

Pogorila I. V., Tregub T. V. Дослідження впливу похідного пептидамідобензофенону на поведінку кіндлінгових тварин = Research of behavior of kindling animals under conditions of derivative peptideaminobenzophenones. Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(9):726-738. ISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.35719>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2015%3B5%289%29%3A726-738>
<https://pbn.nauka.gov.pl/works/685040>
Formerly Journal of Health Sciences. ISSN 1429-9623 / 2300-665X. Archives 2011–2014
<http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/issue/archive>

Deklaracja.

Specyfika i zawartość merytoryczna czasopisma nie ulega zmianie.

Zgodnie z informacją MNiSW z dnia 2 czerwca 2014 r., że w roku 2014 nie będzie przeprowadzana ocena czasopism naukowych; czasopismo o zmienionym tytule otrzymuje tyle samo punktów co na wykazie czasopism naukowych z dnia 31 grudnia 2014 r.

The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education of Poland parametric evaluation. Part B item 1089. (31.12.2014).

© The Author (s) 2015;

This article is published with open access at License Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland and Radom University in Radom, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 02.08.2015. Revised 05.09.2015. Accepted: 29.09.2015.

УДК 616.853-092.9:599.323.4]-085.213

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПОХІДНОГО ПЕПТИДАМІДОБЕНЗОФЕНОНУ НА ПОВЕДІНКУ КІНДЛІНГОВИХ ТВАРИН

RESEARCH OF BEHAVIOR OF KINDLING ANIMALS UNDER CONDITIONS OF DERIVATIVE PEPTIDEAMINO BENZOPHENONES

I. V. Pogorila, T. V. Tregub
I. V. Pogorila, T. V. Tregub

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна
Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Summary

In corazol-induced kindling animals (30,0 mg/kg, i.p. 21 injections) it was revealed reduction of the variability of swimming behavior, worsening of avoidance behavior from swimming-pool, increasing of aggression. Derivative of peptideamidobenzophenones (PABPh) at 0,15 mg/kg induced the increasing of the variability of swimming behavior upto 50,0 %, in the same time the drug of comparing diazepam (0,05 mg/kg) – only on 20,5 %. After administration of derivative of PABPh (0,15 mg/kg) one can saw the reduction of avoidance threshold of the kindling rats in 3 times, while under the action of diazepam (0,05 mg/kg) – on 19,1 %. Derivative of PABPh in the dosages of 0,15 and 1,5 mg/kg increased the fighting threshold by 70,0 % and in 2,28 times fold correspondently, diazepam (0,05 mg/kg) increased the threshold of fighting's in pairs of kindled rats by 40,0 %, comparatively to untreated animals. Significant derivative of PABPh induced effects maintained during 2,5 h, while effects of diazepam disappeared in 1,5 h from the moment of drugs administration.

Key words: derivative of peptideamidobenzophenones, diazepam, corazol kindling, swimming, aggressive behaviors.

Резюме

В умовах кіндлінгу, індукованого застосуванням коразолу (30,0 мг/кг, 21 ін'єкція), знижувалася варіабельність плавання, утруднялося уникнення тварин з басейну, зростала їх агресивність. Похідне пептидамідобензофенону (ПАБФ) дозою 15 мг/кг підвищувало варіабельність плавання кіндлінгових щурів до 50,0 %, тоді як

препарат порівняння діазепам (0,05 мг/кг) – тільки на 20,5 %. При введенні похідного ПАБФ (0,15 мг/кг) знижувався поріг уникнення з басейну кіндлінгових щурів у 3,0 рази, а під впливом діазепаму (0,05 мг/кг) – на 19,1 %. Похідне ПАБФ дозами 0,15 і 1,5 мг/кг збільшувало поріг розвитку бійок в парах кіндлінгових щурів відповідно на 70,0 % і в 2,3 рази, а діазепам (0,05 мг/кг) – на 40,0 % порівняно з групою кіндлінгових щурів без лікування. Виразна дія похідного ПАБФ на поведінку тварин спостерігалася і через 2,5 год з моменту його введення, тоді як ефекти діазепаму відзначалися тільки протягом 1,5 год.

Ключові слова: похідне пептидамідобензофенону, діазепам, коразоловий кіндлінг, плавальна, агресивна поведінка.

Резюме

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРОИЗВОДНОГО ПЕПТИДАМИДОБЕНЗОФЕНОНА НА ПОВЕДЕНИЕ КИНДЛИНГОВЫХ ЖИВОТНЫХ. В условиях киндлинга, индуцированного применением коразола (30,0 мг/кг, 21 инъекция), снижается вариабельность плавания, затрудняется избегание животных из бассейна, возрастает их агрессивность. Производное пептидамидобензофенона (ПАБФ) в дозе 0,15 мг/кг повышало вариабельность плавания киндлинговых крыс до 50,0 %, в то время как препарат сравнения диазепам (0,05 мг/кг) – только на 20,5 %. При введении производного ПАБФ (0,15 мг/кг) снижался порог избегания из бассейна киндлинговых крыс в 3,0 раза, а под влиянием диазепам (0,05 мг/кг) – на 19,1 %. Производное ПАБФ в дозах 0,15 и 1,5 мг/кг увеличивало порог развития драк в парах киндлинговых крыс соответственно на 70,0 % и в 2,3 раза, а диазепам (0,05 мг/кг) – на 40,0 % в сравнении с группой киндлинговых крыс без лечения. Выраженное действие производного ПАБФ на поведение животных наблюдалось и через 2,5 ч с момента его введения, в то время как эффекты диазепам отмечались только на протяжении 1,5 ч.

