

## В НИЗКОЙ ДОЗЕ МЕЛАТОНИН УСИЛИВАЕТ ПСИХОТРОПНУЮ И ХРОНОТРОПНУЮ АКТИВНОСТЬ ТОФИЗОПАМА У КРЫС

Э. Б. Арушанян, А. В. Попов<sup>1</sup>

В сочетании с низкой дозой мелатонина усиливается противотревожное действие тофизопама у крыс на моделях «открытое поле» и крестообразный лабиринт, а также его хронотропная активность при оценке временной динамики принудительного плавания.

**Ключевые слова:** мелатонин; тофизопам; синергизм

### ВВЕДЕНИЕ

Как свидетельствуют литературные данные и результаты наших наблюдений, у гормона мозговой железы мелатонина есть ряд психотропных свойств, включая антидепрессивное, ноотропное, гипногенное и противотревожное. По характеру последнего он близок анксиолитикам бензодиазепинового ряда, что побуждало некоторых исследователей, если не использовать препараты гормона с целью их замены, то идти на комбинированную фармакотерапию [2, 3]. При этом в случае сочетания отдельные ингредиенты комплекса в эксперименте и клинике, как правило, назначали в обычных терапевтических дозах. Учитывая известные недостатки бензодиазепинов, представляется целесообразным прибегнуть к комбинированному применению более низких дозировок препаратов. Настоящая работа предпринята для проверки адекватности такого подхода с использованием в качестве представителя бензодиазепинов тофизопама (грандаксина).

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнено 2 серии опытов с различными методическими подходами на 90 белых нелинейных крысах-самцах массой 150 – 180 г. Каждая серия экспериментов состояла из 6 подгрупп: интактные животные, контрольные (повторное в течение недели введение физиологического раствора), а также крысы, получавшие по той же схеме тофизопам (в дозах 1 и 0,1 мг/кг), мелатонин (0,05 мг/кг в виде препарата мелаксен, “Unipharm”, США) и сочетание мелатонина с меньшей дозой тофизопама (0,1 мг/). Все вещества вводили в равном объеме внутривентриально в одно и то же время суток.

В первой серии экспериментов (по 10 крыс в каждой подгруппе) для оценки поведения животных использовали традиционные тесты — “открытое поле” и приподнятый крестообразный лабиринт. Они позволяли оценить спонтанную двигательную и исследовательскую активность, а также степень тревожности крыс. Во второй серии (в подгруппах по 5 животных)

учитывали хронотропные свойства веществ путём регистрации временной динамики принудительного плавания. Для этой цели применяли разработанную в нашей лаборатории хронобиологическую методику регистрации плавательной активности мелких лабораторных животных [5]. Она базировалась на учёте ритмической структуры трёх основным показателей поведения в воде (активное, пассивное плавание и периоды неподвижности – иммобилизации), каждый из которых в секундном диапазоне описывался по нескольким вариантам (от 6 до 36 с). По соотношению самых коротких циклов иммобилизации к общему количеству циклов активного плавания рассчитывали хронобиологический индекс депрессивности.

Животных содержали при естественном освещении в стандартных условиях вивария и свободном доступе к пище и воде. Опыты проводили в строго определённое время (16 – 18 ч) на следующий день после прекращения хронических инъекций веществ. Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с помощью пакета программ Microsoft Excel.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам первой серии опытов, хронический инъекционный стресс, который неизбежно возникал при повторном введении физиологического раствора, заметно отражался на подвижности и исследовательском поведении животных в тестах “открытое поле” и в крестообразном лабиринте. При этом в сравнении с интактными крысами происходило достоверное ограничение горизонтальной и вертикальной двигательной активности, судя по снижению числа пересеченных сегментов и урежению подъёмов на задние лапы (вертикальные стойки). Такого рода поведенческие сдвиги можно принять за показатель роста тревожности, что подтверждается результатами экспериментов в приподнятом крестообразном лабиринте. У крыс контрольной подгруппы укорачивалось время пребывания в открытом рукаве лабиринта, реже возникали и свешивания с горизонтальной платформы (таблица).

В стандартной анксиолитической дозе (1 мг/кг) тофизопам оказывал отчётливое дестрессирующее, про-

<sup>1</sup> Кафедра фармакологии (зав. — проф. Э. Б. Арушанян) Ставропольской государственной медицинской академии, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310.

