

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИНТЕРОЦЕПТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ АФОБАЗОЛА И ДИАЗЕПАМА

А. В. Волкова, Т. С. Калинина, Т. А. Воронина¹

В условиях оперантной модели лекарственной дифференцировки (ЛкД) и диссоциированного обучения на основе условного рефлекса пассивного избегания “step through” проведено сравнительное изучение интероцептивных эффектов афобазола (Афб) (20 мг/кг внутривнутрибрюшинно) и диазепама (Дп) (0,5 и 5 мг/кг внутривнутрибрюшинно) на самцах аутбредных крыс. Установлено, что в отличие от классических анксиолитиков Афб не вызывает диссоциативного обучения и ЛкД. У крыс, обученных дифференцировке Дп, в заместительном тесте Афб вызывает условнорефлекторную реакцию, ассоциируемую с введением физиологического раствора. Афб не изменяет генерализационный профиль интероцептивных эффектов Дп. Полученные результаты свидетельствуют о различиях в механизмах действия Афб и Дп и обосновывают отсутствие риска развития лекарственной зависимости при клиническом применении Афб.

Ключевые слова: афобазол, диазепам, интероцептивные эффекты, оперантное поведение, крыса

ВВЕДЕНИЕ

Новый селективный анксиолитик афобазол (Афб) (2-[2-(морфолино)этилтио]-5-этоксипиридина гидрохлорид) оказывает выраженное анксиолитическое и нейропротекторное действие, не обладая миорелаксантами и седативными свойствами и негативным влиянием на память [3]. Данные *in vitro* свидетельствуют об отсутствии взаимодействия Афб с бензодиазепиновым (БД) модуляторным участком ГАМК_A-рецепторов [2]. Афб, не являясь агонистом БД рецепторов, препятствует развитию мембранозависимых изменений в ГАМК_A-рецепторах, наблюдаемых при формировании эмоционально-стрессовой реакции и приводящих к снижению доступности БД участка для лиганда [3]. Один из современных методологических подходов, обеспечивающих наиболее адекватный анализ механизмов действия фармакологических веществ *in vivo*, основан на феномене “обучения, зависящего от состояния”. Суть последнего составляют интероцептивные свойства веществ, оцениваемые в условиях метода лекарственной дифференцировки (ЛкД), и способность фармакологических агентов вызывать диссоциированное обучение [6, 18, 19].

При приеме определенных лекарственных средств пациенты сообщают о возникновении характерных ощущений, вызываемых этими веществами, — субъективных, или так называемых интероцептивных эффектах, что, как полагают, имеет значение в формировании целенаправленного поведения, приводящего к неконтролируемому потреблению лекарственных

средств с ярко выраженными положительными подкрепляющими свойствами [5, 10]. В эксперименте на животных интероцептивные эффекты фармакологических агентов могут выполнять сигнальную функцию, указывая на высокую вероятность предъявления физиологически значимого для организма вознаграждения при осуществлении какого-либо определенного действия. В процессе такого условнорефлекторного обучения у животного формируется стабильная ассоциация между интероцептивными эффектами вещества, выполняющими в данной ситуации функцию условного стимула, и инструментальными реакциями, приводящими к удовлетворению доминирующей мотивации. По степени воспроизведения интероцептивного условного рефлекса судят об изменении интероцептивных эффектов тренировочных веществ после самых разнообразных фармакологических воздействий у обученных животных [15, 18].

Известно, что классические анксиолитики являются высокодифференцируемыми фармакологическими агентами, что является методической основой изучения механизмов их фармакодинамики, в том числе и при длительном применении *in vivo* [8, 11]. Цель настоящей работы состояла в сравнительном изучении интероцептивных свойств Афб и БД анксиолитика диазепама (Дп) в условиях оперантной модели ЛкД и диссоциированного обучения условному рефлексу пассивного избегания (УРПИ).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение дифференцировочных стимульных свойств веществ было проведено на 33 аутбредных крысах самцах массой 180 – 220 г в начале и 350 – 400 г в конце хронического эксперимента, а изучение диссо-

¹ Лаборатория психофармакологии (руководитель — проф. Т. А. Воронина), НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, Балтийская ул., 8.