Ключевые слова: производное пептидамидобензофенона, диазепам, коразоловый киндлинг, плавательное, агрессивное поведение.

Сучасні умови життя людини обумовлюють збільшення психоемоційного напруження, призводять до емоційного стресу та психосоматичних захворювань. Під впливом науково-технічного прогресу людство стає більш чуттєвим, вразливим і як наслідок - наркоманія, алкоголізм, психози, самогубства, соматичні захворювання. Стратегічним напрямком розвитку охорони здоров'я в усьому світі є спрямування всіх галузей медицини на потреби пацієнта.

Емоційне перенапруження сприяє зростанню психопатологічних порушень так званого невротичного рівня. Такі розлади відносяться до числа найменш специфічних проявів психічної дезадаптації. В розвинутих країнах світу кількість людей з невротичними розладами складає близько 100 на 1 тис. населення. Таким чином, якщо на початку XX століття психіатрія була головним чином «психіатрією психозів», то в наш час «межові стани» та алкоголізм - найбільш поширені захворювання. Кількість

хворих, які знаходяться на обліку (за винятком хворих на алкоголізм, психози, наркоманію, токсикоманію), складає 2254 на 100 тис. населення. Епілепсія в тому числі не є виключенням. В умовах економічної кризи пострадянських держав спостерігається погіршення психічного здоров'я населення у тому числі й в Україні. На цьому фоні наголошуються тенденції до зростання показників захворюваності на хвороби з судомною активністю та епілепсію [1].

При вивченні можливих механізмів нейротропних ефектів нової біологічно активної речовини (БАР) – похідного пептидамідобензофенону (ПАБФ) важливим є з'ясування його впливу на поведінкові реакції експериментальних тварин. Так, тест плавання дозволяє ідентифікувати у щурів активно- і пасивно-адаптивні форми плавальної поведінки. При цьому останні відображають здатність тварин генерувати програми поведінки, детерміновані станом нейромедіаторних механізмів стріатума [1, 2]. Тому даний тест дозволяє провести аналіз можливих нейромедіаторних механізмів нейротропних препаратів [3]. Зокрема, на даній моделі поведінки були детально досліджені механізми інтеріктальних проявів фармакологічного кіндлінгу [2]. У свою чергу, формування агресивної поведінки, яка має місце і при різних формах кіндлінгу, пов'язано з підвищенням активності дофаквергічної системи головного мозку [2, 3].

Метою даного дослідження було порівняльне дослідження впливу похідного ПАБФ і класичного антиконвульсанту, типового транквілізатора діазепаму на характер плавання кіндлінгових щурів і виразність порогу розвитку агресивних реакцій.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проводилися згідно біоетичних вимог в умовах хронічного експерименту на 150 статевозрілих щурах лінії Вістар масою від 180 до 220 г розведення віварію Одеського національного медичного університету, які знаходились за звичайних умов утримання та годування та вільним доступом до води та їжі. З метою приручення щурів перед початком експерименту тримали в руках по 2-3 хв протягом 5 днів, що полегшувало подальші дослідження з тваринами.

Кіндлінг у щурів формували за допомогою методики [2] шляхом щоденних внутрішньоочеревинних (в/очер) введень коразолу в підпороговій дозі (25,0-30,0 мг/кг) протягом 21 доби. В дослідженні використовували тих щурів, які протягом останніх 3-х ін'єкцій конвульсанту демонстрували генералізовані судомні реакції. Щурам групи контролю здійснювали в/очер введення аналогічного об'єму фізіологічного розчину натрію хлориду.

Вивчення плавальної поведінки проведено за методом M.C. Vrijmoed-de Vries, A.R. Cools [1]. Басейн для дослідження плавальної поведінки був скляним циліндром заввишки 45 см, діаметром 30 см, наповнений на 2/3 водою при температурі 37 °С. Метод полягав в нагляді характеру плавання тварин протягом 6 хв після їх приміщення в басейн. Після закінчення плавального тесту визначали здібність щурів до перемикання на активно-адаптивну поведінку, для чого визначали інтенсивність зовнішнього роздратування, що індукує у тварини цілеспрямований завершений руховий акт. З цією метою в басейн з водою опускали вірвовку діаметром 1 см, фіксовану на Г-образному кронштейні заввишки 65 см. Ступінь контакту з мотузком, необхідний для уникнення тварини з води, виражали в балах. Щур здійснює вихід з води після: 1) того, як відмітив вірвовку (візуальний контакт) – 0 балів; 2) контакту з вірвовкою кінчиком морди – 1 бал; 3) контакту з вірвовкою кінчиком морди і передніми лапами – 2 бали; 4) контакту з вірвовкою кінчиком морди і всіма кінцівками – 3 бали; 5) при контакті з вірвовкою мордою, передніми і задніми кінцівками щур не здійснює вихід з води – 4 бали.

