

УДК 612.014.46:612.821:615.214:547.78

## ПСИХОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ БЕНЗИМИДАЗОЛА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ СТРЕССА У КРЫС

*Гамма Т.В., Епишкин И.В., Коренюк И.И., Аблаева У.Д., Репетий М.И., Хусаинов Д.Р.,  
Катюшина О.В.*

В условиях тестов открытое поле, черно-белая камера и крестообразный приподнятый лабиринт при внутрибрюшинной инъекции крысам бензимидазола в дозах 5, 25 и 50 мг/кг показано, что он обладает дозозависимым седативным и анксиогенным действием. По результатам теста Порсолта и подвешивание за хвост бензимидазол только в дозе 5 мг/кг оказывает антидепрессантное действие. Дальнейшее увеличение дозы вещества приводит к проявлению депрессивности животных.

**Ключевые слова:** бензимидазол, открытое поле, черно-белая камера, тест Порсолта, подвешивание за хвост, крестообразно-приподнятый лабиринт, поведение крыс.

### ВВЕДЕНИЕ

Известно, что поведение животных является чувствительным к действию стресса [1]. При его анализе уделяют внимание состоянию тревожности животных и признакам депрессивности. Именно тревожность является наиболее часто встречающимся спутником эмоционального стресса, первой реакцией ЦНС на стрессор. Традиционно для моделирования подобных состояний используют поведенческие тесты, которые основаны на анализе спонтанного поведения при помещении животных в незнакомую для них среду [2 – 4]. Ожидание потенциальной опасности и новизна/неопределенность окружающей среды в этих тестах и порождают тревожность и депрессию. Показано, что экзогенные вещества, сдвигающие баланс между процессами возбуждения и торможения в ЦНС, способны вызывать выраженные поведенческие реакции в отношении тревожности [5 – 8]. Поскольку ранее нами было установлено, что бензимидазол и некоторые его производные обладают прямым нейротропным эффектом [9], то целью настоящей работы было определить наличие и направленность психотропного действия этого препарата, а также выяснить существует ли зависимость эффектов от дозы.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование психотропного действия бензимидазола проведено на белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г, которых вне эксперимента содержали в помещении вивария. Для эксперимента отобраны две группы крыс (по 10 особей) с низкой двигательной активностью. Каждой крысе из контрольной группы вводили по 0,2 мл физиологического раствора, а опытным – по 0,2 мл бензимидазола в дозах 5, 25 и 50 мг/кг.

Так как различные тесты могут быть по-разному чувствительны к тем или иным вводимым дозам вещества [10], а моделируемые тревожность и депрессия – носить гетерогенный характер [11, 12], в работе использованы тесты открытое поле, черно-белая камера, Порсолта, подвешивание за хвост и крестообразный приподнятый лабиринт (КПЛ) [13 – 15]. Методические особенности проведения экспериментов в вышеперечисленных тестах, кроме КПЛ, подробно описаны нами ранее [16]. В отношении КПЛ отметим, что он был изготовлен из непрозрачного материала. Ширина рукавов – 14 см при длине 50 см, высота стенок в закрытых рукавах составляла 30 см. В месте пересечения рукавов располагалась центральная открытая площадка 14 x 14 см, на которую первоначально и помещалась крыса. КПЛ располагался на высоте 55 см над уровнем пола на центральной опоре-ножке. Продолжительность теста составляла 5 мин, в течение которых визуально регистрировали поведенческие характеристики крысы:

- число и время выходов в открытые рукава лабиринта;
- число и время выходов в закрытые рукава лабиринта;
- число стоек (вертикальная исследовательская активность);
- количество заглядываний вниз из концов закрытых рукавов (оценка риска);
- число переходов через центральную платформу лабиринта;
- груминг и число дефекаций.

Под выходом в рукав лабиринта подразумевалось любое продвижение по рукаву лабиринта, если при этом мордочка и все передние лапы животного пересекали условную линию между центральной платформой и рукавом. Стойкой считалось приподнимание животного на задних лапах в закрытом рукаве лабиринта над уровнем его стенок. Заглядывание вниз («оценка риска») регистрировалось, если в закрытом рукаве лабиринта наблюдалось пересечение всей мордочкой животного или какой-либо ее частью горизонтальной границы между краем рукава и его условным продолжением [13 – 15]. Лабиринт после тестирования каждого животного изнутри протирался мокрыми и сухими салфетками. Обработка результатов проводилась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни в программе Statistica 6.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### *Эффекты бензимидазола в тесте открытое поле*

