

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

ВЛИЯНИЕ АНКСИОЛИТИКОВ НА ТРЕВОЖНЫЕ РЕАКЦИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ БЛОКАДОЙ ГАМК_A-РЕЦЕПТОРОВ, У КРЫС ВИСТАР И МЫШЕЙ ИНБРЕДНЫХ ЛИНИЙ Balb/c И C57Bl/6

Т. С. Калинина, А. А. Шимширт, А. В. Волкова, А. О. Королев, Т. А. Воронина¹

Изучены эффекты диазепама и афобазола на тревожные реакции, вызванные коразолом в субсудорожных дозах, при оценке ориентировочно-исследовательского поведения экспериментальных животных в тесте “открытое поле” и в условиях метода лекарственной дифференцировки. У крыс Вистар диазепам (1 и 5 мг/кг) и афобазол (1 мг/кг) ослабляют вызванное коразолом (20 мг/кг) усиление тревожных реакций. У мышей Balb/c только диазепам (1 мг/кг), а у мышей C57Bl/6 только афобазол (1 мг/кг) оказывали анксиолитическое действие. У крыс Вистар, обученных в камере Скиннера условнорефлекторному навыку различения коразола (20 мг/кг) и физиологического раствора, афобазол (20 мг/кг) частично ингибирует интероцептивные эффекты коразола (20 мг/кг), что отличает его от диазепама (5 мг/кг), полностью блокирующего стимульные свойства неконкурентного антагониста ГАМК_A-рецептора. Полученные результаты свидетельствуют о том, что способность диазепама и афобазола корректировать индуцированную коразолом тревогу зависит от типа эмоционально-стрессовой реакции мышей и вида грызунов, в то время как поведенческие эффекты коразола не зависят от межлинейных различий.

Ключевые слова: тревожные реакции; анксиолитики; коразол; ГАМК_A-рецептор; грызуны.

ВВЕДЕНИЕ

В отечественной клинической практике широко применяется оригинальный анксиолитик афобазол, который является производным 2-меркаптоимидазола и лишен обычных для бензодиазепинов нежелательных свойств, таких как седативное действие, нарушение двигательной координации, ослабление когнитивных функций. Противотревожное действие афобазола в настоящее время объясняют способностью взаимодействовать с сигма-1 (σ -1) рецепторами головного мозга [4]. Препарат, не имея прямого аффинитета ни к одному из сайтов ГАМК_A-рецептора, тем не менее способен препятствовать обусловленному стрессом снижению связывания бензодиазепинов [3, 4]. Точные механизмы подобного влияния афобазола на ГАМК_A-рецептор в настоящее время не установлены.

В ранних клинических работах показано, что неконкурентный антагонист ГАМК_A-рецепторов коразол в небольших дозах вызывает тревогу и панические атаки [9]. Установлено, что однократное и хроническое применение коразола в субсудорожных дозах вызывает снижение бензодиазепинового связывания во многих областях головного мозга крыс Вистар, включая кору, ядра таламуса и миндалины, черную субстанцию и серое вещество водопровода [14]. В экспериментальной фармакологии анксиогенные свойства коразола нашли широкое применение при моделировании тревожных состояний у грызунов [11]. В частности, на ос-

нове методологии лекарственной дифференцировки было установлено, что кроме агонистов ГАМК_A-рецепторов, модулирующее влияние на интероцептивные эффекты коразола могут оказывать лиганды серотониновых рецепторов типа 5-HT_{1A}, 5-HT₃, NMDA-подтипа глутаматных, глициновых рецепторов и кальциевых каналов L-типа [9]. Таким образом, моделирование вызванных коразолом тревожных реакций у млекопитающих может быть использовано для изучения возможных путей вовлечения ГАМК_A-рецепторов в реализацию анксиолитических свойств веществ, не обладающих прямым аффинитетом к рецепторам данного типа [10].