Агресивність тварин вивчали у щурів, які знаходились у циліндровій коробці (25x45x30 см) із струмопровідною підлогою [4]. Пари тварин поміщали в таку коробку, через 10-15 с пропускали електричний струм, початкова сила якого складала 0,2 мА. Силу струму плавно збільшували до появи чіткої агресивної поведінки (бійки). Відбирали пари тварин, у яких бійки виникали при значенні струму не більше 0,3 мА. Повторне тестування проводили не менше ніж через 2 год з моменту першого удару струмом.

Похідне ПАБФ (2-N-карбобензилгліцил-гліциламід-5-бромбензофенон) вводили однократно в/очер відпрацьованими раніше дозами 0,15 і 1,5 мг/кг; препарат порівняння діазепам («Гедон Ріхтер», Угорщина) – в тому же режимі дозами 0,05 і 0,5 мг/кг. Щурам контрольної групи, яким застосовували фізіологічний розчин натрію хлориду протягом 3-х тижнів формування кіндлінгу, в/очер вводили в еквівалентному об'ємі розчинник похідного ПАБФ «Твін-80».

Результати досліджень обробляли статистично із застосуванням методу ANOVA і тесту Newmann-Keuls, прийнятого у медико-біологічних дослідженнях.

Результати досліджень і обговорення. Після приміщення в басейн з водою у 60,0 % щурів групи контролю показник варіабельності плавальної поведінки був позитивним. Спостерігалось, як правило, 3-4 елементи плавання, не пов'язаних із зовнішніми стимулами: плавання уздовж стінки в контакт і без контакту з нею, а також

тривалі пірнання і зависання (рис. 1). У 2/3 щурів з розвинутим кіндлінг-синдромом після їх занурення у басейн спостерігалось не більш 2-х пасивно-адаптивних елементів плавальної поведінки ($P < 0,05$). Це, як правило, було «топання» води біля стінки басейну, а також плавання по колу у контакті із стінкою басейну.

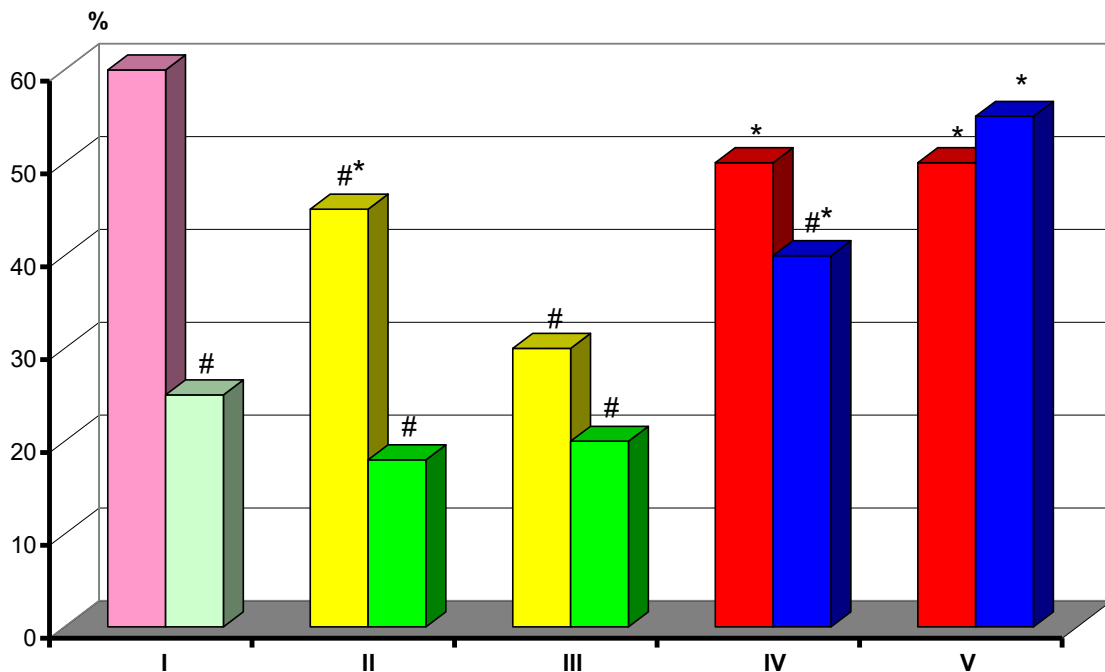


Рис. 1. Варіабельність плавальної поведінки кіндлінгових щурів в тесті М.С. Vrijmoed de Vries, A.R. Cools (1986) в умовах застосування похідного ПАБФ і діазепаму

По осі абсцис: I – контрольні (1-й стовпчик) і неліковані кіндлінгові (2-й стовпчик) щури; II – через 30 хв після введення діазепаму дозами 0,05 (1-й стовпчик) і 0,5 (2-й стовпчик) мг/кг; III – через 1 год після II; IV – через 30 хв з моменту застосування похідного ПАБФ дозами 0,15 (1-й стовпчик) і 1,5 мг/кг (2-й стовпчик); V – через 2 год після IV.

По осі ординат: % щурів, що демонструють 3 і більш елемента пасивно-адаптивних форм поведінки по відношенню до відповідної групи, прийнятої за 100 %.

