизированных самок, получавших фабомотизол в дозах 1 и 10 мг/кг в период внутриутробного развития, показатель времени достижения пищевого подкрепления не отличался от контрольных значений на 3-й и 1-й день, соответственно, а у самцов уже на 2-й и 1-й день, соответственно. Характер поведенческих реакций в ответ на незнакомую среду и формирование когнитивной деятельности у животных этих групп не отличались от таковых в контрольной группе.

У 70–80 % животных, внутриутробно подвергнутых воздействию табачным дымом, обнаружена двигательная заторможенность и отказ от обучения по нахождению пищевого подкрепления (табл. 4). Фабомотизол в дозах 1 и 10 мг/кг способствовал адаптации животных в незнакомой обстановке и улучшению когнитивных способностей крыс, что выразалось в снижении времени достижения пи-

щевого подкрепления уже с 1-го дня тестирования независимо от половой принадлежности.

В тесте «Экстраполяционное избавление» количество адекватных решений было, в среднем, в 2 раза, значительно снижено у животных, подвергнутых внутриутробному воздействию этанола или табачного дыма (табл. 5, 6). При использовании фабомотизола в диапазоне доз от 1 до 10 мг/кг наблюдалось увеличение числа крыс, принявших адекватное решение в условиях проведённого теста. Снижение латентного времени подныривания под край цилиндра на фоне введения исследуемого фармакологического корректора в дозах 1 и 10 мг/кг выявлено как у пренатально алкоголизированных крыс обоего пола, так и у экспонированных табачным дымом самок 3-й группы (фабомотизол, 1 мг/кг) и самцов 4-й группы (фабомотизол, 10 мг/кг).

Заключение

Экспериментальные результаты в целом согласуются с многочисленными эпидемиологическими и

Таблица 4

Влияние фабототизола на формирование пищедобывательного навыка у животных, подвергнутых пренатальному воздействию табачного дыма

Группа	Фактор	САМКИ (Медиана (25–75 %))					САМЦЫ (Медиана (25–75 %))				
		Дни	1	2	3	4	5	1	2	3	4
Группа 1 n♂ = 12 n♀ = 10	Время	21,0 ⁵ • (10,1-56,4)	10,6 ¹ • (7,4-18,3)	8,9 ¹ • (5,1-14,0)	5,2 ¹ • (3,3-9,8)	3,9 ¹ • (3,1-6,4)	43,0 ⁵ • (17,7-107,7)	23,5 ¹ • (8,9-63,5)	11,8 ¹ • (6,5-30,9)	11,6 ¹ • (5,3-22,5)	6,3 ¹ • (3,6-11,4)
	Пища	5,0• (5,0-5,0)	5,0• (5,0-5,0)	5,0• (5,0-5,0)	5,0• (5,0-5,0)	5,0• (5,0-5,0)	5,0 ⁵ • (4,0-5,0)	5,0• (4,5-5,0)	5,0• (5,0-5,0)	5,0 ¹ • (5,0-5,0)	5,0 ¹ • (5,0-5,0)
Группа 2 n♂ = 12 n♀ = 10	Время	300,0* (120,9-300,0)	300,0* (300,0-300,0)	300,0* (65,0-300,0)	300,0* (300,0-300,0)	300,0* (33,6-300,0)	300,0* (131,8-300,0)	300,0* (100,5-300,0)	300,0* (42,5-300,0)	300,0* (36,3-300,0)	169,6* (27,9-300,0)
	Пища	0,5* (0,0-3,0)	0,0* (0,0-1,0)	0,0* (0,0-4,0)	0,0* (0,0-2,0)	1,5* (0,0-5,0)	1,5* (0,0-3,0)	0,0* (0,0-5,0)	2,0* (0,0-5,0)	0,0* (0,0-5,0)	2,5* (0,0-5,0)
Группа 3 n♂ = 11 n♀ = 10	Время	9,05*• (4,9-28,7)	7,4 ¹ • (3,5-18,3)	6,5 ¹ • (3,7-10,6)	5,2 ¹ • (2,9-8,6)	5,0 ¹ • (2,8-6,8)	30,3 ⁵ • (14,6-65,4)	16,2 ¹ • (6,1-29,0)	12,8 ¹ • (6,3-25,8)	8,2 ¹ • (4,4-21,5)	6,6 ¹ • (4,1-12,9)
	Пища	5,0• (5,0-5,0)	5,0• (5,0-5,0)	5,0• (5,0-5,0)	5,0• (5,0-5,0)	5,0• (5,0-5,0)	5,0• (4,5-5,0)	5,0• (5,0-5,0)	5,0• (5,0-5,0)	5,0• (5,0-5,0)	5,0• (5,0-5,0)
Группа 4 n♂ = 12 n♀ = 12	Время	24,9 ⁵ • (13,2-61,8)	12,6 ¹ • (5,5-23,9)	8,8 ¹ • (5,4-17,1)	6,8 ¹ • (4,2-16,4)	5,6 ¹ • (3,9-11,6)	56,7 ⁵ • (21,5-114,0)	26,0• (14,0-73,7)	24,8 (8,8-94,9)	21,9 ¹ • (5,8-43,4)	12,2 ¹ • (5,6-28,0)
	Пища	5,0• (4,0-5,0)	5,0• (5,0-5,0)	5,0• (5,0-5,0)	5,0• (5,0-5,0)	5,0• (5,0-5,0)	4,5• (3,5-5,0)	5,0• (3,5-5,0)	5,0 (3,0-5,0)	5,0 (5,0-5,0)	5,0• (4,5-5,0)

