

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕКСИДОЛА И ДИАЗЕПАМА ПРИ КУПИРОВАНИИ
ТРЕВОЖНО-ФОБИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ, ИНДУЦИРУЕМОГО
НЕКОНКУРЕНТНЫМИ ГАМК-АНТАГОНИСТАМИ**

Кулажин О.А. , Колосова Н.А.

27 научный центр МО РФ, г. Москва

Резюме: В настоящем сообщении обсуждаются экспериментальные данные, характеризующие дозозависимые особенности формирования тревожно-фобических состояний при интоксикации неконкурентными ГАМК-антагонистами в опытах на грызунах. Выявленные различия анксиогенного действия бициклопептана и тетраметилendisulfatetraмина объясняются особенностями их ингибирования хлор-ионофора ГАМК_A-рецепторов и влияния на плотность бензодиазепиновых рецепторов в структурах мозга. Рассматриваются особенности анксиолитического действия диазепама и мексидола в условиях острого отравления блокаторами ГАМК-зависимых хлор-ионных каналов.

Ключевые слова: анксиолитики, ГАМК-антагонисты, острое отравление, тревожно-фобическое состояние.

THE EFFICIENCY OF MEXIDOL AND DIAZEPAM IN THE TREATMENT OF ANXIETY-PHOBIC STATE INDUCED BY NON-COMPETITIVE GABA-ANTAGONISTS

Kulazhin O.A., Kolosova N.A.

27 Research center of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow

Abstract: In the present report discusses experimental data characterizing dose-dependent features of the formation of anxiety-phobic states in intoxication non-competitive GABA-antagonists in experiments on rodents. The differences anxiogenic action bicycloheptane and tetramethylenedisulfotetramine explained by their inhibition of chlorine-ionophore GABA_A-receptors and the effect on the density of benzodiazepine receptors in the brain structures. Discusses the features of the anxiolytic action of diazepam and mexidol in conditions of acute poisoning by blockers of GABA-dependent chlorine ion channels.

Keywords: anxiolytics, GABA-antagonist, acute poisoning, anxiety-phobic state.

Введение. В поведении, инициируемом фактором страха, нейронная матрица тревоги опосредует аверсивные воздействия включением, прежде всего дофамин - и ГАМК-ергических медиаторных механизмов неостриатума. При этом дефицит ГАМК-ергического синаптического притока сопровождается анксиогенным действием [1]. Ранее, на примере экзо-цис-5,6-дихлор-2,2-дициан-3,3-бис(трифторметил)бицикло/2.2.1/-гептана (далее - бициклогептана) было показано, что необратимые блокаторы ГАМК-зависимых хлор-ионных каналов (ХИК) индуцируют развитие психотических реакций за счёт ослабления каудатных сдерживающих механизмов стриарной системы [2]. В настоящем сообщении обсуждаются результаты сравнительного исследования особенностей формирования и развития тревожно-фобического состояния, инициируемого однократным введением крысам бициклогептана и тетраметилendisulfatetramina (далее - ДСТА), и возможность его фармакологической коррекции анксиолитиками различного механизма действия.

Материал и методы исследования. Исследования проводили на беспородных белых крысах-самцах, массой 200-240 г., полученных из питомника РАМН отделения "Крюково". Животных содержали в стандартных условиях вивария (по 6-8 особей в клетке) с естественной сменой светового цикла и свободным доступом к еде и питью. Кормление осуществляли брикетированным кормом. Тревожно-фобическое состояние оценивали по

балльной шкале с использованием многопараметрового метода на основе естественной модели повышенной тревожности у крыс [3]. Для входящих в состав шкалы тестов, провоцирующих состояние тревожности и страха, характеризующих видоспецифические реакции животных, принимались единые пределы измерения выраженности ответной реакции от 0 до 3 баллов (по каждому из тестов); большая сумма баллов соответствовала более высокому уровню тревожности. При постановке эксперимента учитывали индивидуальные особенности животных, характеризующие исходный уровень их тревожно-фобического состояния. Интервал между первичными (через 1-2 часа после введения ГАМК-антагонистов) и последующими опытными обследованиями животных составлял 4 суток. Растворы исследуемых ГАМК-антагонистов (бициклопептан, ДСТА) в диапазоне доз - от 0,3 до 0,8 DL_{50} вводили внутримышечно в удельном объёме 1 мл/кг). Фармакологические препараты диазепам (ампульный, Gedeon Richter, Венгрия) в дозе 1,0 мг/кг и мексидол (ампульный, 000 МЦ “Эллара” РФ) в дозе 150 мг/кг вводили животным внутримышечно: в одной серии экспериментов однократно за 40 минут до введения ГАМК-антагонистов; в другой серии экспериментов - ежедневно на протяжении первых трёх суток после воздействия исследуемых ГАМК-антагонистов. Статистическую обработку полученных экспериментальных данных проводили с применением критериев Вилкоксона и Стьюдента.