У рис. 1-3: # – $P < 0,05$ порівняно з контролем;

* – $P < 0,05$ порівняно з нелікованими кіндлінговими тваринами (ANOVA+Newman-Keuls тест).

Через 30 хв після введення похідного ПАБФ (0,15 мг/кг) половина кіндлінгових тварин (6 із 12) демонструвала 3 і більш елементи пасивно-адаптивного

плавання (рис. 1). Причому у 2 щурів спостерігалось 4 патерна плавання, що було достовірно більше, ніж у нелікованих кіндлінгових щурів і практично не відрізнялося від відповідного показника у групі контролю. Через 30 хв з моменту застосування похідного ПАБФ (1,5 мг/кг) 4 із 10 кіндлінгових тварин (40,0 %) демонстрували 3 пасивно-адаптивні плавальні елементи, що було достовірно більше, ніж у кіндлінгових тварин без лікування і менше ніж відповідний показник у контрольній групі. Тестування варіабельності плавання через 2,5 год після введення нової БАР в обох дозах показало, що більш ніж половина кіндлінгових щурів демонструвала 2 і більш пасивно-адаптивних елементів плавання, що практично не відрізнялося від групи контролю (рис. 1).

Через 30 хв після введення референс-препарату діазепаму дозою 0,05 мг/кг у 5 із 11 щурів відмічалось 3-4 плавальних пасивно-адаптивних елементів, що було достовірно більше (на 20,5 %) порівняно з відповідним показником кіндлінгових щурів без застосування препарату (рис. 1). Проте досліджуваний показник був і достовірно меншим (на 14,5 %), ніж в групі контролю. Через 30 хв після введення діазепаму дозою 0,5 мг/кг у 2 з 12 кіндлінгових щурів спостерігалось 3 плавальних пасивно-адаптивних елементів (16,7 %), що було на 43,3 % менше, ніж у контрольних щурів ($P < 0,05$) і на 8,3 % менше, ніж у нелікованих кіндлінгових тварин ($P > 0,05$). Дослідження плавання у щурів через 1,5 год з моменту введення діазепаму показало, що у щурів із застосуванням препарату дозою 0,05 мг/кг у 3 із 13 кіндлінгових щурів спостерігалось 3-4 елементи пасивно-адаптивної плавальної поведінки. Це було на 36,9 % ($P < 0,05$) менше, ніж у контрольних тварин, і практично не відрізнялося від відповідного показника нелікованих кіндлінгових щурів. В цей же період часу 2 з 10 щурів із застосуванням діазепаму в більшій дозі (0,5 мг/кг) демонструвало 3 елементи пасивно-адаптивного плавання, що також було менше ніж в групі контролю на 40,0 %, ($P < 0,05$) і достовірно не відрізнялося від відповідного показника кіндлінгових щурів без лікування (рис. 1).

Уникнення щурів з басейну в групі тварин із розвинутим кіндлінгом склало $2,1 \pm 0,3$ балу, що було достовірно (в 4,2 рази) більше, ніж у групі контролю (рис. 2).

У кіндлінгових щурів через 30 хв з моменту застосування ПАБФ дозою 0,15 мг/кг поріг уникнення склав $0,7 \pm 0,1$ балу, практично не відрізняючись від відповідного показника контрольних щурів ($P > 0,05$). При цьому досліджуваний показник був в 3 рази меншим, ніж у кіндлінгових щурів без введення БАР ($P < 0,05$) (рис. 2). У 2 тварин із 10 для уникнення достатнім був візуальний контакт з мотузкою.

В умовах застосування похідного ПАБФ дозою 1,5 мг/кг в ці ж строки поріг уникнення склав $1,1 \pm 0,2$ балу. Даний показник перевищував такий у групі контролю в 2,2 рази ($P < 0,05$) і при цьому був на 47,6 % меншим, ніж в групі нелікованих кіндлінгових тварин ($P < 0,05$). Через 2,5 год з моменту застосування нового БАР (0,15 і 1,5 мг/кг) пороги уникнення з басейну склали відповідно $1,0 \pm 0,2$ (в 2,1 рази) та $1,3 \pm 0,3$ (в 1,6 рази) балу, що було достовірно менше, ніж в групі кіндлінгових тварин без лікування. Обидва показники достовірно (в 2,0 і в 2,6 раз відповідно) перевищували аналогічний показник, зареєстрований у групі контролю ($P < 0,05$).