Примечания: * – Статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой; • – по сравнению с результатами, характеризующими эффект табачного дыма; ¹ – по сравнению с 1-м днём тестирования; ⁵ – по сравнению с 5-м днём тестирования ($p < 0,05$). Группа 1 – контрольная; группа 2 – модель (табачный дым); группа 3 – модель + фабототизол в дозе 1 мг/кг; группа 4 – модель + фабототизол в дозе 10 мг/кг, n – число животных в группе, ♂ и ♀ – мужская и женская особи

Таблица 5

Влияние фабототизола на способность крыс, подвергнутых пренатальному воздействию этанола, находить адекватное решение в стресс-ситуации в тесте «Экстраполяционное избавление»

Группа	Пол	Количество животных в группе	Медиана (25–75 %)		% крыс, принявших адекватное решение
			Время в стакане (секунды)	Время плавания (секунды)	
Группа 1	Самки	10	8,00• (5,00 ч 12,00)	1,50 (0,00 ч 2,00)	100
	Самцы	10	13,50• (6,00 ч 19,00)	4,50 (2,00 ч 6,00)	100
Группа 2	Самки	10	53,50* (18,00 ч 60,50)	3,00 (1,00 ч 8,00)	70
	Самцы	10	70,50* (17,00 ч 120,00)	1,50 (0,00 ч 3,00)	60
Группа 3	Самки	10	8,50• (7,00 ч 15,00)	2,00 (1,00 ч 7,00)	90
	Самцы	10	6,00*• (3,00 ч 8,00)	2,00 (1,00 ч 3,00)	100
Группа 4	Самки	10	11,50• (7,00 ч 17,00)	4,50* (2,00 ч 6,00)	100
	Самцы	10	9,00• (6,00 ч 15,00)	6,00• (5,00 ч 10,00)	90

Примечания: * – Статистически значимые различия по сравнению с контролем; • – по сравнению с результатами, характеризующими эффект этанола ($p < 0,05$). Группа 1 – контрольная; группа 2 – модель (этанол 40 % об.); группа 3 – модель + фабототизол в дозе 1 мг/кг; группа 4 – модель + фабототизол в дозе 10 мг/кг.