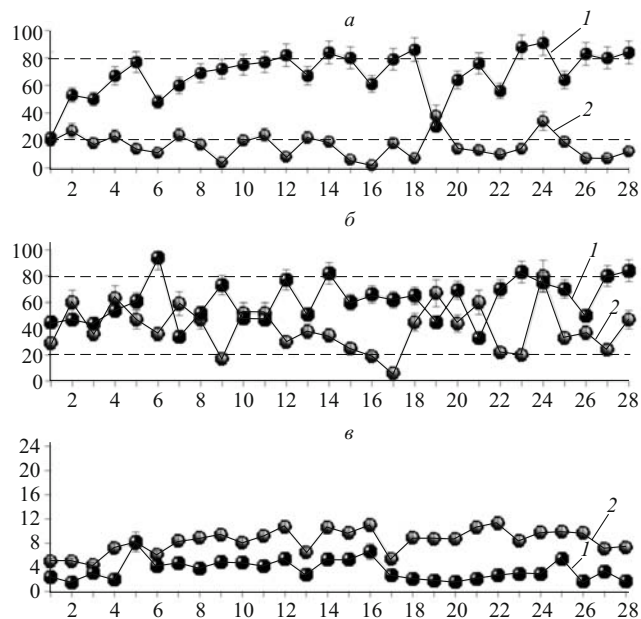


Рис. 1. Формирование лекарственной дифференцировки “афобазол (20 мг/кг внутривнутрибрюшинно) – физиологический раствор” в условиях оперантной модели поведения в режиме FR4 у крыс.

а — динамика формирования условнорефлекторного навыка различения веществ, *б* — динамика воспроизведения лекарственной дифференцировки, *в* — динамика частоты оперантных реакций/мин. Для *а* и *б*: по оси абсцисс — сеансы обучения, по оси ординат — % выбора рычагов, адекватных инъекциям афобазола (20 мг/кг внутривнутрибрюшинно); для *в*: по оси абсцисс — сеансы обучения, по оси ординат — частота нажатий на рычаги в мин. 1 — реакции при инъекциях афобазола, 2 — реакции при инъекции физиологического раствора. Афобазол или физиологический раствор вводили за 40 мин до обучения.

цированного обучения — на 90 аутбредных белых крысах самцах массой 180 – 200 г. Животных содержали в стандартных условиях при естественном световом режиме при свободном доступе к корму (фирма МЭСТ, РФ). Крысы, обучаемые ЛкД, в условиях оперантной модели получали воду только в течение экспериментов в качестве вознаграждения при тренировке и через разные интервалы времени после сеансов обучения в течение 15 – 20 мин. Свободный доступ к воде этим животным предоставляли с 17 ч в пятницу до 10 ч в воскресенье. Крысы, у которых формировали диссоциацию на основе УРПИ, содержали при свободном доступе к воде. Поведенческие эксперименты проводили с 13 до 17 ч.

Были изучены интероцептивные эффекты Афб (20 мг/кг внутривнутрибрюшинно; субстанция НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН) и Дп (0,5 – 5 мг/кг внутривнутрибрюшинно; субстанция “Sigma Aldrich”).

Афб использовали в качестве дифференцируемого стимула при выработке у крыс условнорефлекторного навыка различения инъекций Афб и физиологического раствора (альтернативного дифференцируемого стимула). Дп применяли при формировании у крыс ЛкД между дозами препарата 5 и 0,5 мг/кг. Формирование ЛкД осуществляли одновременно в 6 камерах Скиннера с 2 рычагами (“Lafayette instrument Co.”, США) в