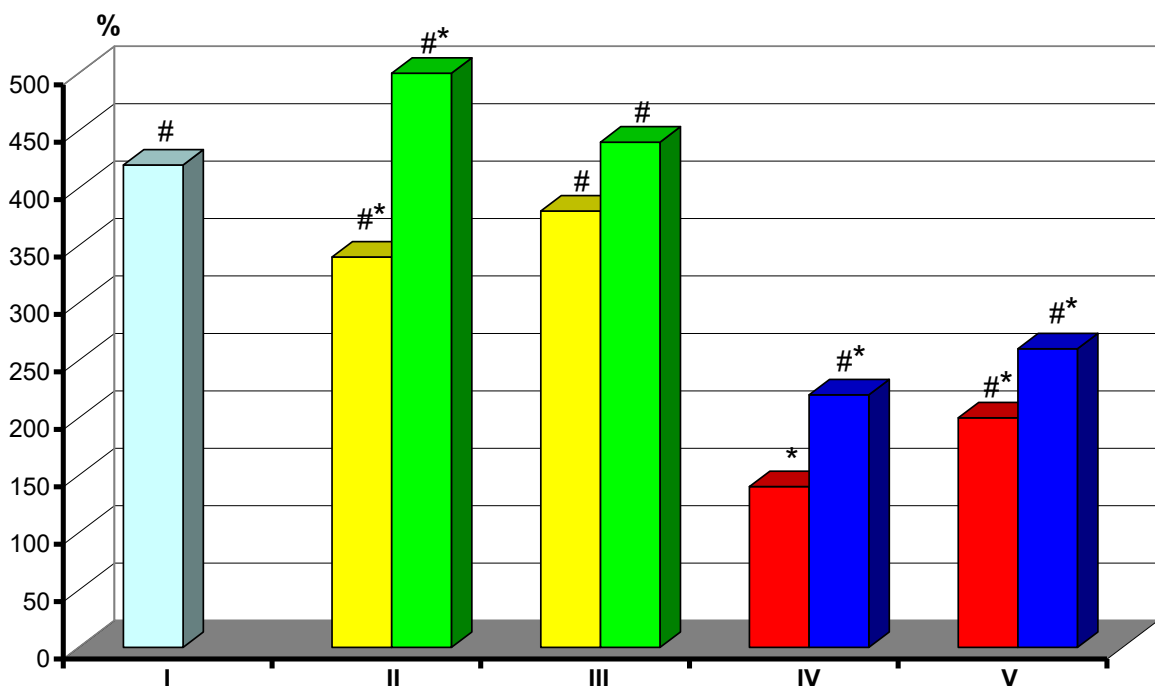


Рис. 2. Показники уникнення щурів з басейну в тесті М.С. Vrijmoed de Vries, A.R. Cools (1986) в умовах застосування похідного ПАБФ і діазепаму

По осі абсцис: I – неліковані кіндлінгові щури; II – через 30 хв після введення діазепаму дозами 0,05 (1-й стовпчик) і 0,5 мг/кг (2-й стовпчик); III – через 1,0 год після II; IV – через 30 хв після ведення похідного ПАБФ дозами 0,15 (1-й стовпчик) і 1,5 мг/кг (2-й стовпчик); V – через 2 год після IV.

По осі ординат: поріг уникнення (у %) по відношенню до групи контролю (100 %).

Через 30 хв після застосування препарату порівняння діазепаму (0,05 мг/кг) поріг уникнення склав $1,7 \pm 0,2$ балу, що було достовірно більше, ніж у контрольних щурів (у 3,4 рази) і при цьому менше, ніж у нелікованих кіндлінгових тварин на 19,1 %

($P < 0,05$) (рис. 2). В ці ж строки з моменту введення діазепаму дозою 0,5 мг/кг поріг уникнення був в 5,0 разів більшим, ніж у групі контролю ($P < 0,05$) і при цьому на 19,0 % більшим, ніж у кіндлінгових щурів без лікування ($P < 0,05$). Для уникнення щурів в цих умовах потрібен щільний контакт з мотузкою всіма чотирма лапами і/або мордою тварини. Через 1,5 год після застосування діазепаму дозами 0,05 і 0,5 мг/кг поріг уникнення у щурів відповідно склав $1,9 \pm 0,3$ та $2,2 \pm 0,3$ балу, що не відрізнялося від відповідних показників у групі нелікованих кіндлінгових тварин ($P > 0,05$).

Задачею наступної частини досліджень було вивчення порогу розвитку агресивних реакцій в тесті електродної підлоги. Поріг розвитку бійок в парах групи контролю склав $1,8 \pm 0,2$ мА, а в групі кіндлінгових щурів без лікування – $1,0 \pm 0,2$ мА ($P < 0,05$) (рис. 3).

