

ВЛИЯНИЕ АФОБАЗОЛА НА АНТИНОЦИЦЕПТИВНЫЕ СВОЙСТВА МОРФИНА

Л. Г. Колик, В. Н. Жуков, С. Б. Середенин¹

На беспородных мышах изучено влияние афобазола в дозах 1 и 10 мг/кг на антиноцицептивные эффекты морфина в дозе 3 мг/кг в тестах “hot plate” и “tail flick”. Установлено, что афобазол ослабляет анальгетическое действие морфина. Выявленный эффект предотвращается антагонистом σ_1 -рецепторов галоперидолом в дозе 2 мг/кг.

Ключевые слова: афобазол, ноцицепция, морфин, σ_1 -рецепторы, мыши

ВВЕДЕНИЕ

Афобазол {2-[2-(морфолино)этилтио]-5-этокси-бензимидазола дигидрохлорид}, селективный анксиолитик, разработанный в ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, зарегистрирован в качестве лекарственного средства в 2005 г. [1]. Исследование рецепторного взаимодействия афобазола выявило его специфическое связывание с σ_1 -рецепторами [10]. Известно, что “прототипный” лиганд σ_1 -рецепторов (+)пентазоцин ослабляет анальгетическое действие морфина, а антагонист σ_1 -рецепторов галоперидол предотвращает данный эффект [3]. Целью настоящей работы явилось изучение влияния афобазола на индуцированную морфином анальгезию в тестах термической ноцицепции у мышей.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводили на беспородных мышах-самцах массой 18 – 22 г. Животных в течение 10 суток до начала эксперимента содержали в стандартных условиях вивария ГУ НИИ фармакологии РАМН по 10 особей в клетке. Эксперименты проводили в период 9:00 – 13:00 в осенне-зимний период.

Афобазол (1 и 10 мг/кг) и морфина гидрохлорид (3 мг/кг) растворяли в дистиллированной воде; галоперидол (2 мг/кг) растворяли в дистиллированной воде с 1 – 2 каплями твин-80. Вещества вводили внутривентриально в объеме 0,1 мл/10 г массы животного.

Для изучения ноцицептивных реакций животных предварительно отбирали по результатам фонового тестирования. В опыт брали мышей, латентный период реакции которых в тесте “tail flick” не превышал 4 с, в тесте “hot plate” — 15 с. Вещества вводили через 1 ч после фонового тестирования.

Тестирование ноцицептивной реакции выполняли при введении морфина, афобазола, их комбинации и на фоне блокады σ_1 -рецепторов галоперидолом по схеме: галоперидол → 15 мин → морфин (или морфин + афобазол) → 30 мин → тестирование латентного периода реакции.

В тесте “hot plate” животных помещали на нагретую до $55 \pm 0,5$ °С медную пластину, являющуюся дном цилиндра из оргстекла диаметром 15 см. Фиксировали

время появления ноцицептивной реакции (лизание лапы или прыжок). Латентный период реакции в 30 с расценивали как 100 % анальгезию.

В тесте “tail-flick” с помощью анальгезиметра *analgesia test, tail flick type 812* фирмы “Hugo Sachs Electronic” (Германия) регистрировали время отдергивания хвоста от момента нанесения на расстоянии 1 см от его корня локального теплового воздействия. Латентный период реакции в 20 с оценивали как 100 % анальгезию.

Полученные данные рассчитывали в процентах от максимально возможного эффекта (МВЭ) [7].

Для статистической обработки данных использовали непараметрический критерий U Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что афобазол в дозах 1 и 10 мг/кг самостоятельным анальгетическим эффектом в тестах “hot plate” и “tail flick” не обладает. При сочетанном его введении с морфином наблюдали статистически значимое уменьшение латентного периода ноцицептивных реакций (рис. 1).

Не проявляя анальгетического эффекта *per se*, галоперидол усиливает антиноцицептивные эффекты морфина в указанных тестах. Предварительная блокада σ_1 -рецепторов галоперидолом предотвращает снижение анальгетического действия морфина, которое наблюдается при совместном его использовании с афобазолом (рис. 2).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о способности афобазола модулировать антиноцицептивные эффекты морфина на супраспинальном (“hot plate”) и спинальном (“tail flick”) уровнях.

Функциональное состояние эндогенной опиоидной системы в определенной степени связано с активностью других нейрохимических систем ЦНС [11]. В последние годы в регуляции опиоидной анальгезии большое внимание уделяется роли σ_1 -рецепторной системы [8, 9]. Она рассматривается как “антиопиоидная” в зависимости от уровня “тонической активности” σ_1 -рецепторов [3, 4, 6]. Антагонист σ_1 -рецепторов галоперидол потенцирует опиоидную анальгезию [5], тогда как агонист σ_1 -рецепторов (+)пентазоцин значительно ее понижает [2]. Принимая во внимание эти данные, полученные в настоящей работе результаты о влиянии афобазола на индуцированную морфином анальгезию, позволяют полагать, что афобазол, так же как (+)пентазоцин, является агонистом

¹ Отдел фармакогенетики (руководитель — акад. РАМН С. Б. Середенин) ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

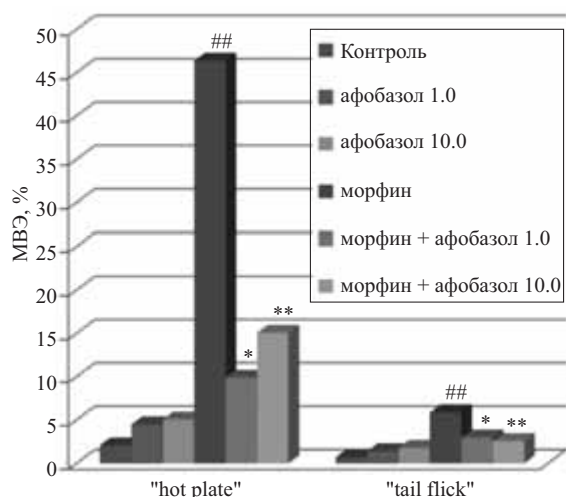


Рис. 1. Влияние афобазола и морфина на ноцицептивные реакции у мышей в тестах "hot plate" и "tail flick".