Результаты и обсуждение. В предварительной серии экспериментов было установлено, что исходный (суммарный) средний балл, характеризующий уровень тревожности крыс использованной популяции, составил $6,8 \pm 0,5$. После первичного обследования экспериментальные животные условно были разделены на: “высокотревожных” (ВТ), с исходным средним баллом более 7 и “низкотревожных” (НТ), с исходным средним баллом менее 7. Исследование анксиогенной активности бициклопептана и ДСТА проводили параллельно в группах, сформированных как из исходно ВТ, так и НТ животных.

Полученные данные (см. рисунок) свидетельствуют о дозозависимых различиях выраженности проявления тревожно-фобического состояния, инициируемого бициклопептаном и ДСТА. Анксиогенное действие бициклопептана проявлялось через 1-2 часа после введения во всём диапазоне вводимых доз как у крыс с исходно высоким, так и с исходно низким уровнями тревожности:

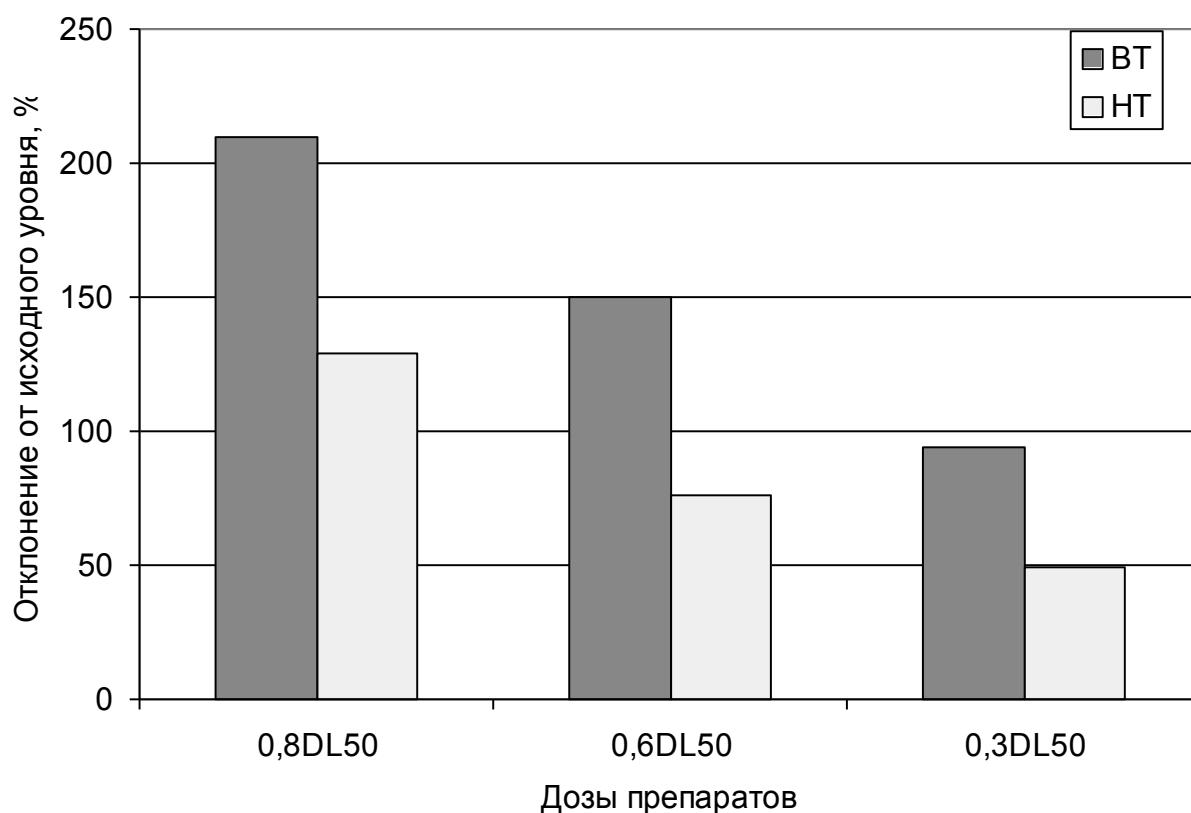


Рисунок. Изменение уровня тревожности крыс после введения бициклопептана

- при введении субконвульсивных доз (0,3 DL₅₀) уровень тревожности возрастал на 94 % ($p < 0,05$) у BT и на 47% ($p < 0,05$) - у HT животных;
- при введении конвульсивных доз (0,6DL₅₀) уровень тревожности увеличивался на 150 % ($p < 0,01$) у BT и на 76 % ($p < 0,05$) - у HT животных;
- при введении минимально-смертельных доз (0,8DL₅₀) уровень тревожности возрастал на 205% ($p < 0,01$) у BT и на 128 % ($p < 0,01$) - у HT животных. При повторном тестировании (через четверо суток после введения ГАМК-антагониста) повышенное тревожно-фобическое состояние достоверно сохранялось у животных, подвергшихся воздействию минимально-смертельными дозами (0,8 DL₅₀).

Введение ДСТА в субконвульсивных дозах (0,3 DL₅₀) достоверно не изменяло уровень тревожности животных по сравнению с исходным. Введение конвульсивных (0,6 DL₅₀) и минимально- летальных (0,8 DL₅₀) доз - приводило к повышению уровня тревоги и страха изначально BT животных, соответственно на 94 % ($p < 0,05$) и 178 % ($p < 0,01$), и практически не сказывалось на тревожно - фобическом состоянии HT крыс. При повторном

тестировании (через четверо суток после введения) значимых, по сравнению с исходным уровнем, изменений тревожности подопытных животных не наблюдалось.