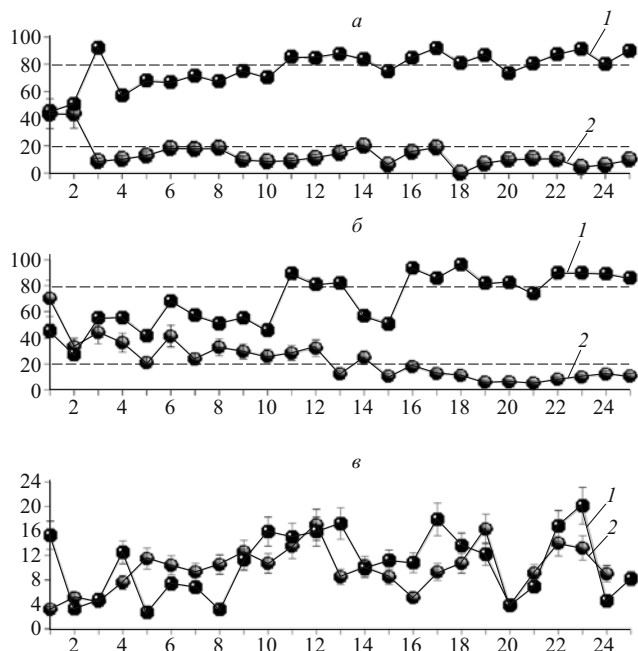


Рис. 2. Формирование лекарственной дифференцировки “дiazепам (5 мг/кг внутривнутрибрюшинно) – diaзепам (0,5 мг/кг, внутривнутрибрюшинно)” в условиях оперантной модели поведения FR10 у крыс.

а — динамика текущего процесса формирования условнорефлекторного навыка различения веществ (при подкреплении), *б* — динамика воспроизведения лекарственной дифференцировки, *в* — динамика частоты оперантных реакций/мин. Для *а* и *б*: по оси абсцисс — сеансы обучения, по оси ординат — % выбора рычагов, адекватных инъекциям diaзепам (5 мг/кг, внутривнутрибрюшинно); для *в*: по оси абсцисс — сеансы обучения, по оси ординат — частота нажатий на рычаги в мин. 1 — реакции при инъекциях diaзепам (5 мг/кг), 2 — реакции при инъекции diaзепам (0,5 мг/кг). Diazепам вводили за 25 мин до обучения.

условиях автоматизированного эксперимента при использовании оригинального программного обеспечения для персонального компьютера Apple-2e (США) [1, 8]. У крыс вырабатывали реакцию альтернативного выбора рычагов (правого или левого) в зависимости от введенного вещества на основе стандартного оперантного рефлекса фиксированного отношения 10 (FR10), когда питьевое подкрепление предъявляется на каждое 10-е нажатие на адекватный рычаг [8]. Критерием стабильного навыка различения веществ считали воспроизведение 80% уровня правильных реакций в течение 6 последовательных сеансов обучения на фоне действия каждого из двух дифференцируемых стимулов при регистрации оперантных реакций крыс до получения первой единицы подкрепления в начале сеанса тренировки. При стабильном воспроизведении ЛкД тестировали воспроизведение сформированного навыка при использовании Дп (0; 1; 2,5 и 5 мг/кг), Афб (20 мг/кг) и при совместном введении вышеуказанных доз Дп с Афб (20 мг/кг). Генерализацию сформированной ЛкД оценивали по % адекватных оперантных реакций и % крыс, выбирающих ассоциируемые с введением тренировочных анксиолитиков рычагов, в соответствии со стандартной процедурой тестирования [8]. С целью

контроля сохранности базового оперантного поведения регистрировали частоту оперантных реакций (в мин).

Сравнительное изучение диссоциативного обучения при введении животным Афб и Дп проведено на основе УРПИ (“step through”) с однократным электроболевым подкреплением в условиях методики фирмы “Lafayette Instrument Co.” (США). Обучение и воспроизведение УРПИ осуществляли в соответствии с одной из стандартных процедур [4]. При обучении и воспроизведении УРПИ регистрировали латентный период полного перехода крысы из освещенной камеры в темную и % крыс, осуществляющих данный переход в течение 180 с после помещения в экспериментальную камеру.