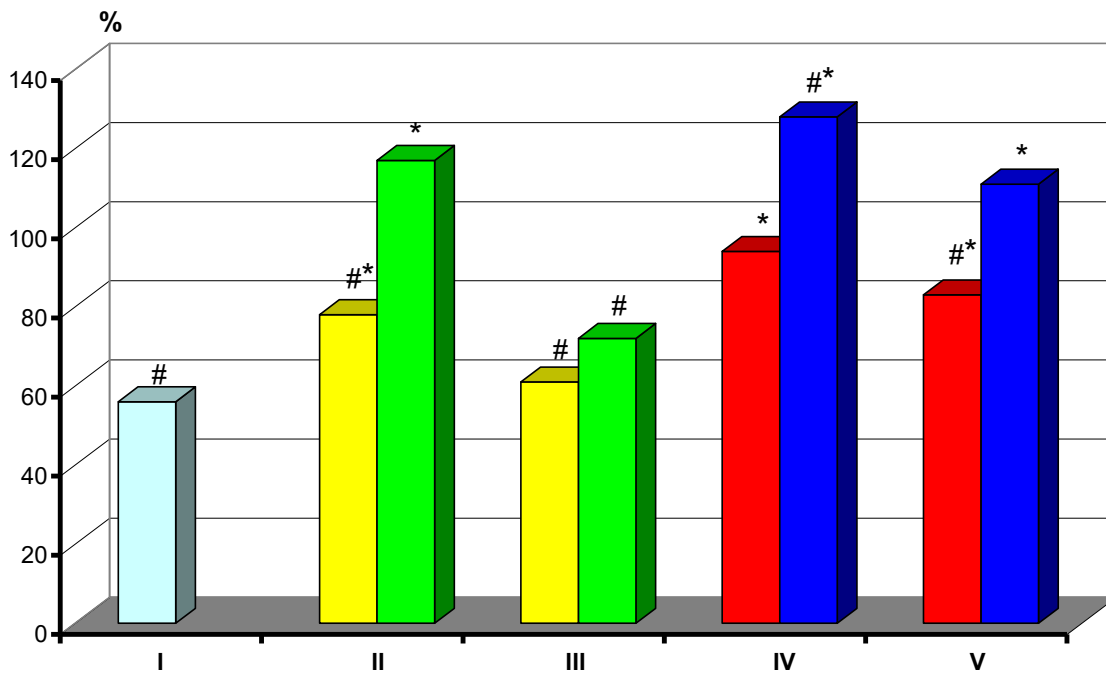


Рис. 3. Поріг розвитку агресивних реакцій кіндлінгових щурів без і на фоні введення похідного ПАБФ і діазепаму

По осі абсцис: те ж, що на рис. 2.

По осі ординат: мА – у % по відношенню до порогової величини розвитку бійок в групі контролю (100 %).

Через 30 хв з моменту застосування похідного ПАБФ дозою 0,15 мг/кг поріг розвитку бійок в парах кіндлінгових щурів склав $1,7 \pm 0,2$ мА, що істотно не відрізнялося

від відповідного показника контрольних щурів ($P > 0,05$) і при цьому на 70,0 % ($P < 0,05$) було вищим, ніж у нелікованих кіндлінгових тварин. За умов застосування нової БАР дозою 1,5 мг/кг поріг розвитку бійок був на 27,8 % вище за таке у контрольних щурів ($P < 0,05$) і в 2,3 рази більшим, ніж у кіндлінгових щурів без лікування. Через 2,5 год з моменту застосування даної сполуки дозами 0,15 і 1,5 мг/кг поріг розвитку бійок в парах кіндлінгових тварин був у 1,5 і 2,0 рази відповідно більшим, ніж у нелікованих щурів з кіндлінг-синдромом ($P < 0,05$). При цьому поріг агресивних реакцій у тварин із застосуванням похідного ПАБФ дозою 0,15 мг/кг був на 16,7 % меншим ніж у щурів групи контролю ($P < 0,05$) (рис. 3).

Через 30 хв з моменту введення діазепаму (0,05 мг/кг) поріг розвитку бійок в парах кіндлінгових щурів зростав на 40,0 % порівняно з таким у групі нелікованих кіндлінгових тварин ($P < 0,05$) (рис. 3). При цьому досліджуваний показник залишався достовірно меншим (на 22,2 %), ніж у групі контролю ($P < 0,05$). Під впливом діазепаму дозою 0,5 мг/кг поріг розвитку бійок склав $2,1 \pm 0,3$ мА і достовірно перевищував (в 2,1 рази) аналогічний показник у групі кіндлінгових тварин без лікування. Визначення порогів агресивних реакцій у щурів через 1,5 год з моменту введення діазепаму дозами 0,05 і 0,5 мг/кг показало, що даний показник склав відповідно $1,1 \pm 0,2$ і $1,3 \pm 0,2$ мА і не відрізнявся від величини порогу бійок у нелікованих кіндлінгових щурів ($P > 0,05$), залишаючись достовірно меншим, ніж у контрольних тварин (відповідно на 38,9 і 27,8 %).

Модель хронічної епілептичної активності – фармакологічний кіндлінг, характеризується стійкими і виразними змінами поведінкових реакцій тварин [2, 4, 5]. Згідно даним [2], в умовах сформованого кіндлінгу у тварин виявляється зниження числа пасивно-адаптивних плавальних елементів, що пояснюється внутрішньостріарним компенсаторним інтеріктальним підвищенням ГАМК-ергічного контролю і збільшенням холінергічних нейронів. В той же час, внутрішньостріарне застосування антагоністів ГАМК_B-рецепторів, а також дофаміну супроводжується зростанням числа пасивно-адаптивних плавальних програм у кіндлінгових тварин, зниженням порогу їх уникнення з басейну [2]. Слід зазначити, що якщо зростання числа пасивно-адаптивних плавальних реакцій пов'язано з активацією дофамінергічної медіації в стріатумі, то агресивна поведінка, навпаки, має в своїй основі активацію дофамінергічних регуляторних механізмів. Пояснити подібні суперечності можливо на основі міжцентральних трансинаптичних впливів, що складаються і реалізуються за участю компонента гіперчутливості дофамінових рецепторів [3, 4]. Отримані

результати досліджень на кіндлінгових щурах узгоджуються з приведеними уявленнями, а також і з даними про формування патологічно посиленого синдрому агресивно-оборонної поведінки у кіндлінгових тварин.

