

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

АФОБАЗОЛ И ТРЕВОЖНОСТЬ, ВЫЗВАННАЯ ИШЕМИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ МОЗГА

С. Б. Середенин¹, В. П. Акопян², М. Г. Баласанян², А. В. Топчян²

В опытах на крысах изучена способность селективного анксиолитика афобазола предотвращать тревожность, вызванную локальной ишемией мозга. Установлено, что окклюзия средней мозговой артерии (ОСМА) сопровождается развитием тревожности, которая в зависимости от продолжительности ишемии усиливается. Афобазол в дозе 1 мг/кг, введенный в течение 6 дней после ОСМА, предотвращает развитие тревожности, что проявляется увеличением параметров, характеризующих поведение животных в приподнятом крестообразном лабиринте. При длительном введении афобазола в течение 12 суток после перевязки средней мозговой артерии толерантность к препарату не развивалась. Полученные данные свидетельствуют о том, что выявленный ранее выраженный характер анксиолитического действия препарата проявляется и в условиях локальной ишемии мозга.

Ключевые слова: афобазол, тревожность, локальная ишемия мозга

ВВЕДЕНИЕ

Для оценки результатов лечения инсульта важное значение имеют психоневрологические последствия цереброваскулярных расстройств, которые включают широкий спектр эмоциональных и когнитивных нарушений [6]. Часто инсульт сопровождается повышенным чувством тревоги [11]. У 25–50 % больных с острыми цереброваскулярными нарушениями развиваются генерализованные тревожные расстройства, которые регистрируются даже через три года после перенесенного ишемического инсульта [5].

Этиология тревожности, развивающейся при инсульте, остается невыясненной [11]. Изучение поведенческих изменений, развивающихся после ишемического инсульта, и изыскание путей их фармакологической коррекции показало, что лишь немногие из исследованных средств эффективны при лечении больных инсультом и способны устранять его психоневрологические нарушения. Данные клинических наблюдений свидетельствуют о том, что у больных, перенесших ишемический инсульт, побочные эффекты бензодиазепинов более выражены [10]. Поэтому проводится интенсивный поиск анксиолитиков, лишенных побочных эффектов бензодиазепинов и эффективных при лечении психоневрологических последствий ишемического инсульта [7].

В связи с изложенным нами изучено влияние оригинального селективного анксиолитика афобазола, разработанного в НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, на тревожность, вызванную локальным ишемическим поражением мозга [3]. Клинико-экспериментальное изу-

чение афобазола показало отсутствие у препарата седативного и миорелаксантного эффектов [2, 4].

Выбор афобазола продиктован особенностями механизма его действия, в частности, способностью усиливать ГАМК-ергическую передачу [4]. Вместе с тем известно, что одним из важных аспектов фармакологической нейропротекции является изыскание средств, способных повышать ГАМК-ергическую тормозную функцию. Более того, система ГАМК модулирует нейрональную гипервозбудимость и при патологической тревожности и анксиогенезе [8].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Локальную ишемию мозга у крыс вызывали перевязкой средней мозговой артерии по А. Tamura [12] в модификации [1]. Исследования проводили на 68 беспородных белых крысах массой 200–250 г под общей анестезией хлоралгидратом (400 мг/кг внутривенно).

Анксиолитическую активность афобазола в условиях ОСМА изучали на крысах в тесте приподнятого крестообразного лабиринта [9]. Животных выдерживали в темноте в течение 1 мин, затем помещали на центральную площадку в направлении к одному из открытых рукавов. В течение 5 мин фиксировали отдельно: количество забегов в открытые рукава лабиринта; количество забегов в закрытые рукава лабиринта; время пребывания животного в открытых рукавах лабиринта; время пребывания животного в закрытых рукавах лабиринта; время пребывания животного на центральной площадке. Эксперименты проводили при комнатном освещении во временном интервале от 9 ч до 14 ч.

Афобазол вводили внутривенно в дозе 1 мг/кг дважды в день. Полученные данные представлены в виде $M \pm SD$ с применением однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с оценкой достоверности отличия опытных данных от контрольных значений с использованием *t*-критерия Стьюдента.

¹ ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

² Кафедра фармакологии (зав. — акад. НАН РА В. П. Акопян) Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци, Ереван, 475025, ул. Корюна, 2.