тивотревожное действие. На это указывало значимое (по сравнению с контрольной подгруппой) возрастание обоих видов движений в “открытом поле” и более продолжительное нахождение крыс в открытом пространстве лабиринта. Вместе с тем при использовании меньшей дозы препарата такого рода дестрессирующий эффект отсутствовал. Он не развивался и в случае изолированного применения мелатонина (0,05 мг/кг). Это совпадает с данными предыдущих наблюдений, по которым эпифизарный гормон при хроническом введении обнаруживает противотревожные свойства лишь в более высоких дозах (0,5 – 1 мг/кг). Зато в случае сочетания подпороговых для ограничения стресса доз тофизопама и мелатонина развивался отчётливый синергизм. Возникающие поведенческие сдвиги, как в “открытом поле”, так и в крестообразном лабиринте приближались к типичному анксиолитическому эффекту более высокой дозы производного бензодиазепина.

Аналогичный синергизм показан и во второй серии экспериментов на хронобиологической модели при оценке временной динамики принудительного плавания крыс (таблица). У животных контрольной подгруппы повторные инъекции физиологического раствора способствовали реорганизации ритмической активности с ростом числа самых коротких (менее 6 с) циклов иммобилизации и с тенденцией к некоторому падению самых длительных (более 18 с) эпизодов. При подобной дизритмии значимо по отношению к интактным животным повышался интегральный коэффициент депрессивности.

Под влиянием более высокой дозы тофизопама (1 мг/кг) обнаружены обратно направленные сдвиги в ритмике плавательного поведения с её затягиванием, судя по нарастанию более продолжительных циклов и ограничению интегрального ритмологического пока-

зателя. В то же время при изолированном введении низких доз тофизопама и мелатонина, по сравнению с данными контрольной группы животных, заметные различия отсутствовали как в структуре ритмических составляющих плавания, так и в величине показателя депрессивности. Однако в случае сочетания веществ возникающие сдвиги напоминали ответ на введение одного тофизопама в повышенной дозе. Этот факт правомерно рассматривать в качестве следствия замедления или затягивания мелатонином колебательного процесса в динамике плавательного поведения, что весьма типично для хронотропной активности гормона. Одновременно последнее обстоятельство характеризует наличие антидепрессивного компонента в спектре психотропного действия обоих веществ.

Полученные результаты, по нашему мнению, свидетельствуют о целесообразности сочетанного применения в клинической практике пониженных, подпороговых для выраженного эффекта доз анксиолитиков и эпифизарного гормона. Таким способом, по-видимому, удастся избежать или минимизировать нежелательные побочные реакции, присущие препаратам бензодиазепинового ряда при лечении не только тревожных расстройств, но и при борьбе с инсомнией.

В основе представленных данных может лежать сходство нейрофизиологических и хронобиологических механизмов, на которых базируются специфические свойства изученных средств. Причиной усиления противотревожной активности тофизопама мелатонином, продемонстрированного в наших опытах на обычных поведенческих моделях, может служить синергичное влияние веществ на одни и те же лимбические структуры головного мозга. В частности, для эпифизарного гормона, как и для типичных анксиолитиков, наиболее вероятной точкой приложения дейст-