Приведенные выше экспериментальные данные позволяют полагать, что анксиогенное действие бициклопептана выражено в большей степени по сравнению с ДСТА. Для бициклопептана (по сравнению с ДСТА) характерна более выраженная способность нарушать мнестические функции и модифицировать зоосоциальные формы поведения животных [2], что, несомненно, оказывает своё влияние и на их различия в дозозависимых особенностях формирования и проявления тревожно-фобического состояния.

Учитывая анксиолитическую активность ГАМК-позитивных препаратов [4,5], в отдельной серии экспериментов на изначально ВТ крысах проведена оценка лечебной и профилактической эффективности диазепама и мексидола в условиях воздействия обратимого (бициклопептан) и необратимого (ДСТА) блокаторов хлор-ионофора. Выбор указанных фармакологических препаратов и их рабочих доз обусловлен как генезом неврозоподобных расстройств, так и различиями в способности конкурировать с эндогенными бензодиазепиновыми лигандами [6-8]. При стрессорных воздействиях аффинность транквилизаторов дозозависимо снижается за счёт повышения содержания в организме эндогенных лигандов бензодиазепиновых рецепторов. Мощные анксиолитики (типа феназепама), благодаря высокоафинному связыванию, способны к конкурентному взаимодействию с рецептором. Антиоксидант мексидол по выраженности анксиолитического действия сопоставим с действием бензодиазепиновых анксиолитиков, но лишён побочных эффектов последних [5-6].

В наших экспериментах профилактическое (за 40 минут) введение диазепама предотвращало анксиогенный эффект, вызываемый субконвульсивными дозами бициклопептана. На уровне конвульсивных доз профилактическое введение диазепама предотвращало анксиогенный эффект ДСТА, но не бициклопептана. Мексидол оказался неэффективен как в первом, так и во втором случае.

В то же время на фоне повышенного уровня тревоги и страха, инициированных минимально-смертельными дозами ДСТА и бициклопептана, анксиолитическая активность мексидола оказалась выше, чем у диазепама. На четвёртые сутки эксперимента у выживших животных, которым ежедневно в течение первых трёх суток после отравления вводили мексидол, отмечалась редукция тревожности. Введение диазепама не приводило к достоверно значимому анксиолитическому эффекту.