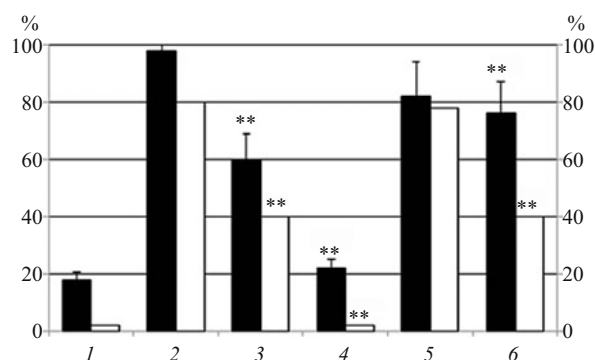
В эксперименте селективность анксиолитического действия афобазола проявляется в наличии такой активности у мышей инбредной линии Balb/c и в отсутствие — у мышей инбредной линии C57Bl/6 [6]. Известно, что самцы линий Balb/c и C57Bl/6 демонстрируют разную активность в тесте “открытое поле” [7], который рассматривают в качестве “конфликта” между исследовательской мотивацией в отношении нового пространства и тревожностью, обусловленной потенциальными угрозами.

Цель настоящей работы состояла в сравнительном изучении эффектов афобазола и диазепама на вызванные коразолом тревожные реакции у крыс Вистар и у мышей инбредных линий Balb/c и C57Bl/6.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на 110 самцах крыс Вистар массой 180 – 220 г, 83 самцах мышей инбредной линии Balb/c и 49 самцах мышей инбредной линии C57Bl/6

¹ ФГБНУ “Научно-исследовательский институт фармакологии им. В. В. Закусова”, Россия, 125315, Москва, Балтийская ул., 8; e-mail: t_kpharm@mail.ru



Влияние диазепама и афобазола на интероцептивные эффекты коразола у крыс Вистар, обученных лекарственной дифференцировке “коразол — физиологический раствор”.

По левой оси Y — средняя по группе доля выборов (%) рычагов, соответствующих с инъекциями коразола (20 мг/кг, внутривенно), — темные столбики; по правой оси Y — % крыс, выбирающих рычаг, адекватный коразолу, — светлые столбики. 1 — физиологический раствор; 2 — коразол 20 (мг/кг); 3 — комбинация коразола 20 (мг/кг) и диазепама 1 (мг/кг); 4 — комбинация коразола 20 (мг/кг) и диазепама 5 (мг/кг); 5 — комбинация коразола 20 (мг/кг) и афобазола 1 (мг/кг); 6 — комбинация коразола 20 (мг/кг) и афобазола 20 (мг/кг).

** $p \leq 0,01$, по сравнению с коразолом (20 мг/кг) (точный критерий Фишера).

массой 25 – 30 г (питомник Столбовая РАМН). Животных содержали в стандартных условиях при свободном доступе к стандартному гранулированному корму. При изучении эффектов веществ в тесте “открытое поле” животным предоставляли свободный доступ к питьевой воде при содержании в виварии. Крысам, которых обучали лекарственной дифференцировке, доступ к питьевой воде предоставляли в течение сеанса обучения и 15 мин после него, а также без ограничения 1 раз в неделю. Поведенческие эксперименты проводили с 9 до 12 ч. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики и Приказу МЗ и СР РФ от 23 августа 2010 г. № 708н “Об утверждении Правил лабораторной практики”. При проведении экспериментов были приняты меры, исключающие излишние физические страдания или повреждение животных. Экспериментальные группы состояли из 7 – 34 животных.

В исследовании использованы коразол (20, 30 мг/кг, субстанция пентилентетразол Sigma, США), диазепам

(1 и 5 мг/кг, раствор для инъекций 5 мг/мл Nycomed, Австрия), афобазол (0,5 – 20 мг/кг, субстанция ФГБНУ “НИИ фармакологии им. В. В. Закусова”). Все вещества вводили внутривенно. При изучении действия веществ на тревожные реакции диазепам вводили за 35 мин, а афобазол — за 45 мин, коразол — за 15 мин до поведенческого тестирования. При оценке влияния веществ на проанксиогенное действие коразола диазепам вводили за 20 мин, афобазол — за 30 мин до введения коразола. Мышам вводили исследуемые вещества в объеме 0,1 мл на 10 г массы, крысам — в объеме 0,2 мл на 100 г массы.

