

УДК 616.89-008.1:615.86

А. Л. Дроздов, Е. М. Демченко, А. Эйяд, О. П. Неруш

Днепропетровская государственная медицинская академия

ВЛИЯНИЕ ПСИХОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА СПОНТАННУЮ ПОВЕДЕНЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ БЕЛЫХ КРЫС

Установлено, что использование нейролептиков в условиях экспериментального психоза сопровождалось более выраженным, чем у интактных животных, понижением подвижности, опытнического поведения, эмоциональности. В отличие от этого, действие атипичного нейролептика сульпирида характеризовалось угнетением тревожности при повышении подвижности. Ноотропные препараты приводили к усилению подвижности и эмоциональной активности. Установлены фармакологические эффекты нейролептиков, антидепрессантов и ноотропных препаратов, которые могут применяться в клинической практике для оптимизации лечения больных с психическими расстройствами, в частности шизофренией.

О. Л. Дроздов, О. М. Демченко, А. Ейяд, О. П. Неруш

Дніпропетровська державна медична академія

ВПЛИВ ПСИХОТРОПНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА СПОНТАННУ ПОВЕДІНКОВУ АКТИВНІСТЬ БІЛИХ ЩУРІВ

Установлено, що використання нейролептиків в умовах експериментального психозу супроводжувалось більше вираженням, ніж у інтактних тварин, зниженням рухливості, дослідницької поведінки, емоційності. На відміну від цього, дія атипичного нейролептика сульпіриду характеризувалась пригніченням тривожності при підвищенні рухливості. Ноотропні препарати викликали посилення рухової та емоційної активності. Встановлено фармакологічні ефекти нейролептиків, антидепресантів і ноотропних препаратів, які можуть застосовуватись у клінічній практиці для оптимізації лікування хворих із психічними розладами, зокрема шизофренією.

A. L. Drozdov, E. M. Demchenko, A. Ejyad, O. P. Nerush

Dnipropetrovsk State Medical Academy

INFLUENCE OF PSYCHOTROPIC DRUGS ON SPONTANEOUS BEHAVIORAL ACTIVITY OF ALBINO RATS

Data obtained showed that using of neuroleptics in conditions of experimental psychosis was accompanied by the decreasing of mobility, investigative behavior and emotionality in experimental animals more than in intact ones. As opposed to that, the action of atypical antipsychotic drug – sulphiride was characterized by the anxiety decreasing but the mobility increasing. The nootropic agents resulted in increasing of motor and emotional activity. The established pharmacological effects of neuroleptics, antidepressants and nootropic agents may use in clinical practice for treatment optimization of the patients with mental disability including schizophrenia.

Введение

Оптимизация фармакотерапевтического лечения больных с психопатологическими расстройствами чаще всего достигается путем назначения различных психо-

тропных препаратов [4]. К числу наиболее мощных лекарственных средств (ЛС), используемых для лечения психозов, относятся нейролептики [9; 13]. Общеизвестно, что основным фармакологическим эффектом нейролептиков является антипсихотическое действие [9; 13]. Эти изменения связываются с воздействием нейролептиков на различные субпопуляции дофаминовых рецепторов [2]. В последнее время при лечении некоторых форм шизофрении, деменций и псевдодементных состояний в качестве препаратов с антипсихотическим действием используют антидепрессанты. Данные ЛС могут также, как и нейролептики, влиять на когнитивные реакции в процессе формирования психотического состояния. Такой эффект рассматривается как результат непосредственного воздействия препаратов на дофаминовые и серотониновые рецепторы.

Одной из сравнительно поздно появившихся групп психотропных ЛС являются ноотропные препараты, которые избирательно стимулируют познавательную деятельность и мнестические процессы [10]. Среди ксенобиотиков с данным типом биологической активности наиболее широко в клинической практике используются пирацетам и его аналоги, а сам пирацетам играет роль эталонного (для данной группы) препарата [10]. Одной из перспективных групп ноотропных ЛС являются вещества пептидной природы, например, производные вазопрессина [7]. Известно, что данные препараты улучшают процессы обучения и памяти, когнитивные способности, увеличивают сохранность энграмм долговременной памяти при использовании условных эмоционально-отрицательных подкрепляющих стимулов у животных [3; 7].