Более выраженная эффективность мексидола в данном случае обусловлена, по-

видимому, как направленностью спектра его нейропсихотропной активности (купирование собственно тревожных нарушений в сочетании с астеническим состоянием), так и корригирующим влиянием на течение процессов пероксидации [8]. Последнее положение подтверждается полученными экспериментальными данными по влиянию мексидола на состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в условиях интоксикации бициклогептаном [2].

Различия в проявлении анксиогенной активности исследуемых неконкурентных ГАМК-антагонистов (зависимость от исходного уровня тревожно-фобического состояния животного, выраженность и длительность сохранения формирующегося патологического состояния, его резистентность по отношению к ГАМК-позитивным препаратам), обусловлены, по-видимому, степенью выраженности блокады ГАМК-зависимых хлор-ионных каналов нейрональных мембран. Определённую роль при этом оказывают и различия их влияния на изменение плотности бензодиазепиновых рецепторов в структурах мозга. Обратимые блокаторы (в том числе и ДСТА), в отличие от необратимых (бициклогептана), значительно повышают плотность бензодиазепиновых рецепторов в стриатуме и других структурах мозга, и в меньшей степени снижают сродство к ГАМК-рецептору [9]. Учитывая то обстоятельство, что в коре головного мозга ВТ крыс, в отличие от НТ, отмечается снижение плотности ГАМК-бензодиазепиновых мест связывания [10], можно полагать, что выявленные различия в формировании и проявлении тревожности обусловлены типом (обратимое, необратимое) ингибирования ГАМК-зависимых хлорионофоров.

Выводы.

1. Необратимый ингибитор ГАМК - зависимых хлор-ионных каналов (бициклогептан), в отличие от обратимого (ДСТА), инициирует состояние тревожного беспокойства и страха в более широком диапазоне вводимых доз. Анксиогенное действие бициклогептана проявляется как по отношению к животным с исходно высоким, так и с исходно низким уровнем тревожности; а ДСТА - только к животным с исходно высоким уровнем тревожности.

2. Мексидол, в сравнении с диазепамом, обладает более выраженным анксиолитическим действием при отравлении как обратимыми, так и необратимыми блокаторами ГАМК - зависимых хлор-ионных каналов. Различия в эффективности диазепама и мексидола в определённой степени обусловлены антиоксидантной активностью последнего.

Список литературы

1. Талалаенко А. Н., Зинкович И.И., Гордиенко Д.В., Маркова О.П. О роли нейрохимических механизмов хвостатого ядра в различных моделях тревоги у крыс. // Бюл. экспер. биол. и медиц. 1999. № 7. - С. 17-20.
2. Гладких В.Д., Елькин А.И., Назаров В.Б., Иванов В.Б. Токсикология блокаторов ГАМК-зависимых хлор-ионных каналов нейрональных мембран . – Киров 2007. – 248 с.
3. Родина В.И., Крупина Н.А., Крыжановский Г.Н., Окнина Н.Б. Новый метод оценки тревожно-фобических состояний у крыс. // Бюл. экспер. биол. и медиц. № 7. 1992.-С.11-13.
4. Мосолов С.Н. Транквилизаторы (анксиолитики) //В кн. Основы психофармакологии. М.: 1996. -С. 189-205.
5. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Горяйова И.И. Механизм действия и обоснование применения препарата мексидол в неврологии. М.: 2002. - 15 с.
6. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л, Петров В.И. Бензодиазепиновые рецепторы / В кн. Рецепторы. Москва - Волгоград. 1999. - С.328-346.
7. Молодавкин Г.М., Воронина Т.А. Зависимость силы анксиолитического эффекта транквилизаторов от уровня тревоги в конфликтной ситуации.// Бюл. экспер. биол.и медиц. 1996. №1. - С. 63-66.
8. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии ЦНС. М.: 1995. - 271 с.
9. Головки А.И., Головки С.И., Зефилов С.Ю., Софронов Г.А. Токсикология ГАМК-литиков. - СПб: Нива. 1996. - 44 с.
10. Matsumoto R.R. QABA receptors: are cellular differences reflected in function. // Brain Res. Rev.-1989. Vol.14. № 3. P.203-225.