Оценку ориентировочно-исследовательской реакции грызунов осуществляли в тесте “открытое поле” [1, 3]. В течение 2 мин регистрировали локомоторную горизонтальную и вертикальную активность, число обследованных отверстий в полу установки, при суммировании которых определяли коэффициент ориентировочно-исследовательской реакции (K_{OIP}) [3].

Оперантные рефлексы вырабатывали одновременно у 6 крыс в 6 камерах Скиннера (фирмы Lafayette Instrument Co, США) при автоматическом контроле и использовании программы АВЕТП (США). Рефлексы у животных начинали вырабатывать после 48-часовой водной депривации, в качестве безусловного раздражителя использовали питьевое подкрепление: 1 капля воды объемом 0,125 мл при осуществлении адекватной реакции.

Выработку лекарственной дифференцировки осуществляли в соответствии со стандартным протоколом [2, 5]. Первый этап обучения состоял в предварительной выработке базового оперантного рефлекса фиксированного отношения FR10, при котором каждое 10-е нажатие на любой из 2 рычагов подкрепляли 1 каплей воды объемом 0,125 мл. Затем переходили к обучению крыс реакции альтернативного выбора рычагов в зависимости от инъекции контрольного раствора или психотропного вещества, включая первые 2 сеанса на фоне действия контрольного раствора в общую последовательность чередования дифференцировочных стимулов. Обучение животных лекарственной дифференцировке коразола и физиологического раствора осуществляли в течение 10 мин [4].

Таблица 1. Эффекты веществ на тревожные реакции, вызванные коразолом у крыс Вистар в тесте “открытое поле” ($M \pm SE$)

Вещество	Доза, мг/кг	Горизонтальная активность	Вертикальная активность	Обследование отверстий	K_{OIP}
Физиологический раствор ($N = 34$)	—	$30,4 \pm 2,3$	$6,8 \pm 1,0$	$3,5 \pm 0,5$	$41,9 \pm 3,3$
Коразол ($N = 18$)	20	$15,8 \pm 1,8$ **	$2,0 \pm 0,4$ **	$3,9 \pm 0,5$	$21,2 \pm 1,7$ **
Диазепам + коразол ($N = 10$)	1 + 20	$26,9 \pm 5,0$ ##	$5,6 \pm 1,6$ ##	$5,0 \pm 1,3$ #	$37,5 \pm 7,4$ ##
Диазепам + коразол ($N = 7$)	5 + 20	$35,5 \pm 11,5$ ##	$2,7 \pm 1,2$ **	$2,5 \pm 1,1$	$40,7 \pm 13,5$ ##
Афобазол + коразол ($N = 9$)	0,5 + 20	$18,8 \pm 4,0$ **	$3,0 \pm 1,0$ **	$2,5 \pm 0,7$	$24,3 \pm 5,2$ **
Афобазол + коразол ($N = 10$)	1 + 20	$20,5 \pm 2,7$ **	$3,8 \pm 0,5$ **##	$5,4 \pm 1,0$ **##	$29,7 \pm 3,3$ **##
Афобазол + коразол ($N = 7$)	5 + 20	$14,9 \pm 2,4$ **	$4,2 \pm 1,4$ **##	$2,8 \pm 0,9$	$21,9 \pm 4,2$ **

N — число животных в группе;

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ (отличие от физиологического раствора); # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$ (отличие от коразола).

Критерием обученности считали достижение животными 80 % адекватных реакций альтернативного выбора, а стабильным воспроизведением лекарственной дифференцировки — демонстрацию критерия обученности в течение 6 последовательных сеансов обучения: 3 на фоне действия вещества и 3 в состоянии нормы, моделируемой инъекцией физиологического раствора [2, 5].

