

# НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АФОБАЗОЛА НА ИНДУЦИРОВАННУЮ ОТМЕНОЙ ДИАЗЕПАМА ТРЕВОЖНУЮ РЕАКЦИЮ У КРЫС

Л. Г. Колик, И. А. Кадников, В. Н. Жуков, С. Б. Середенин<sup>1</sup>

Продолжительное использование препаратов бензодиазепинового ряда нередко приводит к формированию лекарственной зависимости. В данной работе изучено влияние афобазола на показатели поведения в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт” (ПКЛ) и содержание биогенных аминов в структурах мозга при моделировании синдрома отмены диазепама (4 мг/кг/день, внутривенно, 30 сут) у крыс. Через 48 ч после последней инъекции диазепама афобазол в дозе 5,0 мг/кг препятствовал развитию тревожной реакции, восстанавливая поведенческий паттерн в ПКЛ до уровня животных из контрольной группы. Афобазол повышал сниженное в условиях отмены диазепама содержание дофамина (+ 23,8 %,  $p < 0,05$ ) в стриатуме. Полученные данные дают основания полагать, что афобазол может быть эффективен при купировании индуцированного отменой диазепама анксиогенеза за счет модуляции функциональной активности дофаминергической системы.

**Ключевые слова:** афобазол; синдром отмены диазепама; тревога; крысы.

### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечается рост числа лиц с лекарственной зависимостью. Во Франции “doctor shopping” (одновременное обращение пациента к нескольким врачам) считается одним из важных путей распространения лекарственных средств рецептурного отпуска, в особенности препаратов бензодиазепинового ряда [21]. По выраженности аддиктивного потенциала выделяют четыре группы бензодиазепинов (БД): очень высокий (флунитразепам), высокий (диазепам), средний (алпразолам, бромазепам, клоназепам) и низкий (другие бензодиазепины) [21]. Согласно исследованиям, проведенным в США в период с 1987 по 2002 г., среди лиц старше 65 лет 5,5 % мужчин и 9,8 % женщин постоянно принимают бензодиазепиновые препараты [22]. Хотя у большинства пациентов зарегистрирована зависимость от одного БД, выявляют злоупотребления двумя (24,9 %), а также тремя и более БД (8,9 %) [13].

Одним из проявлений лекарственной зависимости является синдром отмены, характеризующийся в первую очередь повышенной тревогой и беспокойством, то есть действием, обратным фармакологическому эффекту бензодиазепиновых анксиолитиков [19]. Молекулярные механизмы возникновения феномена бензодиазепиновой зависимости остаются до конца неясными, и в клинической практике продолжает использоваться традиционный подход профилактики развития синдрома отмены с постепенным снижением дозировки и заменой короткодействующего на длительно действующий препарат [13]. Стратегии, направленные на коррекцию негативной симптоматики при отказе от фармакотерапии БД, основаны на применении препа-

ратов разных групп, в том числе лекарственных средств с анксиолитической активностью [2, 8, 11, 14].

Небензодиазепиновый анксиолитик афобазол (5-этокси-2-[2-(морфолино)-этилтио] бензимидазола дигидрохлорид) взаимодействует с сигма-1 ( $\sigma_1$ ) бензодиазепиновыми рецепторами, мелатониновыми ( $MT_1$  и  $MT_3$ ) рецепторами и обратимо ингибирует МАО-А [3]. Афобазол способен предотвращать стресс-индуцированное снижение связывающей способности в бензодиазепиновом участке ГАМК<sub>A</sub>-рецептора [4]. Данные литературы позволяют констатировать соответствие первичных молекулярных мишеней действия афобазола механизмам формирования патологической тревоги [9, 10, 17]. С другой стороны, известна взаимосвязь между включенной в формирование аддиктивных состояний мезокортиколимбической системой и БД [23]. Целью данной работы явилось изучение влияния афобазола на поведенческие проявления и нейрохимические сдвиги в ткани мозга, возникающие при синдроме отмены диазепама у крыс.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на аутбредных крысах-самцах массой 180–210 г в начале эксперимента ( $n = 58$ ) (питомник лабораторных животных “Столбовая”). Животных содержали по 6 особей в клетке в стандартных условиях вивария ФГБУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова” РАМН (температура 21–23 °С, относительная влажность 40–60 %) при регулируемом 12 ч/12 ч световом режиме (свет/темнота) с предоставлением воды и брикетированного корма ad libitum в соответствии с приказом МЗ РФ № 267 от 09.06.2003 “Об учреждении правил лабораторной практики”.