Таблица 6

Влияние фаботизола на способность крыс, подвергнутых пренатальному воздействию табачного дыма, находить адекватное решение в стресс ситуации в тесте «Экстраполяционное избавление»

Группа	Пол	Количество животных в группе	Медиана (25–75 %)		% крыс, принявших адекватное решение
			Время в стакане (секунды)	Время плавания (секунды)	
Группа 1	Самки	12	8,5 [•] (4,5-12,0)	12,5 (10,0-15,0)	100
	Самцы	10	8,5 [•] (6,0-17,0)	14,0 (9,0-24,0)	100 [•]
Группа 2	Самки	12	23,0 [*] (15,0-83,5)	22,0 (6,5-26,5)	70
	Самцы	10	69,5 [*] (14,0-120,0)	5,5 (0,0-20,0)	50 [*]
Группа 3	Самки	11	14,0 [•] (5,0-21,0)	16,0 (9,0-25,0)	100
	Самцы	10	16,0 (8,0-37,0)	21,5 (11,0-40,0)	100 [•]
Группа 4	Самки	12	44,5 [*] (12,0-50,5)	32,0 (10,5-53,0)	90
	Самцы	12	12,0 [•] (8,5-24,5)	20,0 (10,0-28,5)	90

Примечания: * – Статистически значимые различия по сравнению с контролем; • – по сравнению с результатами, характеризующими эффект табачного дыма ($p < 0,05$). Группа 1 – контрольная; группа 2 – модель (табачный дым); группа 3 – модель + фаботизол в дозе 1 мг/кг; группа 4 – модель + фаботизол в дозе 10 мг/кг.

клиническими наблюдениями, указывающими на негативные влияния курения или потребления алкоголя во время беременности на последующее физическое развитие потомства и его адаптационные, интеллектуальные и когнитивные способности.

Выявленные протекторные эффекты фаботизола, по всей видимости, обуславливаются цитопротекторными, нейропротекторными и антиоксидантными свойствами, которые были подробно описаны ранее и реализуются через взаимодействие с сигма-1, МТ1 и МТ3 рецепторами [24]. Они проявляются при применении фаботизола в дозах 1

и 10 мг/кг, что совпадает с диапазоном дозировок, в которых лекарственный препарат проявляет анксиолитическую активность в эксперименте и не сильно отличаются от максимальных дозировок (70 мг/сут.), рекомендованных в клинике [24, 25].

Таким образом, фаботизол (афобазол) перспективен для дальнейшего исследования в качестве средства, предупреждающего задержки физического и умственного развития потомства, повергнутого воздействию негативных внешних факторов в период внутриутробного развития.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Соломина Анна Сергеевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: solomina@academpharm.ru

ORCID ID: 0000-0001-7048-4993

SPIN-код: 7475-9613

с. н. с., к. б. н., ФГБНУ «НИИ фармакологии имени

В.В. Закусова», Москва

Solomina Anna

Corresponding author

e-mail: solomina@academpharm.ru

ORCID ID: 0000-0001-7048-4993

SPIN code: 7475-9613

Senior Research Officer, Candidate of Biological Sciences, FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Шредер Екатерина Дмитриевна

SPIN-код: 2028-4258

н. с., к. б. н., ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Коллик Лариса Геннадьевна

ORCID ID: 0000-0002-9847-8058

SPIN-код: 9126-6922

д. б. н., профессор РАН, зав. лабораторией фармакологической регуляции состояний зависимости, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Дурнев Андрей Дмитриевич

ORCID ID: 0000-0003-0218-8580

SPIN-код: 8426-0380

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. лабораторией лекарственной токсикологии, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Shreder Ekaterina

SPIN code: 2028-4258

Research Officer, Candidate of Biological Sciences, FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Kolik Larissa

ORCID ID: 0000-0002-9847-8058

SPIN code: 9126-6922

Doctor of Biological Sciences, Professor of RAS, head of the laboratory of pharmacological regulation of dependence States, FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Durnev Andrei

ORCID ID: 0000-0003-0218-8580

SPIN code: 8426-0380

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member, RAS, head of the laboratory of drug toxicology, FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Литература / References