В экспериментальной практике выраженность антипсихотического эффекта ЛС оценивается по степени блокирования поведенческих расстройств, вызванных использованием дофаминергических средств различного типа действия [5]. В связи с этим, цель наших исследований – оценить особенности поведенческой активности интактных животных при действии психотропных препаратов (нейролептиков, антидепрессантов и ноотропных средств) для коррекции экспериментального сиднокарбового психоза, представленного нами в виде альтернативной модели «психотического эквивалента».

Материал и методы исследований

Изменения показателей поведения крыс определяли в установке «открытое поле» размером 100 × 100 см, разбитой на 16 квадратов и 9 отверстий – «норок» [1]. Животное помещали в центр поля и наблюдали за ним 3 минуты. Подсчитывали количество пересеченных горизонтальных квадратов (горизонтальная подвижность), стоек на задних лапках (вертикальная подвижность), число обследованных «норок» (исследовательская активность), продолжительность груминга и количество болюсов дефекаций (эмоциональность).

Эксперименты проводились на белых крысах линии Wistar массой 210–230 г. Экспериментальный психоз создавали путем внутрижелудочного введения сиднокарба в дозе 5 мг/кг 2 раза в день в течение 14 дней. Статистическую обработку результатов проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента [6].

Для изучения фармакологической активности психотропных средств использовали следующие препараты: аминазин – 5 мг/кг, галоперидол, дроперидол – по 0,25 мг/кг, сульпирид – 100 мг/кг, мелипрамин и амитриптилин – по 2,5 мг/кг, пирацетам – 500 мг/кг, аргинин-вазопрессин (АВП) – 1 мкг/кг, 2-глицин-дезглицинамид-аргинин-вазопрессин (2Г-ДГА-АВП) – 20 мкг/кг. Исследуемые лекарственные средства (аминазин, галоперидол, дроперидол, мелипрамин, амитриптилин, пирацетам, АВП и 2Г-ДГА-АВП) вводили внутривентрикулярно, а сульпирид – внутривентрикулярно через 15–20 минут после последнего применения сиднокарба. Животным контрольной группы

вводили изотонический раствор хлористого натрия (1 мл/кг массы). Регистрируемые поведенческие показатели определяли через 30–40 минут после применения ЛС.

Результаты и их обсуждение

Все используемые в наблюдении группы нейротропных средств (нейролептики, антидепрессанты, ноотропные вещества) и отдельные препараты вызывали у интактных животных сходные изменения изучаемых показателей поведения. Эти сдвиги характеризовались уменьшением горизонтальной и вертикальной двигательной активности, количества болюсов дефекаций и, в меньшей степени, продолжительности грумминга и числа обследованных норок.

Сопоставление эффектов, наблюдавшихся на фоне предварительного введения животным нейротропных средств (табл. 1), показало, что они выражены в разной степени. Применение аминазина приводило к резкому угнетению горизонтальной (на 77,5 %) и вертикальной (на 88,0 %) двигательной активности, не оказывая существенного воздействия на другие исследуемые показатели. Введение галоперидола существенно уменьшало горизонтальную двигательную активность и количество болюсов дефекаций, на 61,0 и 97,3 % соответственно. Инъекции дроперидола вызывали существенное угнетение горизонтальной (на 82,7 %) и вертикальной (на 94,4 %) двигательной активности, исчезновение болюсов дефекации и грумминга. Таким образом, дроперидол проявлял наиболее выраженное угнетающее воздействие на показатели поведения белых крыс.