Для моделирования синдрома отмены бензодиазепиновых анксиолитиков в работе использовали диазе-

<sup>1</sup> ФГБУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова” РАМН, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8.

пам (“Sigma”), который вводили внутривентриально в виде суспензии с твин-80 в дозе 4 мг/кг/сут (30 сут). Животным из группы “плацебо” вводили воду для инъекций, внутривентриально, 30 сут. Афобазол (субстанция, синтезированная в ФГБУ “НИИ фармакологии им. В. В. Закусова” РАМН) в водном растворе в дозе 5 мг/кг, внутривентриально, вводили однократно. Изучаемые соединения вводили из расчета 0,1 мл/100 г массы тела животных.

Для оценки уровня тревожности животных использовали методику “приподнятый крестообразный лабиринт” (ПКЛ) [2]. В течение 300 с регистрировали следующие показатели: время, проведенное в светлых рукавах лабиринта, отдельно число заходов в светлые и темные рукава лабиринта, время пребывания в центре, число заходов в центр, число наклонов головы в открытых рукавах. Проявление синдрома отмены регистрировали через 48 ч после прекращения использования диазепама в соответствии со схемой: группа 1 “контроль” — вода для инъекций за 30 мин до тестирования в тесте ПКЛ ( $n = 6$ ); группа 2 “диазепам-отмена” — вода для инъекций через 48 ч после отмены диазепама за 30 мин до тестирования в тесте ПКЛ ( $n = 6$ ); группа 3 “афобазол” — афобазол через 48 ч после отмены диазепама за 30 мин до тестирования в тесте ПКЛ ( $n = 6$ ).

Определение моноаминов и их метаболитов в различных структурах головного мозга у крыс проводили с помощью метода высоко эффективной жидкостной хроматографии. Животных декапитировали, извлекали головной мозг, далее выделенные фронтальную кору, гиппокамп, гипоталамус, стриатум взвешивали и хранили при температуре жидкого азота ( $-197^\circ\text{C}$ ) до хроматографирования. Определяли содержание моноаминов (норадреналин — НА, дофамин — ДА, серотонин — 5-ОТ) и их метаболитов (3,4-диоксифенилуксусная кислота — ДОФУК, гомованилиновая кислота — ГВК, 5-индолуксусная кислота — 5-ОИУК) в выделенных структурах мозга [2]. Полученные результаты обрабатывали с использованием компьютерной программы “Мультихром 1.5” (Ampersand). В эксперименте использовали следующие группы животных: 1 — “контроль” (декапитация через 30 мин после последнего введения воды для инъекций,  $n = 8$ ), 2 —

“афобазол-контроль” (декапитация через 30 мин после введения афобазола крысам, получавшим в течение 30 сут воду для инъекций,  $n = 8$ ), 3 — “диазепам” (декапитация через 30 мин после последнего введения диазепама,  $n = 8$ ), 4 — “диазепам-отмена” (декапитация через 48 ч после отмены диазепама,  $n = 8$ ), 5 — “афобазол” (декапитация через 30 мин после введения афобазола крысам через 48 ч после отмены диазепама,  $n = 8$ ).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета программ Statistica 6.0. Оценку достоверности полученных результатов проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA; тест Фишера), непараметрического U критерия Манна-Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Через 48 ч после отмены диазепама у крыс, получавших препарат в течение 30-ти суток (группа “диазепам-отмена”), отмечено значительное сокращение времени пребывания в открытых рукавах лабиринта и уменьшение числа заходов в открытые рукава, по сравнению с животными из контрольной группы, что соответствует ранее полученным данным [2, 12] и указывает на развитие тревожной реакции у крыс.