1. Дурнев А.Д. Пищеллекарственные взаимодействия: генотоксикологические аспекты // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2016. – №2. – С.4–9. [Durnev A.D. Fooddrug interactions: genotoxicological aspects. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2016. 2:4–9. (In Russ).]
2. Лемина Е.Ю., Чурюканов В.В. Лекарственные средства и курение табака: проблемы взаимодействия // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2018. – Т.81. – №1. – С.40–43. [Lemina EYu, Churyukanov VV. Drugs and Tobacco Smoking: Interaction Problems. *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*. 2018;81(1):40–43. (In Russ).]
3. *Этиловый алкоголь: (Фармакокинетика, взаимодействие с лекарствами, гепатотоксичность)* / Н.П. Скакун, А.С. Саратиков, А.Н. Олейник, А.И. Венгеровский. Томск: Изд-во Том. ун-та; 1985. [Ethyl alcohol: (Farmakokinetika vzaimodeistvie s lekarstvami gepatotoksichnost). NP. Skakun, AS. Saratikov, AN. Oleinik, AI. Vengerovskii. Tomsk: Izd-vo Tom un-ta; 1985. (In Russ).]
4. Li H, Shi Q. Drugs and Diseases Interacting with Cigarette Smoking in US Prescription Drug Labelling. *Clin Pharma-cokinet*. 2015; 54(5):493–501. DOI: 10.1007/s40262-015-0246-6
5. Hall BJ, Cauley M, Burke DA et al. Cognitive and Behavioral Impairments Evoked by Low-Level Exposure to Tobacco Smoke Components: Comparison with Nicotine Alone. *Toxicol Sci*. 2016;151(2):236–44. DOI: 10.1093/toxsci/kfw042
6. Rouzer SK, Cole JM, Johnson JM et al. Moderate Maternal Alcohol Exposure on Gestational Day 12 Impacts Anxiety-Like Behavior in Offspring. *Front Behav Neurosci*. 2017;11:183. DOI: 10.3389/fnbeh.2017.00183
7. Доклад ВОЗ «Расширение возможностей женщин – борьба с маркетингом табачной продукции в Европейском регионе ВОЗ» [Электронный ресурс]. Европейское региональное бюро ВОЗ, Копенгаген; 2010. [Empower women – Combating tobacco industry marketing in the WHO European Region [Internet]. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen; 2010. (In Russ).] Доступно по: <http://whodoc.mednet.ru/ru/osnovnyie-publikaczii/borba-s-tabakom/1942.html>. Ссылка активна на 27.09.2018.
8. Доклад ВОЗ о глобальной табачной эпидемии [Электронный ресурс]. ВОЗ Женева; 2009. [WHO Tobacco Free Initiative Noncommunicable Diseases and Mental Health [Internet]. WHO Geneva;

2009. (In Russ).] Доступно по: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44229/9789244563915_rus.pdf?sequence=7 Ссылка активна на 27.09.2018.

9. Kristjanson AF, Wilsnack SC, Zvartau E, et al. Alcohol use in pregnant and nonpregnant Russian women. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;31(2):299–307.

10. Зимица Л.А., Боева А.В. Характеристика некоторых факторов, влияющих на здоровье молодежи // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2016. – № 1-3. – С.347–351. [Zimina LA, Bueva AV. Some factor's impact on the youth health. *International journal of applied and fundamental research*. 2016;1-3:347–351. (In Russ).] URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=8508> (дата обращения: 28.09.2018).

11. Оконенко Л.Б., Антропова Г.А., Егорова Е.С., и др. Безрецептурный отпуск и самолечение // *Вестник РУДН, серия Медицина*. – 2009. – №4. – С.42–46. [Okonenko LB, Antropova GA, Egorova ES., et al. Over-the-counter drugs and self-medication. *Vestnik RUDN, seriya Medicina*. 2009;4:42–46. (In Russ).]

12. Дурнев А.Д., Жанатаев А.К., Шредер О.В., и др. Антимутатогенные и антитератогенные свойства афобазола // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2009. – Т.72. – №1. – С.46–51. [Durnev AD, Zhanataev AK, Shreder OV, et al. Antimutagenic and antiteratogenic properties of afobazole. *Ekspierimetal'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2009;72(1):46–51. (In Russ).] DOI: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2009-72-1-46-51>

13. Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Легонькова С.В. *Фетальный алкогольный синдром: методические рекомендации*. СПб.: Петербургская Государственная Педиатрическая Медицинская Академия; 2006. [Pal'chik AB, Fedorova LA, Legon'kova SV. *Fetal'nyj alkohol'nyj sindrom: metodicheskie rekomendacii*. Saint-Petersburg: Peterburgskaya Gosudarstvennaya Peditricheskaya Medicinskaya Akademiya; 2006. (In Russ).]