При стабильном воспроизведении лекарственной дифференцировки осуществляли тесты, в ходе которых крысам вместо коразола вводили афобазол или диазепам (“заместительный тест”) или применяли анксиолитики совместно с тренировочным препаратом (“тест на антагонизм со стимульными свойствами коразола”). Параметрами оценки воспроизведения интерцептивных эффектов тренировочных и тестовых комбинаций являлись: 1) средний по группе % выборов рычага, соотношенного в процессе обучения с инъекцией тренировочного препарата; 2) частоту оперантных реакций/мин.

Экспериментальные данные после проверки на нормальность распределения по критерию Шапиро — Уилка были представлены в виде средних значений по группе с указанием ошибки стандартного отклонения. Достоверность отличий между группами определяли по методу однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим применением критерия множественных сравнений Ньюмена-Кейлса (программа “БиоСтат 2009, Профессиональная версия 5.8.4”). Данные, представленные в %, обработаны по точному критерию Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Открытое поле. У крыс Вистар коразол (20 мг/кг) снижал $K_{\text{опр}}$ в 2 раза по сравнению с животными контрольной группы, уменьшая горизонтальную активность и число вертикальных стоек. При введении диазепама в дозе 1 мг/кг наблюдали не только восстановление горизонтальной и вертикальной активности, но и более активное, по сравнению с физиологическим раствором, обследование крысами отверстий пола установки. Диазепам в большей дозе оказывал корректирующее действие только в отношении нарушенной коразолом горизонтальной активности и $K_{\text{опр}}$, но не оказывал влияние на сниженную коразолом вертикальную активность (табл. 1). Таким образом было установлено, что диазепам оказывает дозозависимый эффект на нарушенную коразолом ориентировочно-исследовательскую реакцию у крыс, изменяя соотношение ее отдельных компонентов и оказывая максимально активизирующее действие в меньшей изученной дозе.

Наиболее выраженный корректирующий эффект афобазола наблюдали в средней изученной дозе (20 мг/кг), при использовании которой препарат ослаблял нарушения, вызванные коразолом, в отношении вертикальной активности, числа обследованных отверстий и $K_{\text{опр}}$ в целом (табл. 1). В отличие от диазепама, при введении афобазола не наблюдали какой-либо коррекции горизонтальной активности и полного восстановления параметра $K_{\text{опр}}$.

Подобно крысам, у мышей обеих инбредных линий коразол угнетал исследовательское поведение, ослаб-

Таблица 2. Эффекты веществ на тревожные реакции, вызванные коразолом у мышей инбредных линий Balb/c и C57Bl/6 в тесте “открытое поле” ($M \pm SE$)

Вещество	Доза, мг/кг	Горизонтальная активность	Вертикальная активность	Обследование отверстий	$K_{\text{опр}}$
Мыши Balb/c					
Физиологический раствор ($N = 23$)	-	20,5 ± 1,9	0,5 ± 0,2	3,3 ± 0,4	24,4 ± 1,9
Коразол ($N = 8$)	30	10,1 ± 2,4**	0,4 ± 0,3	1,1 ± 0,4**	11,6 ± 2,5**
Диазепам ($N = 10$)	1	31,9 ± 1,9**	2,9 ± 0,3**	3,6 ± 0,3**	44,0 ± 1,5**
Диазепам + коразол ($N = 10$)	1 + 30	37,5 ± 6,9***#	2,0 ± 0,5***#	0,9 ± 0,3&***	44,0 ± 6,2***#
Афобазол ($N = 22$)	1	32,3 ± 2,6**	3,3 ± 0,5**	2,4 ± 0,4	38,0 ± 3,0**
Афобазол + коразол ($N = 10$)	1 + 30	2,3 ± 0,9***#	0	2,5 ± 0,5#	4,8 ± 1,3***#
Мыши C57Bl/6					
Физиологический раствор ($N = 11$)	-	52,5 ± 3,3	9,2 ± 1,0	4,3 ± 0,9	65,9 ± 4,6
Коразол ($N = 7$)	30	36,1 ± 4,5*	0,5 ± 0,2**	1,0 ± 0,3**	37,6 ± 5,2**
Диазепам ($N = 8$)	1	35,0 ± 2,4**	3,0 ± 0,9**	1,5 ± 0,8**	39,8 ± 4,1**
Диазепам + коразол ($N = 7$)	1 + 30	29,9 ± 3,7*	3,0 ± 0,6**	1,1 ± 0,5**	34,0 ± 4,0**
Афобазол ($N = 8$)	1	49,0 ± 4,9	6,8 ± 1,5	2,0 ± 0,5	57,7 ± 5,9
Афобазол + коразол ($N = 8$)	1 + 30	58,0 ± 6,4#	3,0 ± 0,8**#	1,8 ± 0,7*#	62,8 ± 6,9#