Афобазол при однократном системном введении в дозе 5 мг/кг купировал индуцированную отменой диазепама тревогу (группа “афобазол”), увеличивая и время ( $p < 0,05$ ), и число заходов ( $p < 0,05$ ) в открытые рукава лабиринта (табл. 1). В отношении общей двигательной активности, оцениваемой по общему числу заходов в рукава лабиринта, и направленной исследовательской активности, определяемой по числу кивков, статистически значимых изменений не выявлено.

Важнейшую роль в формировании поведенческих реакций играют системы моноаминов гипоталамуса, лимбической системы, стриатума, подкорковых ядерных образований и неокортекса. Вовлеченность норадренергической, дофаминергической и серотонинергической систем в механизм развития ответа на эмоционально-стрессовое воздействие к настоящему времени установлена во множестве исследований.

В данной работе в условиях прекращения хронического введения диазепама не зарегистрировано стати-

Таблица 1. Влияние афобазола (5 мг/кг, внутривентриально, однократно) на поведение крыс в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт” после отмены диазепама ( $M \pm SEM$ )

Параметры	Контроль	Диазепам-отмена	Афобазол
Время в открытых рукавах, с	31,2 ± 5,5	8,8 ± 6,6 <sup>#</sup>	44,0 ± 9,8*
Число заходов в открытые рукава	1,5 ± 0,3	0,4 ± 0,2 <sup>#</sup>	2,0 ± 0,4*
Заходы в закрытые рукава лабиринта	3,2 ± 0,5	3,2 ± 1,6	3,4 ± 0,8
Общее число заходов в рукава	4,7 ± 0,8	3,6 ± 1,7	5,4 ± 1,2
Время в центре, с	21,2 ± 3,1	17,0 ± 8,9	18,2 ± 6,0
Заходы в центр	3,8 ± 0,6	2,6 ± 1,7	4,0 ± 1,1
Число кивков	3,8 ± 0,7	2,8 ± 0,9	4,5 ± 1,2

**Примечание.** Статистически достоверные различия по сравнению: <sup>#</sup> —  $p < 0,05$  — с группой “контроль”, \* —  $p < 0,05$  — с группой “диазепам-отмена” согласно непараметрическому U критерию Манна-Уитни.

стически значимого изменения в содержании серотонина в изученных структурах мозга, хотя, по мнению ряда авторов, возрастание тревоги в период бензодиазепиновой “абстиненции” определяется увеличением активности серотонинергической системы в гиппокампальных [12, 14] и корковых отделах головного мозга [8]. Однако в настоящем исследовании изменений в уровне 5-ОТ в гиппокампе не выявлено ( $0,93 \pm 0,05$  и  $0,82 \pm 0,03$  пмоль/мг ткани, “контроль” и “дiazepam-отмена”, соответственно), что может быть связано с особенностями проведения эксперимента, в частности, временем экспозиции с diazepamом [12, 18], его дозировкой [18], продолжительностью лишения БД [18].

Через 48 ч после отмены diazepamа (группа “diazepam-отмена”) наибольшие статистически значимые нейрохимические сдвиги отмечены в стриатуме, где выявлено уменьшение концентрации ДА ( $p < 0,01$ ) и увеличение содержания НА ( $p < 0,05$ ), а также достоверное увеличение обмена ДА ( $p < 0,05$ ), по сравнению с животными, получавшими diazepam в течение 30-ти суток (группа “diazepam”), что свидетельствует о повышенном уровне тревоги. Афобазол на фоне отмены diazepamа увеличивает содержание ДА (+ 23,8 %,  $p < 0,05$ ) и снижает содержание ДОФУК (– 36,6 %,  $p < 0,01$ ) и оборот ДА ( $p < 0,01$ ) по сравнению с группой “diazepam-отмена” (табл. 2). Показано, что у животных, лишенных бензодиазепиновой зависимости, афобазол *per se* также уменьшает концентрацию ДОФУК (– 32,9 %,  $p < 0,01$ ) и оборот ДА ( $p < 0,01$ ), однако не влияет на содержание ДА в стриатуме (табл. 2).