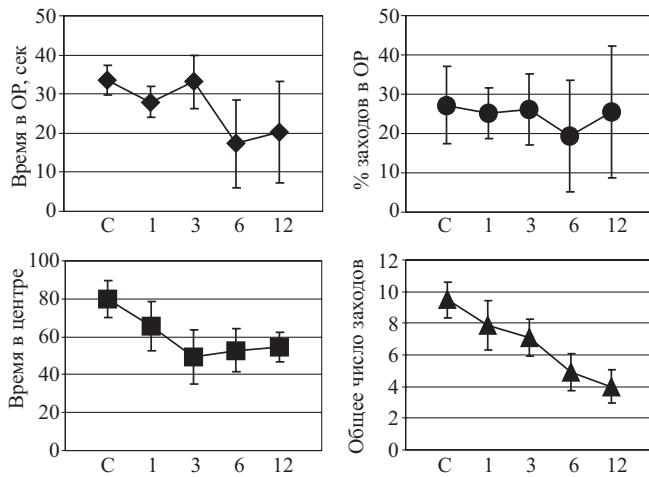


Рис. 1. Поведение крыс в тесте приподнятого крестообразного лабиринта в различные сроки после окклюзии средней мозговой артерии.

Обозначения: С — контроль; 1, 3, 6, 12 — после перевязки через 1, 3, 6, 12 суток соответственно. ОР — открытые рукава

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, представленные на рис. 1, свидетельствуют о том, что уже через 24 ч после окклюзии средней мозговой артерии у животных отмечаются поведенческие изменения, подтверждающие развитие тревожности. Статистически достоверно уменьшается время, проведенное в открытых рукавах лабиринта ($F_{1,30} = 13,22; p < 0,01$), на центральной площадке ($F_{1,30} = 10,77; p < 0,05$), падает общее число заходов в рукава ($F_{1,30} = 10,36; p < 0,01$).

Увеличение срока ишемии до 3 дней особо не сказалось на параметрах поведения животных по сравнению с

первыми сутками. Изменения были отмечены лишь в поведении, характеризуемом временем, проведенным животными на центральной площадке лабиринта ($F_{1,30} = 10,77; p < 0,01$): оно продолжало достоверно уменьшаться. Наоборот, время в открытых рукавах возрастало, проявляя тенденцию к восстановлению до контрольного уровня ($F_{1,30} = 0,062; p > 0,05$).

Дисперсионный анализ поведения крыс через 6 дней после ишемического поражения показал выраженный характер воздействия окклюзии на основные параметры, характеризующие поведение крыс в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ): время пребывания животных в открытых рукавах ($F_{1,29} = 17,58; p < 0,05$); время задержки в центре лабиринта ($F_{1,29} = 39,75; p < 0,01$). Понижение данных параметров сопровождалось выраженным уменьшением общего числа заходов животных в рукава лабиринта ($F_{1,29} = 111,83; p < 0,01$).

Статистически достоверный и более выраженный характер изменений параметров поведения в ПКЛ был продемонстрирован при увеличении срока ишемического воздействия до 12 сут: времени, проведенного в открытых рукавах ($F_{1,29} = 20,33; p < 0,05$) и центре лабиринта ($F_{1,29} = 38,83; p < 0,01$); общего числа заходов в рукава ($F_{1,29} = 144,54; p < 0,01$). После данного срока ишемии понижалось время пребывания животных в открытых рукавах и время их задержки на центральной площадке лабиринта. Наряду с этим была резко снижена общая двигательная активность животных. Однако поведение, описываемое процентом заходов в открытые рукава лабиринта, как и в предыдущие сроки перевязки средней мозговой артерии, оказалось нечувствительным к действию ишемии.