В тесте открытое поле под влиянием бензимидазола во всех использованных дозах наблюдалось угнетение поведенческой активности крыс (рис. 1). Показатели горизонтальной двигательной активности (ГДА), характеризующие локомоторную деятельность, по сравнению с контролем ( $16,2 \pm 5,0$ ) достоверно снижались только при введении вещества в дозах 25 и 50 мг/кг (до  $11 \pm 2,5$  ( $p \leq 0,05$ ) и до  $7,0 \pm 1,5$  ( $p \leq 0,01$ ) соответственно). Примерно аналогичный депрессивный эффект при действии вещества испытывает и вертикальная двигательная активность (ВДА). Угнетение данного поведенческого феномена наблюдалось уже при дозе 5 мг/кг до  $1,6 \pm 0,5$  ( $p \leq 0,05$ ) и до  $0,4 \pm 0,2$  ( $p \leq 0,01$ ) – при дозе 25 мг/кг, тогда как контрольные значения составляли  $4,6 \pm 1,7$ . При дозе вещества 50 мг/кг ВДА полностью нивелировалась.

Следует отметить, что исследовательская активность (ИА) по сравнению с контролем ( $5,6 \pm 0,5$ ) в дозе 5 мг/кг достоверно повышалась до  $7,3 \pm 0,7$  ( $p \leq 0,05$ ), а при дозе 25 мг/кг, наоборот, уменьшалась до  $3,4 \pm 0,4$  ( $p \leq 0,05$ ). При дозе вещества 50 мг/кг показатели ИА также снижались по сравнению с контролем, однако в меньшей степени, чем при дозе 25 мг/кг. Повышение ИА в случае применения малой дозы может указывать на наличие у бензимидазола анксиолитических свойств, а при 25 и 50 мг/кг, наоборот, анксиогенных. Интенсивность груминга (Гр) и количество дефекаций (Деф), являющиеся показателями эмоционального состояния животного, а также состояния систем вегетативной регуляции, которые в контроле составляли  $1,3 \pm 0,5$  и  $2,1 \pm 0,5$  соответственно также снижались. Причем, достоверное уменьшение Гр зафиксировано только в дозе 50 мг/кг ( $0,2 \pm 0,1$ ;  $p \leq 0,05$ ), а Деф – в дозе 5 мг/кг ( $0,3 \pm 0,2$ ;  $p \leq 0,05$ ) и 25 мг/кг ( $1,2 \pm 0,2$ ;  $p \leq 0,05$ ).

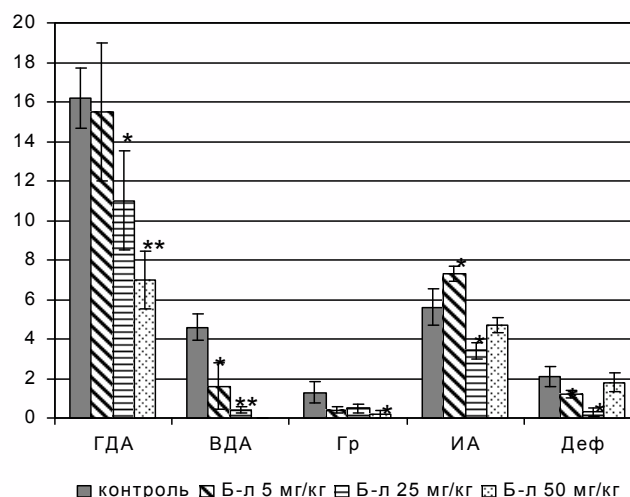


Рис. 1. Влияние бензимидазола (Б-л) в различных дозах на поведенческие реакции крыс в тесте открытое поле: ГДА – горизонтальная двигательная активность; ВДА – вертикальная двигательная активность; Гр – груминг; ИА – исследовательская активность; Деф – дефекации. По оси ординат – количество поведенческих актов.

Таким образом, на основании полученных данных можно заключить, что бензимидазол в диапазоне доз 5, 25 и 50 мг/кг снижает двигательную активность и показатели психоэмоционального состояния крыс. По-видимому, данное соединение обладает седативным действием на поведение.