N — число животных в группе;

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ (отличие от физиологического раствора); # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$ (отличие от коразола); & $p < 0,05$ (отличие от диазепама).

ляя $K_{опр}$ в 2 раза, по сравнению с физиологическим раствором. На мышцах Balb/c регистрировали уменьшение горизонтальной активности и числа обследованных отверстий, на мышцах C57/Bl6 — снижение всех регистрируемых параметров (табл. 2).

Диазепам и афобазол оказывали сопоставимое между собой активирующее действие на поведение мышей инбредной линии Balb/c, что согласуется с экспериментальными результатами других авторов о противотревожном действии этих анксиолитиков у мышей с пассивным типом исследовательского поведения [9]. При комбинированном введении диазепам не только блокировал анксиогенные эффекты коразола, но и полностью сохранял свое анксиолитическое действие. В отличие от диазепам, предварительное введение афобазола в анксиолитической дозе усиливало депримирующее действие коразола, что проявлялось в уменьшении в 4,4 раза горизонтальной активности и в 2,4 раза $K_{опр}$, по сравнению с введением только коразола (табл. 2).

У мышей C57Bl/6 афобазол не оказывал влияния на $K_{опр}$ по сравнению с физиологическим раствором, в то время как диазепам приводил к снижению этого параметра в 1,7 раза, что согласуется с данными литературы об особенностях действия этих препаратов на мышцах данной линии [9]. Совместное применение диазепам и коразола не влекло каких-либо поведенческих изменений в данном тесте, по сравнению с одним коразолом или диазепамом. При предварительном введении афобазола наблюдали ослабление вызванных коразолом тревожных реакций, что выражалось в полном восстановлении $K_{опр}$ и горизонтальной активности, частичном восстановлении числа вертикальных стоек и числа обследований отверстий (табл. 2).

Таким образом, установлено, что независимо от вида грызунов (мыши, крысы) и фенотипа исследовательского поведения в тесте “открытое поле” (активного или пассивного) коразол усиливает тревожные реакции животных, что согласуется с ведущей фундаментальной ролью функциональной активности ГАМК_A-рецепторной системы в регуляции уровня тревожности млекопитающих. Вместе с тем показано, что способность афобазола влиять на индуцированную коразолом тревогу зависит от типа эмоционально-стрессовой реакции организма, и в ряде случаев вектор этого эффекта может быть противоположен тому, что наблюдается в отсутствие функциональной блокады ГАМК_A-рецепторов.

Лекарственная дифференцировка. Через 60 сеансов обучения 12 из 15 крыс успешно обучились оперантному навыку различения коразола и физиологического раствора, выбирая правый или левый рычаги в зависимости от введения дифференцировочных фармакологических стимулов в 80 % случаев. Частота оперантных реакций на фоне физиологического раствора была сопоставима с таковой при введении коразола — $(7,4 \pm 0,4)$ и $(7,1 \pm 0,6)$ нажатий/мин, соответственно.

Как представлено на рисунке, диазепам дозозависимо и полностью ингибировал дифференцировочные эффекты коразола (рисунок). Частота оперантных реакций у животных при введении комбинаций коразола и диазепам не отличалась от частоты адекватных реакций при использовании физиологического раствора. При комбинированном введении с коразолом афобазол дозозависимо частично ингибировал стимульные свойства коразола. При этом наблюдали уменьшение частоты оперантных реакций в 2 раза $(3,8 \pm 0,4)$ нажатия/мин ($p < 0,05$), по сравнению с коразолом (20 мг/кг), что косвенно может указывать на то, что тестовая комбинация вызывает состояние животных, отличное от такового как при инъекции физиологического раствора, так и при использовании диазепам. В тесте на генерализацию со стимульными свойствами коразола (“заместительный тест”) афобазол частично воспроизводил дифференцировочные эффекты антагониста ГАМК_A-рецептора, что указывает на возможность развития тревожного состояния при действии афобазола у животных, которые длительно получали инъекции коразола. Частота оперантных реакций $(5,6 \pm 1,2)$ нажатия/мин при этом у крыс не отличалась от таковой в тренировочных условиях.