#### Влияние низкой дозы мелатонина на поведенческие эффекты тофизопама

Показатель	Открытое поле		Приподнятый крестообразный лабиринт		Секундный ритм			К <sub>д</sub>
	ГДА	ВДА	Время в открытых рукавах	Число свешиваний	< 6	6 – 18	> 18	
	“Открытое поле” и приподнятый крестообразный лабиринт				Временная динамика принудительного плавания			
Интактные	27,5 ± 0,83	4,3 ± 0,9	17,9 ± 0,8	4,2 ± 0,4	39,5 ± 1,6	18,1 ± 0,7	9,8 ± 0,8	0,69 ± 0,10
Физиологический раствор	11,7 ± 2,6 <sup>+</sup>	2,9 ± 0,6 <sup>+</sup>	8,8 ± 0,9 <sup>+</sup>	2,6 ± 0,7	95,2 ± 7,8 <sup>+</sup>	25,2 ± 1,1	5,4 ± 0,7	1,69 ± 0,17 <sup>+</sup>
Тофизопам 1 мг/кг	39,4 ± 0,4*	10,3 ± 2,1* <sup>+</sup>	58,3 ± 7,8*	3,6 ± 1,0	50,6 ± 14,5	10,2 ± 3,5	14,2 ± 0,6 <sup>+</sup>	0,85 ± 0,06*
Тофизопам 0,1 мг/кг	24,5 ± 3,4	3,3 ± 0,8	8,7 ± 1,7	0,4 ± 0,2* <sup>+</sup>	84,5 ± 9,2	24,3 ± 3,0	8,4 ± 0,5	2,03 ± 0,44
Мелаксен 0,05 мг/кг	12,8 ± 2,7	3,8 ± 1,2	3,2 ± 1,9	0,2 ± 0,2* <sup>+</sup>	95,6 ± 12,1	25,7 ± 2,0	7,5 ± 1,1	1,88 ± 0,28
Тофизопам 0,1 мг/кг + мелаксен 0,05 мг/кг	32,8 ± 5,8*	6,2 ± 1,0*	27,2 ± 5,1*	3,1 ± 0,7	42,1 ± 8,4*	29,6 ± 3,5	13,2 ± 1,2	0,41 ± 0,04*

**Примечание.** ГДА — горизонтальная двигательная активность, ВДА — вертикальная двигательная активность, К<sub>д</sub> — коэффициент депрессивности. Изменения достоверны ( $p < 0,05$ ): \* — к животным, получавшим физиологический раствор, + — к интактной группе.

вия служат ГАМК-ергические механизмы, прежде всего, очевидно, гиппокампа [1].

С другой стороны, при оценке временной динамики плавательного поведения у исследованных препаратов показана одинаковая способность к синхронизации высокочастотных биоритмов. Между тем сходное изменение тофизопамом и мелатонином колебательных процессов в организме прежде уже было установлено и при их сравнении в условиях регистрации ритма циркадианной локомоции крыс [4]. Наличие у обоих веществ тождественной хронотропной, ритморганизующей активности, с одной стороны, может дополнительно объяснять происхождение выявленного аддитивного эффекта, а с другой, устранение с их помощью стрессорной дизритмии правомерно рассматривать в качестве одного из компонентов противотревожного действия.

## ВЫВОДЫ

1. В тестах “открытого поля” и крестообразного лабиринта в оптимальной дозе (1 мг/кг) тофизопам демонстрирует у крыс анксиолитическую активность, которая отсутствует при использовании на порядок меньшей дозы препарата. Последняя в сочетании с

подпороговой для поведенческих сдвигов дозой мелатонина (0,05 мг/кг) приводит к отчетливому противотревожному эффекту.

2. В комбинации с малой дозой мелатонина усиливаются также ритморганизующие свойства бензодиазепинового анксиолитика на модели временной динамики принудительного плавания крыс. Предполагается целесообразность сочетанного применения низких доз обоих веществ с целью повышения эффективности лечения и ограничения негативных последствий фармакотерапии тревожных состояний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Б. Арушанян, *Усп. физиол. наук*, **27**(3), 31 – 50 (1996).
2. Э. Б. Арушанян, *Журн. высш. нервн. деят.*, **61**(6), 645 – 654 (2011).
3. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **73**(3), 33 – 40 (2012).
4. Э. Б. Арушанян, А. В. Попов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **69**(2), 14 – 17 (2006).
5. Е. В. Щетинин, В. А. Батурин, Э. Б. Арушанян и др., *Журн. высш. нервн. деят.*, **39**(5), 958 – 964 (1989).

Поступила 06.12.12

## PINEAL HORMONE MELATONIN IN LOW DOSES POTENTIATES PSYCHOTROPIC AND CHRONOTROPIC ACTIVITY OF TOFISOPAM IN RATS

E. B. Arushanyan and A. V. Popov

Department of Pharmacology, Stavropol State Medical University, ul. Mira 310, Stavropol, 355017, Russia

Combination with a low dose of pineal hormone melatonin increased the anxiolytic effect of tofisopam (subthreshold dose) in open-field and cross-maze tests, as well as its chronotropic activity in time-course of forced swimming test in rats.

**Keywords:** melatonin; tofisopam; synergism