При анализе полученных эффектов возникает вопрос о возможных точках приложения бензимидазола. Известно, что общая двигательная активность (а именно ГДА, ВДА и ИА) является поведенческим маркером возбуждения/торможения ЦНС, которое находится под контролем корковых и лимбических механизмов и регулируются рядом центральных возбуждающих медиаторов [17]. Некоторые авторы считают, что посредством медиаторных систем реализуются те или иные изменения поведения животных [1, 17, 18]. Поскольку серотонин, норадреналин, дофамин и ГАМК участвуют в регуляции многих форм

поведения и физиологических реакций, то можно полагать, что бензимидазол может воздействовать на ту или иную медиаторную систему. Возможно, бензимидазол блокирует выделение возбуждающих медиаторов или является их антагонистом.

*Тест черно-белая камера*

В этом тесте выявлено, что бензимидазол приводит к снижению, как частоты, так и времени выглядываний и выходов в светлый отсек камеры (рис. 2). Из рисунка видно, что по сравнению с контролем ( $1,0 \pm 0,4$ ) в дозах 25 и 50 мг/кг достоверно снижается частота выглядываний животных (до  $0,3 \pm 0,2$ ;  $p \leq 0,05$ ), а время выглядываний от контрольных значений ( $3,5 \pm 1,5$  с) сокращается до  $0,7 \pm 0,4$  с ( $p \leq 0,05$ ). В дозе 25 мг/кг отмечалось и снижение количества Деф. Так, в контроле значения данного показателя составляли  $1,8 \pm 0,7$ , а после введения бензимидазола –  $0,3 \pm 0,1$ . Таким образом, в дозах 25 и 50 мг/кг бензимидазол проявляет анксиогенные свойства, что указывает на активацию им в ЦНС процессов торможения.

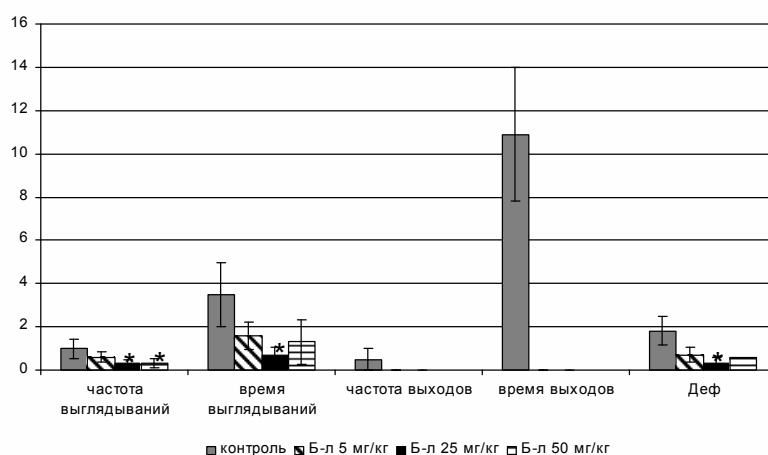


Рис. 2. Эффекты бензимидазола в тесте черно-белая камера. По оси ординат – количество и время поведенческих актов.

*Эффекты бензимидазола в крестообразно-приподнятом лабиринте*

Еще одной моделью «ситуативной» тревожности животных является КПЛ, в котором свою активность способны проявить большинство их известных классов анксиотропных препаратов [13 – 15]. Наши исследования показали (рис. 3), что в дозах 5 и 50 мг/кг длительность пребывания животных в открытых рукавах по сравнению с контролем ( $99,1 \pm 37,5$  с) достоверно уменьшалась до  $33,0 \pm 13,7$  ( $p \leq 0,05$ ) и  $1,8 \pm 0,4$  ( $p \leq 0,01$ ) соответственно. Длительность же нахождения животных в закрытых рукавах, наоборот, повышалась в соответствии с контролем ( $200,9 \pm 37,2$  с) до  $267 \pm 13,7$  с ( $p \leq 0,05$ ) и  $270,9 \pm 13,3$  с ( $p \leq 0,05$ ) соответственно, а число выходов в закрытый рукав по сравнению с контролем  $2,0 \pm 0,6$  значительно увеличивалось в дозе 5 мг/кг до  $14 \pm 3,6$ . Показатель ВДА, отражающий исследовательскую активность, достоверно уменьшался до  $0,9 \pm 0,5$  ( $p \leq 0,05$ ) в соответствии с контролем  $3,8 \pm 1,5$ . При дозе 25 мг/кг зафиксировано снижение

интенсивности Деф и частоты актов Гр до  $0,2 \pm 0,1$  ( $p \leq 0,05$ ) и  $0,4 \pm 0,2$  ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с контролем ( $1,1 \pm 0,5$ ) и ( $1,2 \pm 0,7$ ) соответственно, в дозе 50 мг/кг – угнетение интенсивности дефекаций до 0 ( $p \leq 0,05$ ). Таким образом, наши данные показывают, что крысы при внутрибрюшинной инъекции бензимидазола предпочитают менее опасные закрытые рукава, которые отражают степень страха животного. Эти результаты свидетельствуют об анксиогенном эффекте вещества.