14. Kietzman HW, Everson JL, Sulik KK, et al. The teratogenic effects of prenatal ethanol exposure are exacerbated by Sonic Hedgehog or GLI2 haploinsufficiency in the mouse. *PLoS One*. 2014 Feb 19;9(2):e89448. DOI: 10.1371/journal.pone.0089448

15. May PA, Tabachnick BG, Gossage JP, et al. Maternal factors predicting cognitive and behavioral characteristics of children with fetal alcohol spectrum disorders. *J Dev Behav Pediatr*. 2013 Jun;34(5):314–25. DOI: 10.1097/DBP.0b013e3182905587

16. Nelson E, Jodscheit K, Guo Y. Maternal passive smoking

during pregnancy and fetal developmental toxicity. Part1: gross morphological effects. *Hum Exp Toxicol.* 1999 Apr;18(4):252–256. DOI: 10.1191/096032799678840002

17. Nelson E, Goubet-Wiemers C, Guo Y, et al. Maternal passive smoking during pregnancy and foetal developmental toxicity. Part 2: histological changes. *Hum Exp Toxicol.* 1999 Apr;18(4):257–64. DOI: 10.1191/096032799678840011

18. Moustgaard A, Hau J. Induction of habits in rats by a forced-choice procedure in T-maze and the effect of pretest free exploration. *Behav Processes.* 2009;82(1):104–107. DOI: 10.1016/j.beproc.2009.04.011

19. Oliveira L, Graeff FG, Pereira SR, et al. Correlations among central serotonergic parameters and age-related emotional and cognitive changes assessed through the elevated T-maze and the Morris water maze. *Age (Dordr).* 2010;32(2):187–96. DOI: 10.1007/s11357-009-9123-2

20. Wenk GL. Assessment of spatial memory using the T maze. *Curr Protoc Neurosci.* 2001 May;Chapter 8:Unit 8.5B. DOI: 10.1002/0471142301.ns0805bs04

21. *Сравнительная психология и зоопсихология* / ред. Г.В. Калыгина. СПб.: Питер, 2004. [*Sravnitel'naya psihologiya i zoopsihologiya* / Ed by GV Kalyagina. Saint-Petersburg: Piter; 2004 (In Russ).]

22. Савченко Н.М. *Нормализация адаптивной реакции избавления у крыс веществами с ноотропной активностью* /

Н.М. Савченко, Р.У. Островская, Ю.В. Буров // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. – 1988. – № 8. – С.170–172. [Savchenko NM. *Normalizaciya adaptivnoj reakcii izbavleniya u krys veshchestvami s nootropnoj aktivnost'yu* / NM Savchenko, RU Ostrovskaya, YuV Burov. *Byull. ehksperim. biol. i mediciny.* 1988;8:170–172. (In Russ).]

23. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. В двух частях. –М.: Гриф и К, 2012. Ч.1. [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennyh sredstv. V dvuh chastyah. Moscow: Grif i K, 2012. Chast' 1. (In Russ).]

24. Середенин С.Б., Воронин М.В. Нейрорецепторные механизмы действия афобазола // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2009. – Т.72. – №1. – С.3–11. [Seredenin SB, Voronin MV. Neuroreceptor mechanisms involved in the action of afobazole. *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology.* 2009;72(1):3–11. (In Russ).]. DOI: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2009-72-1-3-11>

25. Разумная Ф.Г., Камилов Ф.Х., Капулер О.М. и др. К фармакологии афобазола // *Фундаментальные исследования.* – 2014. – №7 (ч. 4). – С.848–855. [Razumnaja FG, Kamilov FH, Kapuler OM, et al. To pharmacology of afobazole. *Fundamental research.* 2014;7(4):848–855. (In Russ).]. URL: <http://fundamentalresearch.ru/ru/article/view?id=34994> (дата обращения: 28.09.2018).