Таким образом, в условиях лекарственной дифференцировки на крысах Вистар, с одной стороны, была установлена способность афобазола частично ингибировать интероцептивные дифференцировочные свойства коразола. С другой, показано, что у крыс, длительно получавших коразол, афобазол способен вызывать тревожно-подобные реакции.

Полученные результаты свидетельствуют о способности афобазола ослаблять тревожные реакции, обусловленные однократным и хроническим снижением активности ГАМК_A-рецепторов, что наблюдали у крыс Вистар и мышей C57Black/6 в тесте “открытое поле” и у крыс в условиях лекарственной дифференцировки. И это, в целом, согласуется с данными о способности афобазола предотвращать падение бензодиазепиновой рецепции, вызванной эмоциональным стрессом [6, 7]. Вместе с тем продемонстрирована возможность в определенных условиях под действием афобазола усиления тревожных реакций, вызванных снижением функциональной активности ГАМК_A-рецепции, что характерно для мышей Balb/c при оценке ориентировочно-исследовательской реакции и крыс в дифференцировочных тестах при замене коразола на афобазол.

Частичную генерализацию интероцептивных эффектов коразола ранее наблюдали при его замене агонистом серотониновых рецепторов 5HT_{1A} анксиолитиком буспироном или блокаторами потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа [9]. Известно, что лиганды $\sigma 1$ рецепторов могут оказывать прямое ингибирующее влияние на потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа [9] и усиливать импульсную активность серотониновых нейронов, непосредственно взаимодействующих с ГАМК-ергическими нейронами [8]. Таким образом, обнаруженную в условиях лекарственной дифференцировки инверсию эффектов афо-

базола возможно объяснить его влиянием на серотониновую систему и/или кальциевые каналы как лиганда σ -1 рецепторов на фоне пластических изменений ЦНС, развивающихся при хроническом введении коразола.

Также можно предположить, что в основе проанксиогенных эффектов афобазола могут лежать изменения в синтезе нейростероидов, развивающиеся как при однократном, так и хроническом применении коразола в анксиогенных субсудорожных дозах [13]. Так в эксперименте при выработке лекарственной дифференцировки коразола и физиологического раствора установлена различная чувствительность к его интероцептивным свойствам у самок и самцов крыс Вистар, а также их зависимость от уровня кортизола [9]. Следует отметить, что σ -1 рецепторы, лигандом которых *in vitro* является афобазол, функционально связаны с системой синтеза эндогенных нейростероидов, которые, как полагают, являются предположительными эндогенными лигандами σ -1 рецепторов [12]. Однако в научной литературе данные о профиле влияния стероидных агонистов и антагонистов ГАМК_A-рецепторов на дифференцировочные стимульные свойства коразола отсутствуют. Результаты о частичном воспроизведении интероцептивных (проанксиогенных) эффектов коразола при его замене на афобазол и усилении анксиогенного действия коразола под влиянием афобазола у мышей Balb/c, у которых анксиолитик сам по себе обнаруживает анксиолитическое действие, несомненно, требует дальнейшего экспериментального исследования.

ВЫВОДЫ

1. Снижение функциональной активности ГАМК_A-рецепторов коразолом ослабляет ориентировочно-исследовательскую реакцию у крыс Вистар и мышей инбредных линий Balb/c и C57Bl/6 в тесте “открытое поле”, что указывает на усиление тревожных реакций у грызунов.