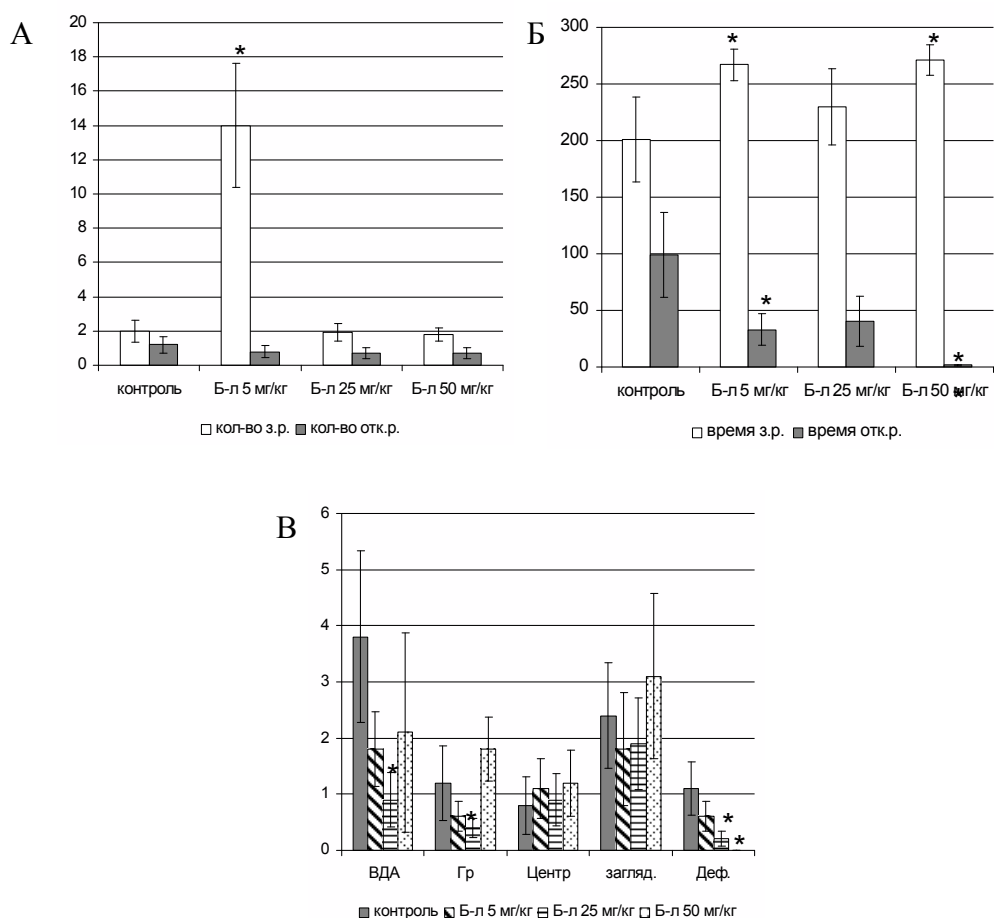


Рис. 3. Эффекты бензимидазола в тесте крестообразно-приподнятый лабиринт:

А – количество выходов крыс в открытые и закрытые рукава лабиринта; Б – время выходов крыс в открытые и закрытые рукава лабиринта; В – другие поведенческие маркеры, используемые в лабиринте: отк.р. – число и время (в секундах) выходов в открытые рукава лабиринта; з.р. – число и время выходов в закрытые рукава лабиринта; ВДА – вертикальная исследовательская активность (число стоек); загляд. – количество заглядываний вниз из концов закрытых рукавов (оценка риска); Центр – число переходов через центральную платформу лабиринта; Гр – груминг; Деф. – число дефекаций.