В настоящей работе впервые показаны анксиолитические свойства афобазола при моделировании зависимости от diazepamа у крыс. Несмотря на то что в этиологии бензодиазепиновой зависимости многое остается неясным, подобные эффекты в отношении индуцированной отменой БД тревоги описаны ранее при действии агониста ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов баклофена [14],

селективного антагониста  $\alpha(1)$ -субъединицы ГАМК<sub>A</sub>-рецептора  $\beta$ CCt [11], агониста серотониновых 5-НТ<sub>1A</sub>-рецепторов бупирона [14], антагониста 5-НТ<sub>2A</sub>-рецепторов циамемазина [8], антагониста холецистокениновых ХЦК<sub>1</sub>-рецепторов соединения ГБ-115 [2].

В обзоре Е. J. Cobos (2008) представлен фармакологический профиль агонистов  $\sigma_1$  рецепторов, предполагающий их использование в качестве агентов для терапии тревожно-депрессивных состояний и аддикций химической природы [10]. Вместе с тем обратимое угнетение активности MAO-A способствует отвыканию от курения табака и смягчает проявления абстиненции у курильщиков с большим стажем [9]. Клинические исследования подтверждают анксиолитические свойства агонистов МТ<sub>1</sub> рецепторов [17]. Поэтому не исключено, что наблюдаемое снижение тревоги и восстановление поведенческих характеристик при отмене diazepamа происходит вследствие комплексного влияния афобазола на  $\sigma_1$  и МТ<sub>1</sub> рецепторы, а также за счет ингибирования MAO-A.

Из данных литературы известно, что активность дофаминергической системы снижается при сильном и/или хроническом стрессе, способном вызывать выраженное угнетение поведения [20]. Совокупность поведенческих, физиологических и нейрохимических проявлений, составляющих синдром отмены БД, вероятно, соответствует понятию “сильного стресса” [5] и согласуется с гипотезой об обратном U-образном влиянии стресса на дофаминергические процессы. Имеются данные о способности агонистов  $\sigma_1$ -рецепторов увеличивать дофаминергическую передачу [15]. В настоящей работе показано, что афобазол при однократном системном введении восстанавливает содержание дофамина в стриатуме, сниженное у крыс с выраженной тревожной реакцией, развивающейся в условиях отмены БД. Вместе с тем афобазол не влиял на уровень дофамина в ткани мозга у животных из кон-

Таблица 2. Влияние афобазола (5 мг/кг, внутривенно, однократно) на содержание моноаминов и их метаболитов в стриатуме у крыс после отмены diazepamа

Моноамины (группы)	ДА	ДОФУК	ГВК	НА	5-ОТ	5-ОИУК	ДОФУК/ДА	ГВК/ДА	(ДОФУК + ГВК)/ДА	5-ОИУК/5-ОТ
Контроль	38,42 ± 2,04	2,98 ± 0,14	1,86 ± 0,18	0,10 ± 0,04	1,32 ± 0,11	1,32 ± 0,07	0,078 ± 0,003	0,048 ± 0,004	0,126 ± 0,004	1,01 ± 0,036
Афобазол-контроль	42,46 ± 2,23	2,00 ± 0,18**	1,49 ± 0,14	0,04 ± 0,01	1,40 ± 0,14	1,18 ± 0,14	0,047 ± 0,004**	0,036 ± 0,004*	0,083 ± 0,007**	0,847 ± 0,048
		– 32,9 %					– 39,8 %	– 25,0 %	– 34,1 %	
Diazepam	37,37 ± 1,57	2,48 ± 0,20	1,60 ± 0,24	0,03 ± 0,01	1,57 ± 0,07	1,56 ± 0,07	0,067 ± 0,004*	0,042 ± 0,006	0,108 ± 0,009*	1,002 ± 0,059
Diazepam-отмена	29,82 ± 2,82** <sup>xx</sup>	2,32 ± 0,25*	1,51 ± 0,10	0,13 ± 0,06 <sup>x</sup>	1,66 ± 0,19	1,32 ± 0,08	0,078 ± 0,003 <sup>xx</sup>	0,05 ± 0,003	0,127 ± 0,004 <sup>x</sup>	0,816 ± 0,052
Афобазол	36,95 ± 1,90 <sup>#</sup>	1,47 ± 0,18 <sup>##xx</sup>	1,21 ± 0,19 <sup>**</sup>	0,06 ± 0,04	1,46 ± 0,18	1,28 ± 0,13 <sup>*</sup>	0,04 ± 0,004 <sup>###xx</sup>	0,033 ± 0,004 <sup>###**</sup>	0,073 ± 0,008 <sup>#####</sup>	0,914 ± 0,113
	+ 23,8 %	– 36,6 %					– 48,7 %	– 34 %	– 42,5 %	