2. У мышей Balb/c диазепам (1 мг/кг) полностью сохраняет свои анксиолитические свойства при блокаде ГАМК_A-рецепторов коразолом, в то время как афобазол (1 мг/кг) усиливает проанксиогенное действие коразола.

3. Афобазол (1 мг/кг) проявляет анксиолитические свойства у мышей C57Bl/6 при снижении функциональной активности ГАМК_A-рецепторов коразолом.

4. У крыс Вистар, обученных различать коразол и физиологический раствор, афобазол (20 мг/кг) способен одновременно и частично ингибировать и частично замещать коразол (20 мг/кг).

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. С. Калинина, А. А. Шимширт, Н. В. Кудряшов и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **77**(2), 3 – 7 (2014).
2. А. О. Королев, Т. С. Калинина, А. В. Волкова и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **77**(7), 3 – 7 (2014).
3. С. Б. Середенин, Т. А. Антипова, М. В. Воронин и др., *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **147**(7), 53 – 55 (2009).
4. С. Б. Середенин, М. В. Воронин, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **72**(1), 3 – 11 (2009).
5. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, часть первая, А. Н. Миронов (ред.), Москва (2012).
6. К. С. Чекина, М. А. Яркова, С. Б. Середенин, *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **148**(10), 408 – 410 (2009).
7. М. А. Яркова, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **74**(8), 3 – 7 (2011).
8. E. Bagdy, I. Kiraly, L. G. Jr. Hersing, *Neurochem. Res.*, **11**(25), 1465 – 1473 (2000).
9. M. E. Jung, H. Lal, M. B. Gatch, *Neurosc. Biobehav. Rev.*, № 26, 429 – 439 (2002).
10. V. Kalinin, *Anxiety Disorders*, InTech (2011).
11. V. Kalueff, M. Wheaton, D. L. Murphy, *Behav. Brain Res.*, **179**(1), 1 – 18 (2007).
12. F. P. Monnet, T. J. Maurice, *Pharmacol. Sci.*, № 100, 93 – 118 (2006).
13. D. S. Reddy, M. A. Rogowski, *J. Neurosci.*, **22**(9), 3795 – 3805 (2002).
14. L. Rocha, R. F. Ackermann, J. Engel Jr., *Epilepsy Res.*, № 24, 65 – 72 (1996).

Поступила 18.01.16

ANXIOLYTIC EFFECTS OF DIAZEPAM AND AFOBAZOLE ON THE ANXIETY RESPONSE EVOKED BY GABA_A RECEPTOR BLOCKADE IN WISTAR RATS AND INBRED MICE OF Balb/c AND C57Bl/6 STRAINS

T. S. Kalinina*, A. A. Shimshirt, A. V. Volkova, A. O. Korolev, and T. A. Voronina

V. V. Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315, Russia

* e-mail: t kpharm@mail.ru

The anxiolytic effects of diazepam and afobazole on the anxiety model caused by subconvulsive doses of pentylenetetrazole have been studied in the open field test and drug discrimination in rodents. It is found that diazepam (1 and 5 mg/kg, i.p.) and afobazole (1 mg/kg, i.p.) reduced the pentylenetetrazole-induced (20 mg/kg, i.p.) anxiety in Wistar rats in the open field test. Only diazepam (1 mg/kg, i.p.) in Balb/c mice and only afobazole (1 mg/kg, i.p.) in C57Bl/6 mice decreased anxiety caused by pentylenetetrazole (30 mg/kg, i.p.). Afobazole (20 mg/kg, i.p.) partially inhibited the effect of pentylenetetrazole (20 mg/kg, i.p.) in drug discrimination paradigm in Wistar rats learned in the Skinner box, in contrast to diazepam (5 mg/kg, i.p.) that fully blocked the stimulus properties of non-competitive GABA_A receptor antagonist. The obtained results suggest that restorative effects of diazepam and afobazole on pentylenetetrazole-induced anxiety depend on the type of emotional stress reaction in rodent species and mice strains, though anxiogenic effects of pentylenetetrazole are not influenced by interstrain differences.

Keywords: anxiety reactions; anxiolytics; pentylenetetrazole; GABA_A receptor; rodents.