*Эффекты бензимидазола в тесте Порсолта*

В данном тесте (рис. 4) бензимидазол вызывал достоверное увеличение времени активного плавания до  $264,1 \pm 8,5$  с ( $p \leq 0,01$ ) по сравнению с контролем ( $141,8 \pm 7,2$  с) при дозе вещества 5 мг/кг и его уменьшение до  $23,9 \pm 4$  ( $p \leq 0,05$ ) при дозе 50 мг/кг, тогда как время пассивного плавания в этой же дозе значительно увеличилось по сравнению с контролем ( $40,1 \pm 6,2$  с) до  $156,1 \pm 4,0$  с ( $p \leq 0,01$ ). При анализе времени (латентный период) первого зависания отмечена тенденция к его увеличению. Количество актов освобождения от воды (выпрыгивания, умывания и отряхивания головы) при действии бензимидазола достоверно изменялось в дозе 5 мг/кг с увеличением показателей Гр до  $1,7 \pm 0,4$  ( $p \leq 0,05$ ) относительно контроля ( $0,7 \pm 0,3$ ) и снижением количества выпрыгиваний до  $6,2 \pm 1,3$  ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с контролем ( $10,7 \pm 2,0$ ), а в дозе 25 мг/кг – до  $6,1 \pm 1,6$  ( $p \leq 0,05$ ).

Из литературы известно [19, 20] что крысы, вынужденные длительно плавать без возможности выбраться из воды, после начального периода активных попыток, обычно резко снижают свою активность до минимума, необходимого только для удержания головы на поверхности. При этом стадия иммобильности, или «зависания» интерпретируется как проявление «отчаяния» [21, 22]. Поскольку, по нашим данным так называемое «отчаяние» при действии бензимидазола наступало позже, чем в контроле, можно думать, что вещество подавляло депрессию животных. В общем, на основании увеличения времени активного плавания при дозе бензимидазола 5 мг/кг можно с уверенностью говорить о наличии у него антидепрессантных свойств.

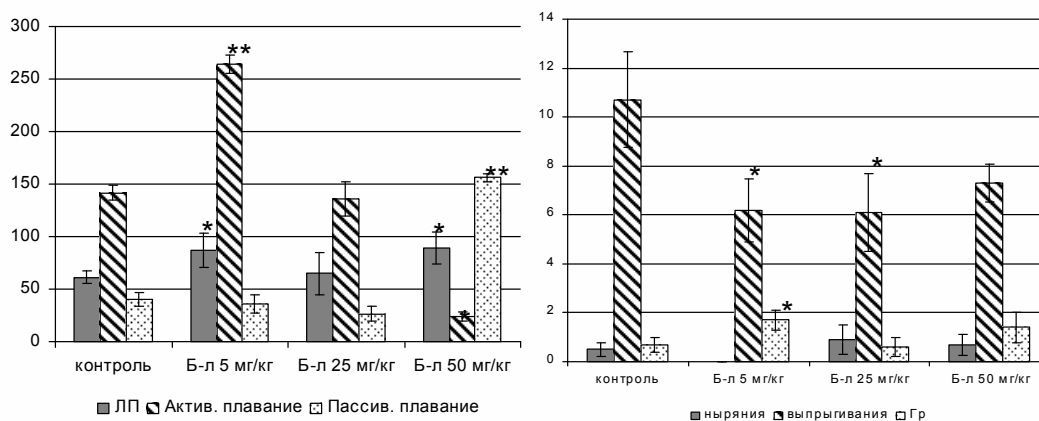


Рис. 4. Эффекты бензимидазола (Б-л) в тесте Порсолта: ЛП – латентный период первого зависания, Актив. плавание – активное плавание крыс, Пассив. плавание – пассивное плавание, Гр – груминг

*Тест подвешивание за хвост*

Следует отметить, что кроме теста Порсолта, который отражает уровень депрессии животных, используют также и тест подвешивания за хвост. В наших экспериментах. При введении вещества во всех дозах наблюдалось увеличение времени иммобильности (рис. 5), т. е. увеличивался страх и тревога животного,

однако достоверное увеличение времени иммобильности выявлено только в дозе 25 мг/кг (до  $28,9 \pm 3,0$  с,  $p \leq 0,05$ ) по сравнению с контролем ( $20,3 \pm 2,3$  с). Хотя полученные данные и свидетельствуют об отсутствии антидепрессантных свойств у данного соединения, в тесте Порсолта получены противоположные результаты в дозе бензимидазола 5 мг/кг, которые убедительно доказывают наличие у бензимидазола антидепрессантного профиля.

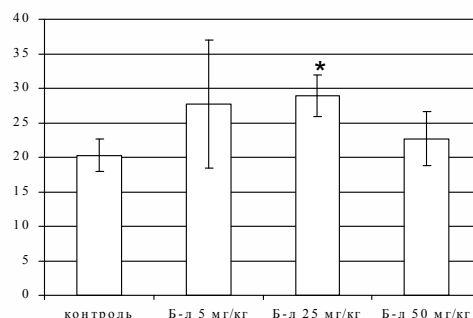


Рис. 5. Влияние бензимидазола на поведение крыс в тесте подвешивание за хвост. По оси ординат время в сек.