При цьому важливими є дані відносно того, що препарати бензодіазепінової структури здатні викликати зниження тонусу дофамінергічної системи головного мозку [6, 7]. Мабуть, що встановлені ефекти пригнічення числа пасивно-адаптивної поведінки при застосуванні діазепаму в найбільшій з досліджуваних доз якраз і пов'язано з реалізацією його антидофамінергічної дії.

Важливим механізмом формування кіндлінг-синдрому, індукованого застосуванням коразолу, є зниження функціональної активності бензодіазепінових рецепторів (БДР). Тому спостережувані відмінності у дії похідного ПАБФ і діазепаму на поведінку тварин можуть полягати у різній мірі зв'язування і механізмах взаємодії з цими структурами. Діазепам та його активні метаболіти є прямими агоністами ГАМК_A-бензодіазепінового рецепторного комплексу [8]. Саме похідне ПАБФ не має комплементарності до БДР, проте ця речовина є пролікамі, в процесі біотрансформації якого утворюються активні метаболіти, у тому числі і бензодіазепінової структури [9]. Це перш за все обумовлює м'який, але тривалий ефект похідного ПАБФ. Необхідно наголосити і на тому факті, що, не дивлячись на різний фармакокінетичний профіль даної речовини і іншого транквілізатора гідазепаму (біодоступність, розподіл, шляхи біотрансформації) [9, 10], в процесі їх метаболізму утворюється один і той же активний метаболіт 1,4-бензодіазепінової структури: 7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бензодіазепін-2-он. Гідазепам є «денним» анксиолітиком з активуючим і антидепресивним компонентом, який має протисудомну дію. За класифікацією Т. О. Вороніної, С. Б. Середеніна [8], він відноситься до часткових агоністів БДР, речовин з різною тропністю до суб'єдиниць БДР і ГАМК_A-рецептора. Проте фармакологічна дія гідазепаму реалізується, перш за все, за рахунок його активних метаболітів. Зокрема, встановлено, що протисудомна дія метаболітів набагато вища, ніж початкової речовини [10]. Крім того, тропність гідазепаму до БДР значно менша ніж у його метаболітів. Так, спорідненість вищезгаданого (основного) метаболіту цього препарату до БДР на 3 порядки вища, ніж його самого [9]. Таким чином, не виключена аналогія у взаємодії з цими біологічними структурами організму гідазепаму і похідного ПАБФ, що, кінець кінцем, може обумовлювати відмітні особливості впливу останнього і класичного транквілізатора діазепаму на поведінку тварин.

Висновки:

1. Вивчення плавальної поведінки тварин показало, що через 30 хв після введення похідного ПАБФ в дозах 0,15 і 1,5 мг/кг показник варіабельності плавання кіндлінгових щурів збільшувався відповідно до 50,0 і 40,0 % (при 60 % у контролі). Референс-препарат діазепам через 30 хв після введення дозою 0,05 мг/кг підвищував варіабельність плавання кіндлінгових щурів на 20,5 %, а дозою 0,5 мг/кг недостовірно її знижував (на 8,3 %).

2. Похідне ПАБФ через 30 хв після введення дозою 0,15 мг/кг знижувало поріг уникнення з басейну кіндлінгових щурів до $0,7 \pm 0,1$ балу (в 3 рази), а дозою 1,5 мг/кг – до $1,1 \pm 0,2$ балу, що було на 47,6 % менше ніж у кіндлінгових щурів без лікування. В той же часовий проміжок під впливом діазепаму дозою 0,05 мг/кг даний показник знижувався на 19,1 %, а при введенні дозою 0,5 мг/кг зростав на 19,0 % порівняно з кіндлінговими щурами без лікування.

3. У тесті електродної підлоги через 30 хв після введення похідне ПАБФ в обох дозах збільшувало поріг розвитку бійок в парах кіндлінгових щурів відповідно на 70,0 % і в 2,3 рази порівняно з нелікованими кіндлінговими тваринами. В той же час діазепам дозою 0,05 мг/кг збільшував поріг розвитку агресивних реакцій на 40,0 %, а дозою 0,5 мг/кг – в 2,1 рази порівняно з таким у кіндлінгових щурів без лікування.

4. У всіх тестах поведінкових реакцій ефекти препарату порівняння діазепаму визначалися через 0,5 год з моменту його застосування і практично відсутні через 1,5 год, тоді як активність похідного ПАБФ зберігалася і через 2,5 год після його введення.

Перелік літератури

1. Vrijmoed-de Vries M. C. Differential effects of striatal injections of dopaminergic, cholinergic and GABAergic drugs upon swimming behavior of rats / M. C. Vrijmoed-de Vries, A. R. Cools // *Brain Res.*- 1986.- Vol. 364, N. 1.- P. 77-90.

2. Шандра А. А. Роль черной субстанции в противосудорожных и антиагрессивных эффектах диазепама при фармакологическом киндлинге / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. М. Мазарати, Р. Ф. Макулькин // *Нейрофизиология.*- 1990.- Т. 22, № 4.- С. 482- 485.

3. Adachi K. Dopaminergic and cholinergic stimulation of the ventrolateral striatum elicit rat jaw movements that are funnelled via distinct efferents / K. Adachi, M. Hasegawa, S. Fujita et al. // *Brain Res.*- 2002.- Vol. 442, N. 1-2.- P. 81-92.