Таким образом, проведенный дисперсионный анализ при изучении влияния локального ишемического поражения мозга на развитие тревожности показал, что ише-

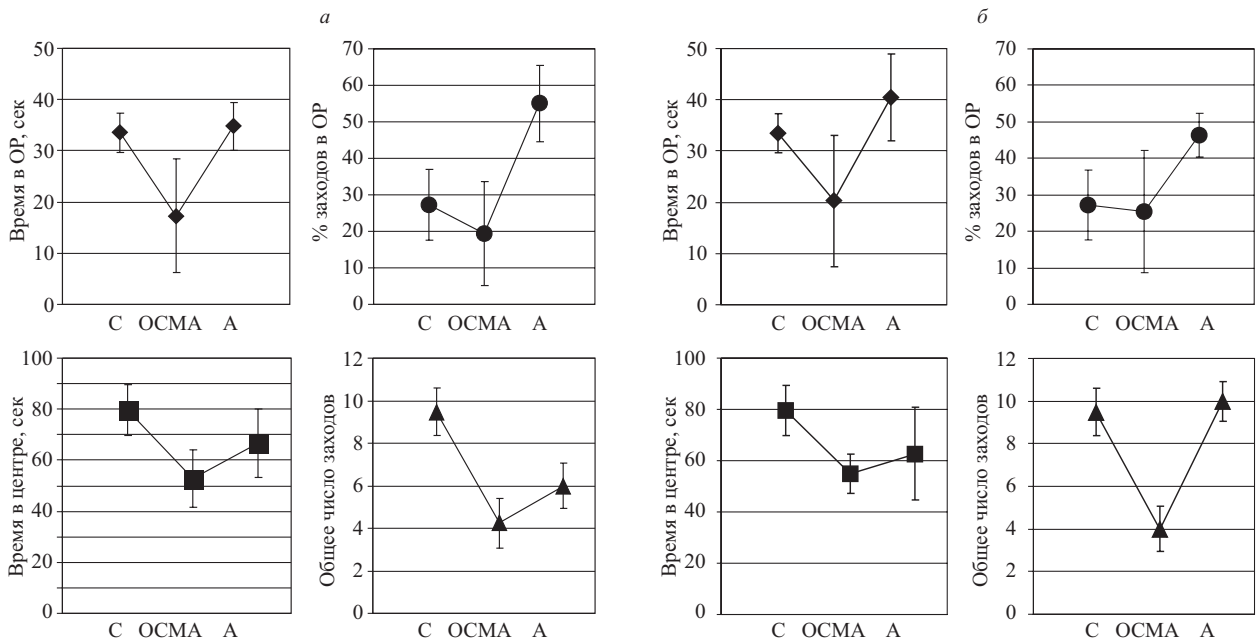


Рис. 2. Влияние афобазола (1 мг/кг) на поведение крыс в тесте приподнятого крестообразного лабиринта через 6 (а) и 12 (б) дней после окклюзии средней мозговой артерии.

Обозначения: С — контроль; ОСМА — после перевязки; А — после введения афобазола.

мозга, особенно через 6 и 12 дней, сопровождается выраженной анксиогенностью. В связи с этим именно указанные сроки были избраны для анализа анксиолитического эффекта афобазола в условиях локального ишемического поражения мозга.

Для исследования способности афобазола предотвращать вызванную ишемическим нарушением тревожность сразу же после перевязки средней мозговой артерии животным внутрибрюшинно вводили афобазол в дозе 1 мг/кг, в которой препарат проявлял максимальный анксиолитический эффект [3]. В дальнейшем введение препарата продолжали в той же дозе дважды в сутки. В первой серии экспериментов афобазол вводили в течение 6 дней после перевязки средней мозговой артерии, во второй — введение препарата продолжалось до 12 сут ишемии.

Статистический анализ данных, представленных на рис. 2, подтверждает, что характер фармакологического действия препарата, выявленный ранее в работах С. Б. Середенина и соавт. [4], проявляется и в условиях ишемии.

Результаты дисперсионного анализа эффекта афобазола через 6 дней ишемии свидетельствуют о выраженном влиянии препарата на такие показатели поведения, как время пребывания животных в открытых рукавах ($F_{1,16} = 14,33; p < 0,01$), общее число заходов в рукава ($F_{1,16} = 6,05; p < 0,05$), процент заходов в открытые рукава ($F_{1,16} = 21,23; p < 0,01$). Напротив, поведение, описываемое временем задержки в центре лабиринта, оказалось нечувствительным к действию препарата ($F_{1,16} = 1,04; p > 0,05$). При введении афобазола статистически значимое увеличение времени пребывания в открытых рукавах и процента заходов в открытые рукава сопровождалось достоверным повышением общего числа заходов в рукава лабиринта (рис. 2, а).