При исследовании способности препаратов вызывать диссоциированное обучение была использована классическая процедура 2x2 [15]. Крысы первой группы (Гр.1, К-К) получали инъекцию физиологического раствора и перед обучением, и перед воспроизведением УРПИ. Животные второй группы (Гр.2а, К-Дп и Гр.2б, К-Афб) обучались в условиях нормы (после введения физиологического раствора), а перед воспроизведением рефлекса получали инъекцию анксиолитика. Крысы в третьей группе (Гр.3а, Дп-К и Гр.3б, Афб-К) обучались на фоне действия препарата, а воспроизведение УРПИ тестировали в условиях нормы. Крысам четвертой группы (Гр.4а, Дп-Дп и Гр.4б, Афб-Афб) и перед обучением УРПИ, и перед воспроизведением рефлекса вводили исследуемые препараты.

Статистическую обработку экспериментальных данных осуществляли по точному критерию Фишера для оценки выборочных долей вариант и по парному *t*-критерию Стьюдента [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение дифференцировочных стимульных свойств Афб и Дп в условиях оперантной модели поведения. Процедура формирования на базе режима FR10

предполагает предварительный стандартный этап оперантного обучения, в ходе которого у животного первоначально формируется навык нажатия на любой рычаг (правый или левый вне ассоциативной связи с каким-либо дифференцируемым стимулом) [8]. Крысы, рандомизированные для анализа interoцептивных свойств Афб, на предварительном этапе оперантного обучения (до применения препарата) не отличались от других животных ни по одному из параметров, характеризующих оперантный рефлекс FR в ситуации наличия двух равновероятно подкрепляемых рычагов: не демонстрировали отклонений в соотношении предпочитающих левый или правый рычаги, имели обычную частоту оперантных реакций, скорость приобретения условных навыков в осуществлении оперантных реакций FR1, FR2, FR4, FR6, FR8, FR10. Однако после успешного формирования рефлекса FR10 при переходе к процедуре выработки ЛкД на фоне действия Афб (20 мг/кг внутривенно) крысы демонстрировали столь существенное снижение частоты нажатий на рычаги, что это приводило к отсутствию подкрепления в течение сеанса обучения и было оценено как отказ от обучения, что не наблюдали при формировании на основе рефлекса FR10 ЛкД Дп или других БД [8]. Оценка питьевой мотивации этих животных показала, что объем потребляемой ими воды в течение 4 ч после 24 ч водной депривации не отличается от объема воды, выпиваемой в аналогичной ситуации как контрольными животными, так и крысами, получавшими в процессе формирования ЛкД БД. Эмпирически было установлено, что при выработке ЛкД Афб (20 мг/кг) оптимальным оперантным режимом является рефлекс FR4, при котором подкрепляемой оперантной реакцией являются 4 последовательных нажатия адекватного рычага.

При формировании условнорефлекторного навыка различения Афб и физиологического раствора животные при подкреплении правильных реакций после

Таблица 1. Эффекты афобазола у крыс, обученных дифференцировке “диазепам 0,5 мг/кг — диазепам 5 мг/кг”

Вещество	Доза, мг/кг	Средний % реакций, адекватных инъекции диазепама (5 мг/кг)	% крыс, выбирающих диазепам		Частота оперантных реакций/мин
			5 мг/кг	0,5 мг/кг	
Диазепам					
<i>n</i> = 13	5	89,0 ± 3,7	100	0	12,3 ± 1,1
<i>n</i> = 8	2,5	78,2 ± 9,8	50*	0	17,0 ± 3,5
<i>n</i> = 13	1	30,4 ± 4,6*	8**	38	15,6 ± 2,4
<i>n</i> = 13	0,5	7,0 ± 2,8**	0	91	9,6 ± 1,3
Физраствор					
<i>n</i> = 13	Экв. объем	8,2 ± 2,6**	0	82	7,7 ± 2,3
Афобазол					
<i>n</i> = 13	20	21,3 ± 10,3*	0	57*	4,0 ± 1,1 [#]
Диазепам + афобазол					
<i>n</i> = 13	5 + 20	94,7 ± 4,2	100	0	10,5 ± 2,7
	2,5 + 20	75,6 ± 10,3	43*	0	14,0 ± 0,9
	1 + 20	37,6 ± 4,4**	0	30	9,9 ± 3,4

Примечание. Отличие от оперантного поведения, вызванного диазепамом (5 мг/кг) при: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ (точный критерий Фишера); [#] — отличие от диазепама (5 мг/кг) при $p < 0,01$ (парный *t*-критерий Стьюдента).