Таблица 1

Влияние нейротропных средств на показатели поведения ($M \pm m$) интактных животных

Серии исследований	Горизонтальная двигательная активность	Вертикальная двигательная активность	Продолжительность грумминга, с	Количество болюсов дефекаций	Количество обследованных норок
Контроль	22,14 ± 1,85	4,17 ± 0,47	7,50 ± 1,53	2,71 ± 0,36	1,98 ± 0,31
Аминазин	5,00* ± 2,03	0,50* ± 0,25	6,83 ± 3,58	1,83 ± 0,96	2,17 ± 1,30
Галоперидол	13,50* ± 3,16	3,50 ± 1,10	11,17 ± 4,18	0,17* ± 0,15	2,33 ± 0,84
Дроперидол	3,83* ± 1,64	0,33* ± 0,19	0*	0*	1,33 ± 0,56
Сульпирид	4,33* ± 0,84	0,83* ± 0,50	7,83 ± 3,15	0*	0,67* ± 0,19
Мелипрамин	18,00 ± 3,70	5,33 ± 1,10	3,67 ± 1,77	0*	2,50 ± 0,66
Амитриптилин	4,33* ± 0,84	1,33* ± 0,19	6,33 ± 3,66	0*	1,83

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Атипичный нейролептик сульпирид также существенно изменял поведение интактных животных в тесте «открытое поле». Введение данного фармакопрепарата сопровождалось уменьшением количества пересеченных квадратов (на 80,5 %), подъемов на задние лапы (на 66,2 %), обследованных ложных норок (на 66,2 %), а также отсутствием болюсов дефекаций, что свидетельствует об уменьшении тревожности крыс [8; 11; 14].

Несколько иные эффекты наблюдались на фоне применения изучаемых антидепрессантов (табл. 2). После применения мелипрамина отмечалось только существенное снижение числа болюсов дефекаций, тогда как использование amitриптилина приводило также к снижению числа пересеченных квадратов (на 80,5 %; $p < 0,05$) и «вертикальных стоек» (на 68,1 %; $p < 0,05$) у животных.

Сходные изменения наблюдались на фоне использования веществ, стимулирующих процессы памяти (табл. 2). Пирацетам приводил к уменьшению горизонтальной (на 53,3 %; $p < 0,05$) и вертикальной (на 56,1 %; $p < 0,05$) двигательной активности, а также снижению количества болюсов дефекаций. В то же время этот фармакопрепарат

проявлял тенденцию к увеличению (на 26,3 %) числа обследованных норок. Предварительное введение аргинин-вазопрессина вызывало угнетение всех компонентов поведенческой активности. Однако порог статистической значимости был превышен по показателям количества обследованных «норок» (на 65,2 %), грумминга и болюсов дефекаций. Меньшее воздействие на показатели поведения оказывал близкий аналог антидиуретического гормона 2Г-ДГА-АВП, который существенно уменьшал лишь эмоциональность животных.

Таблица 2

Влияние веществ с ноотропной активностью на поведение интактных крыс ($M \pm m$)

Серии исследований	Горизонтальная двигательная активность	Вертикальная двигательная активность	Продолжительность грумминга, с	Количество болюсов дефекаций	Количество обследованных норок
Контроль	22,14 ± 1,85	4,17 ± 0,47	7,50 ± 1,53	2,71 ± 0,36	1,98 ± 0,31
Пирацетам	10,33* ± 2,89	1,83* ± 0,64	6,33 ± 4,93	0*	2,50 ± 1,02
АВП	12,33 ± 4,49	2,17 ± 0,96	0*	0*	0,67* ± 0,30
2Г-ДГА-АВП	16,33 ± 4,33	3,33 ± 1,05	11,66 ± 6,77	0*	4,33 ± 1,50

Примечание: см. табл. 1.

Таким образом, характерными чертами влияния всех исследуемых препаратов у интактных животных являлось уменьшение подвижности, подавление реакции тревоги и эмоционального напряжения, а также исследовательской активности (за исключением аргинин-вазопрессина и его аналога 2Г-ДГА-АВП).