**Примечание.** Данные представлены в виде  $M \pm S.E.M.$  (пмоль/мг ткани); статистически значимые различия по сравнению с группой “контроль” (\* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ ), с группой “diazepam” (<sup>x</sup> —  $p < 0,05$ , <sup>xx</sup> —  $p < 0,01$ ), с группой “diazepam-отмена” (<sup>#</sup> —  $p < 0,05$ , <sup>##</sup> —  $p < 0,01$ ); ANOVA, Fisher LSD тест. В каждой группе по 8 животных. НА — норадреналин, ДОФУК-3,4 — диоксифенилуксусная кислота, ДА — дофамин, 5-ОИУК — 5-оксиндоуксусная кислота, ГВК — гомованилиновая кислота, 5-ОТ — 5-гидрокситриптофан.

трольной группы. Полученный результат не противоречит данным Е. А. Anderzhanova (2013), согласно которым афобазол оказывает анксиолитическое действие при психоэмоциональном стрессе у высокотревожных мышей линии BALB/c за счет модуляции дофаминергической передачи [6].

Как показано в табл. 2, под влиянием афобазола у крыс происходит снижение содержания ДОФУК и оборота ДА в стриатуме, что соответствует данным предыдущих исследований и может быть обусловлено ингибирующим влиянием препарата на основной фермент биодegradации дофамина МАО-А [1, 3].

Моноаминергические системы находятся в тесной взаимосвязи с другими нейромедиаторными системами и в свою очередь испытывают влияние различных модулирующих воздействий. В настоящее время накоплены доказательства вовлеченности гиперчувствительных глутаматных рецепторов в механизмы формирования БД зависимости [5, 24]. С другой стороны, в опытах *in vitro* доказана эффективность афобазола на модели глутаматной токсичности [7]. Поскольку активация  $\sigma_1$ -рецепторов опосредует регуляцию потенциал-зависимых ионных каналов и транспорт  $\text{Ca}^{2+}$  через NMDA-рецепторы, агонисты  $\sigma_1$ -рецепторов, по-видимому, способны ингибировать пресинаптическое высвобождение глутамата [16]. Отмеченная эффективность афобазола в условиях отмены БД может быть в определенной степени обусловлена его взаимодействием с  $\sigma_1$ -рецепторами. Однако данные гипотезы требуют дальнейшего исследования и экспериментального подтверждения.

## ВЫВОДЫ

1. Афобазол в дозе 5 мг/кг, внутривенно, при однократном введении купирует тревожную реакцию у крыс, возникающую при отмене диазепам, увеличивая число заходов ( $p < 0,05$ ) и время пребывания ( $p < 0,05$ ) в открытых рукавах “приподнятого крестообразного лабиринта”.

2. В опытах *ex vivo* афобазол в дозе 5 мг/кг, внутривенно, при однократном введении восстанавливает функциональную активность дофаминергической системы, увеличивая в стриатуме содержание дофамина (+23,8 %,  $p < 0,05$ ), сниженное в условиях отмены диазепам.