4. Годлевский Л. С. Моделирование и механизмы подавления экспериментального эпилептического синдрома / Годлевский Л. С., Коболев Е. В., Мустяца В.Ф., Дроздова Г.А.- Одесса : Книжная фабрика, 2010.- 352 с.
5. Базян А. С. Свойства бензодиазепиновых рецепторов мозжечка крыс после острых судорог и развития коразолового киндинга / Базян А. С., Глебов Р. Н., Карпова М. Н. и соавт. // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.- 1998.- N. 1.- С. 135-142.
6. Zhu Z. Design and discovery of 1,3-benzodiazepines as novel dopamine antagonists / Z. Zhu, Z.Y. Sun, Y. Ye et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett.- 2009.- Vol. 19.- P. 5218-5219.
7. June Sr. H. L. Dopamine and benzodiazepine-dependent mechanisms regulate the EtOH-enhanced locomotor stimulation in the GABA_A1 subunit null mutant mice / H. L. June Sr., K. L. Foster, W. J. A. Eiler II et al. // Neuropsychopharmacology.- 2007.- Vol. 32.- P.137–152.
8. Воронина Т. А. Перспективы поиска анксиолитиков / Воронина Т. А., Середенин С. Б. // Эксперим. и клин. фармакология. — 2002. — Т. 65, № 5. — С. 4–17.
9. Тотрова М. Ю. Структура и биокинетика производных пептидаминобензофенона и их активных метаболитов [Текст] : дис. ... канд. хим. наук : 02.00.10 / Тотрова Марина Юрьевна. - Одесса, 1989.- 135 с.
10. Zhuk O. V. Biokinetics of gidazepam, derivatives of peptideaminobenzophenones and their metabolites / O. V.Zhuk, V. G.Zinkovski, N. Y.Golovenko et al. // Exp. Toxicol. Pathol.- 1999.- Vol. 54, N 4-5.- P. 451- 454.
11. Головенко Н. Я. Фармако-токсикологическая характеристика гидазепама и его метаболитов / Головенко Н. Я., Преподобная Е. В. // Сучасні проблеми токсикології.- 2007.- № 4.- С. 33-36.

References

1. Vrijmoed-de Vries M. C. Differential effects of striatal injections of dopaminergic, cholinergic and GABAergic drugs upon swimming behavior of rats / M. C.Vrijmoed-de Vries, A. R.Cools // Brain Res.- 1986.- Vol. 364, N. 1.- P. 77-90.
2. Shandra A. A. Role of the substantia nigra in the anticonvulsant and anti-corrosive effects of diazepam in pharmacological kindling / A. A. Shandra, L. S Godlewski, A. M. Mazarati, R. F. Makulkin // Neyrofiziolo Guia .- 1990.- T. 22, № 4.- P. 482- 485.

3. Adachi K. Dopaminergic and cholinergic stimulation of the ventrolateral striatum elicit rat jaw movements that are funnelled via distinct efferents / K. Adachi, M. Hasegawa, S. Fujita et al. // *Brain Res.*- 2002.- Vol. 442, N. 1-2.- P. 81-92.
4. Godlewski L. S. modeling and mechanisms of suppression of experimental epilepsy syndrome / Godlewski L. S., Kobolev E. V., Moose tyatsa V. F., Drozdov G. A.- Odessa: Book Factory, 2010.- 352 p.
5. Bazyan A. Properties benzodiazepine receptors of the cerebellum of rats after acute seizures and kindling development korazolovogo / Bazyan A. Glebov R. N., M. N. Karpova et al. // *Journal higher nervous activity in them. IP Pavlova.*- 1998.- N. 1.- P. 135-142.
6. Zhu Z. Design and discovery of 1,3-benzodiazepines as novel dopamine antagonists / Z. Zhu, Z.Y. Sun, Y. Ye et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*- 2009.- Vol. 19.- P. 5218-5219.
7. June Sr. H. L. Dopamine and benzodiazepine-dependent mechanisms regulate the EtOH-enhanced locomotor stimulation in the GABAA1 subunit null mutant mice / H. L. June Sr., K. L. Foster, W. J. A. Eiler II et al. // *Neuropsychopharmacology.*- 2007.- Vol. 32.- P.137–152.
8. Voronina T. A. Prospects search anxiolytics / Voronina T. A., Seredenin S. B. // *The experimental. and the wedge. pharmacology.* - 2002. - V. 65, № 5. - S. 4-17.
9. Totrova M. Yu Structure and biokinetics peptidamido-benzofenona derivatives and their active metabolites [Text]: Dis. ... Cand. chemical. Sciences: 02.00.10 / Totrova Marina Yu. - Odessa, 1989.- 135 p.
10. Zhuk O. V. Biokinetics of gidazepam, derivatives of peptideaminobenzophenones and their metabolites / O. V.Zhuk, V. G.Zinkovski, N. Y.Golovenko et al. // *Exp. Toxicol. Pathol.*- 1999.- Vol. 54, N 4-5.- P. 451- 454.
11. Golovenko N. Y. Pharmaco-toxicological characteristic gidaze-Pama and its metabolites / Golovenko N. Y., Reverend E. V. // *Suchasni problemi toksikologii.*- 2007.- № 4.- P. 33-36.