Использование изучаемых нейротропных средств на фоне экспериментального «психотического эквивалента» изменяло характер влияния данных препаратов на спонтанную поведенческую активность крыс (табл. 3).

Таблица 3

Влияние нейротропных средств на поведение животных в условиях сформированного экспериментального психоза ($M \pm m$)

Серии исследований	Горизонтальная двигательная активность	Вертикальная двигательная активность	Продолжительность грумминга, с	Количество болюсов дефекаций	Количество обследованных норок
Контроль	18,25 ± 1,32	1,93 ± 0,31	1,91 ± 1,35	2,96 ± 0,27	2,55 ± 0,26
Экспериментальный психоз	84,55* ± 8,17	3,33 ± 0,67	8,76 ± 3,34	1,58* ± 0,26	4,55 ± 1,48
Аминазин	20,14** ± 0,89	0***	4,43* ± 1,52	0***	1,57 ± 1,01
Галоперидол	16,47** ± 5,16	0***	5,12* ± 1,67	0,5*** ± 0,25	1,60 ± 0,74
Дроперидол	14,63** ± 4,64	0,63** ± 0,58	6,00 ± 2,97	1,00 ± 0,81	1,50 ± 0,79
Сульпирид	96,43* ± 15,33	2,57 ± 1,34	6,57 ± 3,26	0***	1,43 ± 0,85
Мелипрамин	127,66* ± 23,55	5,75 ± 2,72	33,75 ± 18,53	0***	10,38 ± 4,83
Амитриптилин	38,88*** ± 7,63	0,63** ± 0,58	3,88* ± 2,21	1,0* ± 0,59	2,86 ± 1,13

Примечание: см. табл. 1.

Введение аминазина приводило к достоверному уменьшению (на 76,2 %) горизонтальной двигательной активности животных по сравнению с группой «экспериментальный психоз». При сравнении с исходными величинами сдвиги данного показателя имели некоторую (на 10,4 %) тенденцию к увеличению. Этот изучаемый типичный нейрорептик существенно, по сравнению с исходным фоном, снижал (на 62,8 %) продолжительность грумминга, а также подавлял дефекацию и вертикальную двигательную активность у крыс. Это, вероятно, может свидетельствовать о том, что аминазин в наших условиях проявляет способность подавлять исследовательскую активность и

тревожность животных. Галоперидол и дроперидол оказывали сходное с аминазином воздействие на показатели поведения крыс. Аминазин и галоперидол резко тормозили эмоциональный компонент поведения. Еще одной особенностью эффектов дроперидола в условиях сформированного психотического эквивалента является то, что, в отличие от галоперидола, он не уменьшает длительность грумминга и количество болюсов дефекации. Возможно, подобные изменения, наблюдающиеся в условиях психопатологии, объясняют тот факт, что данный нейролептик находит преимущественное применение в анестезиологической практике [12; 15]. Отличием между ними являлось несколько более выраженное угнетение ГДА в условиях применения нейролептиков бутирофенонового ряда.

Существенно отличалось поведение крыс со сформированным экспериментальным психозом на фоне предварительного введения атипичного нейролептика сульпирида. В этих условиях достоверное увеличение подвижности крыс по сравнению с исходным фоном достигало 428,4 %, что несколько превышало значение показателя, установленного после завершающего введения сиднокарба. Вместе с тем, данный нейролептик подавлял дефекацию у крыс, что, очевидно, отражает снижение тревожности. Остальные регистрируемые параметры спонтанной поведенческой активности крыс под влиянием сульпирида существенно не изменялись.