Статистически значимые отличия по сравнению: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ с группой морфина; с контролем ### — $p < 0,01$. Непараметрический критерий Манна-Уитни. В группе 5 – 10 животных.

Здесь и на рис. 2 по оси абсцисс — термические модели ноцицепции, по оси ординат — латентный период реакции животных, выраженный в % от максимально возможного эффекта (МВЭ):

% от МВЭ = (латентный период реакции после введения соединения минус фоновый латентный период реакции)/(максимальное время экспозиции минус фоновый латентный период реакции) · 100 % [7].

σ_1 -рецепторов. Следует отметить, что в условиях сочетанного использования афобазола в качестве анксиолитика в медицинской практике необходимо иметь в виду возможное ослабление болеутоляющего действия опиоидов.

ВЫВОДЫ

1. Афобазол в дозах 1 и 10 мг/кг ослабляет анальгетическое действие морфина в тестах "hot plate" и "tail flick".

2. Галоперидол в дозе 2 мг/кг препятствует проявлению действия афобазола на индуцированную морфином анальгезию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Регистрационное удостоверение № ЛС-000861(2005).
2. W. D. Bowen, B. R. De Costa, S. B. Hellewell, J. M. Walker, and K. C. Rice, *Mol. Neuropharmacol.*, **3**, 117 – 126 (1993).
3. C.-C. Chien and G. W. Pasternak, *Eur. J. Pharmacol.*, **250**, R7 – R8 (1993).

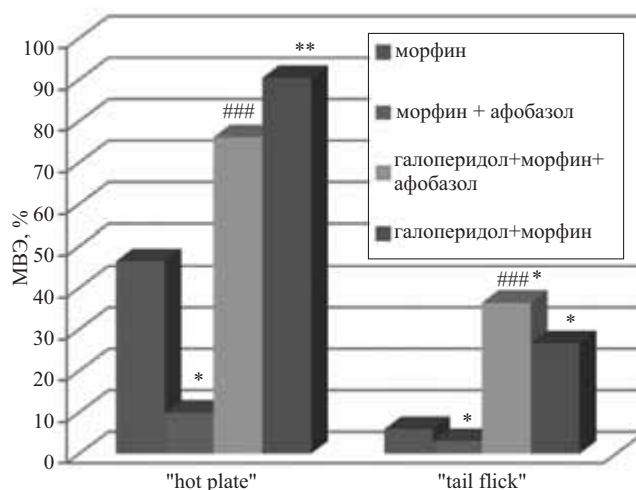


Рис. 2. Влияние антагониста σ_1 -рецепторов — галоперидола на эффекты афобазола и морфина в условиях ноцицептивной стимуляции у мышей в тестах "hot plate" и "tail flick".

Статистически значимые отличия: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ по сравнению с группой морфина; ### — $p < 0,001$ по сравнению с группой морфин + афобазол. Критерий Манна-Уитни. В группе 10 – 17 животных. Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

4. C.-C. Chien and G. W. Pasternak, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **271**, 1583 – 1590 (1994).
5. C.-C. Chien and G. W. Pasternak, *Neurosci. Lett.*, **190**, 137 – 139 (1995).
6. M. A. King, S. Bradshaw, A. H. Chang, J. E. Pintar, and G. W. Pasternak, *J. Neurosci.*, **21**, 7788 – 7792 (2001).
7. D. Le Bars, M. Gozariu, S. W. Cadden, *Pharmacol. Rev.*, **53**(4), 597 – 652 (2001).
8. J. Mei and G. Pasternak, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **300**(4), 1070 – 1074 (2002).
9. J. Mei and G. Pasternak, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **322**(3), 1278 – 1285 (2007).
10. S. Seredenin, G. Neznamov, M. Yarkova, et al., *J. Neuropharmacol.*, **11**(Suppl.1), 275 (2008).
11. J. M. van Ree, M. A. F. M. Gerrits and L. J. M. J. Vanderschuren, *Pharmacol. Rev.*, **51**(2), 341 – 396 (1999).

Поступила 25.09.08

AFOBAZOLE EFFECTS ON ANTINOCICEPTIVE PROPERTIES OF MORPHINE

L. G. Koliik, V. N. Zhukov, and S. B. Seredenin

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

The effects of afobazole (1.0 and 10.0 mg/kg, i.p.) on the antinociceptive properties of morphine (3.0 mg/kg, i.p.) were studied in mice. It is shown that afobazole attenuates the analgesic action of morphine in the "hot plate" and "tail flick" tests. This effect was prevented by sigma 1 receptor antagonist haloperidol (2.0 mg/kg, i.p.). Data obtained suggested that a decrease in the morphine antinociceptive action by afobazole is related to its agonistic interaction with sigma 1 receptors at supraspinal and spinal levels.

Key words: Afobazole, sigma 1 receptors, morphine, nociception