## ЛИТЕРАТУРА

1. М. В. Воронин, Л. Н. Аксенова, О. А. Бунеева и др., *Бюл. экспер. биол.*, **147**(7), 31 – 33 (2009).
2. Л. Г. Колик, И. А. Кадников, В. Н. Жуков и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **74**(10), 52 – 56 (2011).
3. С. Б. Середенин, М. В. Воронин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **72**(1), 3 – 11 (2009).
4. М. А. Яркова, *Экспер. и клин. фармакол.*, **74**(8), 3 – 7 (2011).
5. C. Allison, J. A. Pratt, *Neuropsychopharmacol.*, **31**(3), 602 – 619 (2006).
6. E. A. Anderzhanova, H. Bächli, O. A. Buneeva, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **708**(1–3), 95 – 104 (2013).
7. N. A. Antipova, D. S. Sapozhnikova, M. Y. Stepanichev, et al., *Bull. Exp. Biol. Med.*, **149**(2), 201 – 203 (2010).
8. A. Benyamina, M. Naassila, M. Bourin, *Psychiatry Res.*, **198**(2), 307 – 312 (2012).
9. I. Berlin, S. Saïd, O. Spreux-Varoquaux, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **58**(4), 444 – 452 (1995).
10. E. J. Cobos, J. M. Entrena, F. R. Nieto, et al., *Curr. Neuropharmacol.*, **6**(4), 344 – 366 (2008).
11. J. Divljaković, M. Milić, O. A. Namjoshi, et al., *Brain Res. Bull.*, (91), 1 – 7 (2013).
12. L. dos Santos, T. G. de Andrade, F. G. Graeff, *J. Psychopharmacol.*, **24**(5), 725 – 731 (2010).
13. M. Faccini, R. Leone, B. Pajusco, et al., *Risk Manag Healthc Policy.*, (5), 43 – 48 (2012).
14. S. E. File, N. Andrews, *Biochem. Soc. Symp.*, (59), 97 – 106 (1993).
15. T. Kobayashi, K. Matsuno, M. Murai, et al., *Neurochem Res.*, **22**(9), 1105 – 1109 (1997).
16. K. Kurata, M. Takebayashi, S. Morinobu, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **311**(1), 237 – 245 (2004).
17. M. N. Levitan, M. Papelbaum, A. E. Nardi, *Exp. Clin. Psychopharmacol.*, **20**(6), 504 – 509 (2012).
18. I. D. Martijena, M. Tapia, V. A. Molina, *Brain Res.*, **712**(2), 239 – 44 (1996).
19. R. C. Oude Voshaar, *Tijdschr. Gerontol. Geriatr.*, **43**(3), 137 – 147 (2012).
20. E. N. Pothos, L. Hernandez, B. G. Hoebel, *Obes. Res.*, **3**(Suppl. 4), 525S – 529S (1995).
21. V. Pradel, C. Delga, F. Rouby, et al., *CNS Drugs*, **24**(7), 611 – 620 (2010).
22. K. R. Stowell, C. C. Chang, J. Bilt, et al., *J. Am. Geriatr. Soc.*, **56**(12), 2285 – 2291 (2008).
23. K. R. Tan, M. Brown, Gw. Labouèbe, et al., *Nature*, **463**(7282), 769 – 774 (2010).
24. M. Tsuda, N. Shimisu, T. S. Suzuki, *Jpn. J. Pharmacol.*, **81**(1), 1 – 6 (1999).

Поступила 10.01.14

## ASSESSMENT OF AFOBAZOLE EFFECTS ON DIAZEPAM WITHDRAWAL-INDUCED ANXIETY IN RATS

L. G. Kolik, I. A. Kadnikov, V. N. Zhukov, and S. B. Seredenin

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

Long-term administration of benzodiazepines is known to be associated with drug dependence. The aim of the present work was to investigate the effects of non-benzodiazepine anxiolytic afobazole in the treatment of benzodiazepine withdrawal syndrome. Male outbred rats were treated with either diazepam (4.0 mg/kg, i.p.) or vehicle for 30 days and then abruptly withdrawn for 48 h. Animals were tested in the elevated plus maze test. In addition, neurochemical shifts were evaluated in the selected brain structures (striatum, hippocampus, hypothalamus, and frontal cortex) during diazepam withdrawal. Withdrawn animals made fewer entries and spent less time on the open arms than did vehicle-treated rats and demonstrated a decrease in the dopamine level in striatum as compared with vehicle and diazepam-treated ones. Afobazole (5.0 mg/kg, i.p.) effectively (i) ameliorated withdrawal-induced anxiety, returning behavioral pattern in the elevated plus maze test up to levels comparable to that in vehicle-treated animals, and (ii) increased withdrawal-reduced dopamine level (+23.8%,  $p < 0.05$ ) in striatum. It is suggested that afobazole, due to its multitarget receptor action, can be useful in the diazepam withdrawal-induced anxiety blockade through modulation of dopaminergic system activity.

**Keywords:** afobazole; diazepam; withdrawal syndrome; anxiety; rats