Различное воздействие на изучаемые показатели поведения оказывало введение антидепрессантов мелипрамина и амитриптилина. Мелипрамин, в данных условиях наблюдения, вызывал резкое увеличение числа пересеченных квадратов, которое практически в 6 раз превосходило исходные показатели. Тенденцию к увеличению имели вертикальная двигательная активность, продолжительность грумминга и количество обследованных ложных норок. Вместе с тем, данный препарат подавлял дефекацию у крыс. Таким образом, действие этого антидепрессанта в условиях экспериментального психоза проявлялось в увеличении всех показателей поведения животных, связанных с двигательной активностью, при одновременном угнетении тревожности. Другие сдвиги установлены после использования амитриптилина, который существенно уменьшал горизонтальную (на 54,0 %) и вертикальную (на 81,1 %) двигательную активность крыс по сравнению с группой «экспериментальный психоз», хотя первый параметр существенно превышал исходные величины (на 113,0 %). Продолжительность грумминга и количество болюсов дефекаций также существенно снижались по сравнению с исходным фоном.

Принципиальное отличие воздействия на поведение животных в условиях смоделированных психопатологических расстройств выявили ноотропные препараты (табл. 4). Использование пирацетама приводило к резкому увеличению горизонтальной двигательной активности, которая в 7,9 раза превосходила исходные показатели. Аналогичные сдвиги наблюдались при исследовании количества стоек – ВДА увеличивалась в 4,3 раза ($p < 0,05$). Длительность грумминга в этих условиях наблюдений статистически значимо увеличивалась как по сравнению с исходными (на 168,7 %), так и с показателями (на 265,3 %), установленными в условиях сформированного экспериментального психоза. Применение данного ноотропного средства практически полностью подавляло как процессы дефекации у крыс, так и обследование «ложных» норок.

Аргинин-вазопрессин, подобно пирацетаму, стимулировал горизонтальную и вертикальную подвижность животных по сравнению с исходным фоном, а также прекращал выделение болюсов дефекаций. Однако, в отличие от родоначальника группы ноотропных средств, введение данного ЛС сопровождалось уменьшением (на 83,2 %)

продолжительности грумминга и увеличением в 2,5 раза количества заглядываний в норки, по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$).

Таблица 4

Влияние ноотропных средств на поведение животных в условиях сформированного экспериментального психоза ($M \pm m$)

Серии исследований	Горизонтальная двигательная активность	Вертикальная двигательная активность	Продолжительность грумминга, с	Количество болюсов дефекаций	Количество обследованных норок
Контроль	18,25 ± 1,32	1,93 ± 0,31	11,91 ± 1,35	2,96 ± 0,27	2,55 ± 0,26
Экспериментальный психоз	84,55* ± 8,17	3,33 ± 0,67	8,76 ± 3,34	1,58* ± 0,26	4,55 ± 1,48
Пирацетам	163,00* ± 39,01	8,33* ± 3,01	32,00*** ± 6,74	0,33*** ± 0,14	0***
АВП	139,00* ± 36,15	9,33* ± 3,11	2,00* ± 0,82	0,33*** ± 0,14	6,67* ± 1,53
2Г-ДГА-АВП	97,75* ± 23,41	5,25 ± 2,27	4,00* ± 1,73	0,25*** ± 0,11	0***

Примечание: см. табл. 1.

Близкий аналог АВП-2Г-ДГА-АВП сохранил подвижность крыс на уровне показателей группы «экспериментальный психоз». Использование данного пептида приводило к уменьшению длительности грумминга (на 66,4 % по сравнению с исходной величиной), а также к подавлению как норкового рефлекса, так и процессов дефекации у крыс.

Таким образом, ноотропные препараты в условиях экспериментального психоза еще в большей степени, чем у интактных особей, усиливают горизонтальную и вертикальную двигательную активность, ослабляя при этом эмоциональность животных, по разному влияют на продолжительность грумминга и исследовательскую деятельность животных.