инъекций Афб достигали критерия обученности эпизодически. Стабильное выполнение дифференцировочного рефлекса, которое характеризуется достижением или превышением 80% уровня адекватных реакций в течение 6 последовательных сеансов обучения (3-х — в условиях нормы и 3-х — при инъекциях Афб), наблюдали лишь по прошествии 56 сеансов обучения. Стабилизация оперантной дифференцировки двух доз Дп в условиях режима FR10 наблюдалась уже через 14 – 29 сеансов обучения (рис. 1, а, рис. 2, а).

Динамика воспроизведения ЛкД Афб и физиологического раствора принципиально отличалась от таковой при выработке условного навыка различения Дп: если при равновероятностном чередовании большей и меньшей доз Дп животные обучались адекватно реагировать на изменение своего состояния, то при аналогичном режиме чередования Афб и состояния нормы реакция выбора рычагов носила случайный характер в течение всего периода тренировок (рис. 1, б, рис. 2, б). Таким образом, в условиях оперантной модели ЛкД Афб не обнаруживает интероцептивных эффектов.

Частота оперантных реакций в процессе формирования ЛкД на фоне введения Афб составляла в среднем от $1,5 \pm 0,1$ до $8,2 \pm 3$ нажатий в минуту, а после инъекций физиологического раствора она колебалась от $4,4 \pm 1,9$ до $11,3 \pm 1,9$ нажатий в минуту (рис. 1, в).

При обучении крыс различению между большей и меньшей дозами Дп частота оперантных реакции составляла ($2,7 \pm 0,5$) – ($20,1 \pm 3,9$) нажатий/мин при использовании анксиолитика в дозе 0,5 мг/кг и ($3,2 \pm 0,3$) – ($17,0 \pm 4,1$) нажатий/мин — при введении Дп в дозе 5 мг/кг (рис. 2, в). Таким образом, особенностью оперантного поведения при выработке ЛкД Афб является значительное снижение частоты оперантных реакций на протяжении всего периода тренировки на фоне действия препарата по сравнению с частотой реакций при введении физиологического раствора, что отличает Афб от БД анксиолитиков в условиях данной модели поведения.

Афб (20 мг/кг внутривенно) в заместительном тесте у половины тестируемых животных (57%), дифференцирующих Дп (5 и 0,5 мг/кг внутривенно),

вызывал условнорефлекторное поведение, адекватное инъекциям меньшей дозы Дп. Остальные животные осуществляли реакцию альтернативного выбора рычагов случайным образом. Следует отметить, что животные этой группы при заместительном тестировании не отличали введение физиологического раствора от применения малой дозы Дп (табл. 1). Совместное применение Афб (20 мг/кг) и Дп (1; 2,5 и 5 мг/кг) не изменяло характера дозовой зависимости интероцептивных свойств Дп, что свидетельствует об отсутствии общих рецепторных мишеней у Дп и Афб в механизме реализации психотропных эффектов этих препаратов (табл.1).

Изучение диссоциированного обучения на модели УРПИ при введении Афб и Дп. При обучении и последующем воспроизведении УРПИ на фоне действия физиологического раствора рефлекс у крыс проявлялся в увеличении латентного периода перехода “опасной границы” при воспроизведении до $99,9 \pm 7,1$ с по сравнению с латентным временем захода в темную часть установки в первый сеанс (при обучении), составлявшим $28,1 \pm 6,3$ с ($p \leq 0,001$). Установлено, что введение Дп (5 мг/кг) до обучения УРПИ нарушало воспроизведение рефлекса при тестировании через 24 ч после обучения только в том случае, если перед воспроизведением животным вводили физиологический раствор. Это проявлялось в уменьшении доли крыс, не зашедших при воспроизведении УРПИ в “опасную” часть установки, и уменьшении латентного периода перехода из безопасной части установки в “опасную”. Введение Дп до процедуры тестирования крысам, ранее обученным на фоне действия БД, являлось фактором улучшения воспроизведения ранее сформированного УРПИ (табл. 2). Таким образом, показано, что при использовании Дп (2 мг/кг) в условиях условнорефлекторного обучения с однократным подкреплением возможно формирование диссоциативного состояния, что согласуется с ранее полученными данными о развитии диссоциации при хроническом применении БД при длительном обучении лабиринтному рефлексу [9]. Диссоциативное обучение при использовании Дп характеризуется асимметричностью,