Использование афобазола в течение 12 сут выявило существенное влияние препарата на большинство измеряемых параметров поведения животных по сравнению с показателями контрольных опытов с ишемией той же продолжительности: увеличение времени пребывания животных в открытых рукавах ($F_{1,14} = 13,72; p < 0,01$) и повышение процента заходов в открытые рукава ($F_{1,14} = 10,83; p < 0,01$) сопровождалось заметным возрастанием общего числа заходов в рукава лабиринта ($p < 0,01$). Поведение, описываемое временем, проводимым животными на центральной площадке лабиринта, в

течение 12 сут после ишемии на фоне действия афобазола не изменялось (рис. 2, б).

Таким образом, анксиолитическое действие препарата при его использовании в течение 12 сут после ишемии мозга не только сохраняется, но и наблюдается дальнейшее усиление его эффекта.

ВЫВОДЫ

1. Окклюзия средней мозговой артерии различной продолжительности сопровождается развитием тревожности. Степень выраженности в сдвигах параметров, характеризующих поведение животных в крестообразном лабиринте, возрастает с увеличением сроков ишемии.

2. Афобазол предотвращает развитие тревожности в условиях локальной ишемии, вызванной перевязкой средней мозговой артерии.

3. При хроническом введении афобазола на фоне локального ишемического поражения мозга толерантность к анксиолитическому действию препарата не развивается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Р. С. Мирзоян, А. В. Топчян, М. Г. Баласанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 5, 62 – 64 (1996).
2. Г. Г. Незнамов, С. А. Сюняков, Д. В. Чумаков, и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, № 2, 15 – 19 (2001).
3. С. Б. Середенин, Ю. А. Бледнов, В. Л. Савельев, и др., Патент Российской Федерации № 2061686. *Бюл. изобрет.*, № 16 (1996).
4. С. Б. Середенин, Т. А. Воронина, Г. Г. Незнамов и др., *Вестн. РАМН*, № 11, 3 – 9, (1998).
5. A. Carota, S. Fabienne, and J. Bogosslavsky, *Current Opinion in Neurology*, **15**, 57 – 69 (2002).
6. J. Cummings, J. Bogousslavsky (eds.) *Behavior and mood disorder in focal brain lesions. 1 st ed. Cummons J.*, Cambridge: Cambridge University Press (2000), pp. 1 – 20.
7. A. C. De Vries, R. J. Nelson, R. J. Traysman, and P. D. Hurn, *Neuroscience and Behavioral Reviews*, **25**, 325 – 342 (2001).
8. R. B. Lydiard, *J. Clin Psychiatry*, **64**(3), 21 – 27 (2003).
9. S. Pellow, P. Chopin, S. E. File, and M. Briley, *Journal of Neuroscience Methods*, **14**, 149 – 167 (1985).
10. R. G. Robinson, *Annu. Rev. Med.*, **48**, 217 – 229 (1997).
11. S. K. Schultz, C. S. Castillo, J. T. Kosier, and R. G. Robinson, *Am. J. Geriat. Psych.*, **5**, 229 – 237 (1997).
12. A. Tamura, I. D. Graham, J. McCulloch, and G. M. J. Teasdale, *Cereb. Blood Flow Metab.*, **1**, 53 – 60 (1981).

Поступила 13.05.05

EFFECT OF AFOBAZOLE ON BRAIN-ISCHEMIA-INDUCED ANXIETY IN RATS

S. B. Seredenin¹, V. P. Akopyan², M. G. Balasanyan², and A. V. Topchyan²

¹ Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya ul.8, Moscow, 125315 Russia

² Department of Pharmacology, Yerevan State Medical University, ul. Koryun 2, Yerevan, 375025 Armenia

The ability of afobazole, a selective anxiolytic to prevent the brain local ischemia-induced anxiety has been studied in experiments on rats. It is established that middle cerebral artery occlusion (MCAO) is accompanied by the development of anxiety, the degree of which increases with the duration of occlusion. Afobazole in a doze of 1 mg/kg administrated during 6 days after MCAO prevents the development of anxiety. The effect is manifested by positive changes in the parameters describing the behavior of animals in elevated plus maze test. No tolerance to the drug is developed during continuous afobazole injection within 12 days after MCAO. The experimental data indicate that the well-known anxiolytic action of afobazole is also well pronounced under the conditions of a local cerebral ischemia.