Выводы

Использование нейрорептиков (аминазина и галоперидола) в условиях экспериментального психоза мозга не только сохраняет, но и увеличивает выраженность специфической активности, что проявляется в подавлении подвижности, агрессивности, исследовательского поведения и тревожности крыс. В отличие от этого, действие сульпирида характеризовалось снижением эмоциональности при увеличении подвижности и агрессивности крыс. Ноотропные препараты (в первую очередь пирацетам) приводили к увеличению как подвижности, так и тревожности у белых крыс.

Библиографические ссылки

1. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон. – М. : Высшая школа, 1991. – 342 с.
2. Громов Л. А. Функциональная роль нейроспецифического белка S-100 в процессах памяти / Л. А. Громов, Л. П. Сыроватская // Журн. высшей нервн. деятельности им. И. П. Павлова. – 1991. – Т. 41, № 1. – С. 60–65.
3. Коваль Г. В. Ноотропные средства. – Волгоград : Нижн.-Волж. кн. изд-во, 1990. – 368 с.
4. Козловский В. Л. Экспериментальное изучение действия цитолопрама, оланзапина и их комбинации в тестах, отражающих «антипсихотическую», «антидепрессивную» и «анксиолитическую» активность / В. Л. Козловский, О. Г. Кенунен, А. В. Храброва // Эксперим. и клинич. фармакол. и токсикол. – 2008. – Т. 71, № 3. – С. 6–10.
5. Кудрин В. С. Влияние амитриптилина, флуоксетина и тиопентина на соединения моноаминов и их метаболизм в структурах мозга крыс / В. С. Кудрин, В. М. Мосин, П. М. Клодт // Эксперим. и клинич. фармакол. и токсикол. – 2010. – Т. 73, № 3. – С. 7–10.
6. Лакин Г. В. Биометрия. – М. : Высшая школа, 1990. – 352 с.

7. **Молодавкин Г. М.** Вещество с широким спектром действия для лечения комплексных нервно-психических расстройств / Г. М. Молодавкин, Ж. Алдармаа // Эксперим. и клинич. фармакол. и токсикол. – 2010. – Т. 73, № 3. – С. 11–14.
8. **Нейрометаболическая** фармакотерапия / Под ред. Е. М. Бурцева, О. А. Громова. – М. : Лань, 2000. – 224 с.
9. **Островская Р. У.** Ослабление дефицита предстимульного торможения дипептиновым аналогом нейротензина / Р. У. Островская, Н. А. Крупина, Т. А. Гудашева // Эксперим. и клинич. фармакол. и токсикол. – 2009. – Т. 72, № 5. – С. 3–7.
10. **Фирстова Ю. Ю.** Влияние ноотропных препаратов на уровень BDNF в гиппокампе и коре мозга мышей с различной эффективностью исследовательского поведения / Ю. Ю. Фирстова, О. В. Долотов, Е. А. Кондрахин // Эксперим. и клинич. фармакол. и токсикол. – 2009. – Т. 72, № 3. – С. 3–6.
11. **Ярош А. К.** Современные ноотропные средства и особенности их клинической фармакологии // Клінічна фармакологія. – 2002. – № 12. – С. 7–18.
12. **Angel I.** Glucostatic regulation of (+) - [³H] amphetamine binding in the hypothalamus: Correlation with Na⁺-K⁺-ATPase activity / I. Angel, R. L. Hauger // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 101, N 32. – P. 1230–1233.
13. **Berardeli A.** Behavioral and EEG effects induced by amphetamine like in rats / A. Berardeli, L. Caposaccia // Pharmacol. Res. Commun. – 2001. – Vol. 15. – P. 1011–1012.
14. **Flood J. F.** The pharmacology of post-trial memory in septum / J. F. Flood, S. A. Farr, K. Neru // Europ. J. of Pharmacology. – 1998. – Vol. 350, N 1. – P. 31–38.
15. **Kalpana M.** Effects of amphetamine analogs on neurotensin concentrations in rat brain / M. Kalpana, A. Anita, M. Johnson // Pharmacol. – 2003. – Vol. 151, N 8. – P. 201–205.

Надійшла до редколегії 02.04.2011