Таблица 2. Влияние афобазола (20 мг/кг внутривенно) и диазепам (5 мг/кг внутривенно) на обучение и воспроизведение УРПИ у крыс

Группа, вещества (n)	Доза, мг/кг	% обучившихся крыс	ЛП перехода в “опасную” часть установки при воспроизведении УРПИ, с
Гр.1, К – К (33)	Экв. объем	79	$99,9 \pm 7,1$
Гр.2а, К – Дп (7)	5	85,7	$103,6 \pm 16,4$
Гр.3а, Дп – К (10)	5	10**	$32,4 \pm 14,7^*$
Гр.4а, Дп – Дп (10)	5	60#	$87,1 \pm 22,3^{\#}$
Гр.2б, К – Афб (8)	20	75	$98,9 \pm 14,1$
Гр.3б, Афб – К (12)	20	92	$115,6 \pm 5,0$
Гр.4б, Афб – Афб (10)	20	90	$114,0 \pm 6,0$

Примечание. ЛП — латентный период; * — отличие от Гр.1 (К – К) при $p \leq 0,05$; ** — отличие от Гр.1 (К – К) при $p \leq 0,01$ (точный критерий Фишера для данных, выраженных в %, и парный *t*-критерий Стьюдента для ЛП); # — отличие от Гр.3 (Дп – К) при $p \leq 0,05$ (точный критерий Фишера для данных, выраженных в %, и *t*-критерий Стьюдента для ЛП), n – число животных в группе.

что проявляется в нарушении воспроизведения УРПИ только при введении препарата до процедуры обучения.

Полученные результаты согласуются с ранее полученными данными, свидетельствующими об асимметричности диссоциированного обучения УРПИ у мышей и крыс при использовании ряда БД анксиолитиков, в частности, хлордиазепоксида или лоразепама [13, 16].

В противоположность этому, введение Афб (20 мг/кг) не оказывало влияния на воспроизведение УРПИ независимо от режима применения препарата (только перед обучением, только перед воспроизведением или и перед обучением, и перед воспроизведением рефлекса, табл. 2).

Таким образом, установлено, что в отличие от классических анксиолитиков Афб не вызывает диссоциативного обучения, что согласуется с результатами об отсутствии у него интероцептивных эффектов в условиях оперантной модели ЛкД. Данные заместительных тестов, в которых Афб у животных, обученных дифференцировке Дп, вызывал условнорефлекторную реакцию, ассоциируемую с введением физиологического раствора, также подтверждают этот вывод. Совокупность полученных результатов согласуется с данными экспериментов *in vitro*, свидетельствующими об отсутствии прямого ГАМК_A-ергического звена в механизме анксиолитического действия Афб [2].

В экспериментальных и клинических исследованиях показано существование положительной корреляции между наркотическим потенциалом ряда психотропных препаратов и их эффективностью как дифференцируемых стимулов при формировании ЛкД, благодаря чему метод ЛкД в настоящее время является классическим элементом батареи тестов для оценки вероятности развития лекарственной зависимости к новым психотропным препаратам [10, 12, 14]. Данные об отсутствии у Афб интероцептивных эффектов позволяют полагать полное отсутствие риска развития лекарственной зависимости при длительном приеме препарата.

ВЫВОДЫ

1. Афобазол (20 мг/кг) не вызывает лекарственную дифференцировку в условиях оперантной модели поведения и диссоциированное обучение на модели условного рефлекса пассивного избегания у крыс, что

свидетельствует об отсутствии у препарата интероцептивных эффектов.

2. Афобазол (20 мг/кг) не воспроизводит интероцептивные свойства диазепама и не изменяет генерализационный профиль интероцептивных эффектов диазепама, что свидетельствует об отсутствии общих звеньев в механизме действия афобазола и диазепама *in vivo*.

3. Полученные данные обосновывают прогноз в отношении минимального риска развития лекарственной зависимости при клиническом применении афобазола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. Л. Гарибова, Т. А. Воронина, Д. В. Стефанков и др., *Фармакол. и токсикол.*, **1**, 67 – 70 (1990).
2. С. Б. Середенин, М. В. Воронин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **72**(1), 3 – 11 (2009).
3. С. Б. Середенин, Т. А. Воронина, Г. Г. Незнамов и др., *Вестн. РАМН*, **11**, 3 – 9 (1998).
4. R. Ader, W. Weijnen, P. Moleman, *Psychon. Sci.*, **26**, 125 – 128 (1972).
5. W. K. Bickel, G. E. Bigelow, K. L. Preston et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **251**, 1053 – 1063 (1989).
6. F. C. Colpaert, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **64**(2), 337 – 345 (1999).
7. C. W. Hodge, K. A. Grant, H. C. Becker, et al., *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **30**, 203 – 213 (2006).
8. Т. С. Калинина, Е. В. Петрянина, Т. А. Воронина, *Экспер. и клин. фармакол.*, **71**(1) 3 – 7 (2008).
9. Т. С. Калинина, Т. Л. Гарибова, Т. А. Воронина, *Behav. Pharmacol.*, **7**(suppl. 1), 55 (1996).
10. T. H. Kelly, W. W. Stoops, A. S. Perry, et al., *Behav. Cognit. Neurosci. Rev.*, **2**(4), 227 – 260 (2003).
11. S. C. Licata, D. M. Platt, J. M. Cook, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **313**(3), 1118 – 1125 (2005).
12. J. L. Martelle, M. A. Nader, *FASEB J.*, **22**, 343 – 353 (2008).
13. Y. Nakagawa, T. Iwasaki, T. Ishima, K. Kimura, *Life Sci.*, **52**, 1935 – 1945 (1993).
14. K. L. Nicholson, R. L. Balster, K. Golembiowska, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **330**, 236 – 248 (2009).
15. D. Overton, *Handbook Psychopharmacol.*, **18**, 59 – 112 (1984).
16. B. Patel, V. B. Ciofalo, L. C. Iorio, *Psychopharmacology*, **61**(1), 25 – 28 (1979).
17. R. J. Tallarida, R. B. Murray, *Manual of Pharmacological Calculations with Computer Programs* (2nd ed.), Springer-Verlag, New York (1987).
18. A. Vakili, K. Tayebi, M. R. Jafari, et al., **39**(5), 427 – 432 (2004).
19. S. Yasar, Z. Justinova, S.-H. Lee, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **317**, 387 – 394 (2006).

Поступила 15.03.10

COMPARATIVE STUDY OF THE INTEROCEPTIVE EFFECTS OF AFOBAZOLE AND DIAZEPAM

A. V. Volkova, T. S. Kalinina, and T. A. Voronina

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

Interoceptive effects of afobazole (20 mg/kg, i.p.) and diazepam (0.5 and 5.0 mg/kg, i.p.) have been investigated using operant drug discrimination (DD) and passive avoidance "step through" state dependent dissociative learning (DL) paradigms in male autbred rats. It is established that afobazole in contrast to classical anxiolytics (diazepam) does not produce the state dependence (DL and DD). In substitution tests, afobazole (20 mg/kg, i.p.) caused saline level responding in diazepam-trained rats and did not influence the general profile of interoceptive diazepam stimulus. The data suggest the absence of overlap in receptor mechanisms of the interoceptive effects of afobazole and diazepam and low probability of drug dependence development after long-term (clinical) afobazole treatment.

Key words: Afobazole, diazepam, interoceptive effects, operant behavior, rats