## ВЫВОДЫ

1. Бензимидазол обладает дозозависимым седативным действием на поведение крыс.
2. По данным тестов черно-белая камера и крестообразно-приподнятый лабиринт бензимидазол во всех использованных дозах проявляет анксиогенные свойства.
3. Бензимидазол в дозе 5 мг/кг оказывает антидепрессантное действие.

## Список литературы

1. Калуев А. В. Стресс, тревожность и поведение / Калуев А. В. – К.: Энигма, 1998. – 92 с.
2. The free-exploratory paradigm: an effective method for measuring neophobic behaviour in mice and testing potential neophobia-reducing drugs / Griebel G., Belzung C., Misslin R. [at al.] // *Behav. Pharmacol.* – 1993. – N 4. – P. 673–644.
3. Griebel G. The use of the rat elevated plus-maze to discriminate between non-selective and BZ-1 (w1) selective, benzodiazepine receptor ligands / G. Griebel, D. J. Sanger, G. Perrault // *Psychopharmacol.* – 1996. – V. 124. – P. 245–254.
4. Salum C. Anxiety-like behavior in rats: a computational model / C. Salum, S. Morato, C. Roque-da-Silva // *Neural Networks.* – 2000. – V. 13. – P. 21–29.
5. Haefely W. General Pharmacology and neuropharmacology of benzodiazepine derivatives: / W. Haefely // In: *Psychotropic Agents, Part 2: Anxiolytics, Gerontopsychopharmacological Agents, and Psychomotor Stimulants*, Eds F. Hoffmeister, G. Stille, Springer-Verlag, Berlin, New York, 1981, P. 60-69.
6. Haefely W. The role of GABA in anxiolytic antidepressant drug action / Haefely W. In: *Experimental Approaches to Anxiety and Depression*. Wiley and Sons, Chichester. – 1992. – P. 151–168.
7. Nutt D. J. The pharmacology of human anxiety / D. J. Nutt // *Pharmacol. Therapy.* – 1990. – V.47. – P. 233–266.
8. Nutt D. J. GABA-A receptors. Receptor Data for Biological Experiments: a Guide to Drugs Selectivity / Nutt D. J. – L.: Ellis Horwood. – 1991. – P. 225–229.
9. Коренюк И. И. Влияние бензимидазола на нейроны моллюска / И. И. Коренюк, Т. В. Гамма // *Ученые записки ТНУ, серия «Биология».* – 2004. – Т. 17 (56), № 1. – С. 42–47.

10. Лапин И.П. Уменьшение частоты выглядываний из темного отсека – единственный постоянный показатель влияния анксиогенов на поведение мышей в камере «свет-темнота» / Лапин И.П. // Журнал ВНД им. И. П. Павлова. – 1999. – Т. 49, № 3. – С. 521–526.
11. Factor analysis shows that female rat behavior is characterised primarily by activity, male rats are driven by sex and anxiety / Fernandes C., Gonzales M. I., Wilson C. [et al.] // Pharmacol. Biochem. Behav. – 1999. – V. 64. – P. 731-738.
12. Learned fear, emotional reactivity and fear of heights: a factor analytic map from a large F2 intercross of Roman rat strains / A. Aguilar, L. Gil, J. Flint [et al.] // Brain Res. Bull. – 2002. – V. 57, N. 1. – P. 17–26.
13. Dawson G. R. Use of the elevated plus maze in the search for novel anxiolytic agents / G. R. Dawson, M. D. Tricklebank // Tr. Pharmacol. Sci. – 1995. – V. 16. – P. 33–36.
14. Animal models of different anxiety states / S. E. File, G. Biggio, E. Sanna [et al.] // In: GABA-A receptors and Anxiety: From Neurobiology to Treatment, N. Y.: Raven Press. – 1995. – P. 93–113.
15. File S. E. Factors controlling measures of anxiety and responses to novelty in the mouse / S. E. File // Behav. Brain Res. – 2001. – V. 125. – P. 151–157.
16. Влияние 3-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензодиазепин-она на поведенческие реакции крыс / И. И. Кореньюк, Т. В. Гамма, Т. М. Ладыгина [и др.] // Ученые записки ТНУ, серия «Биология». – 2006. – Т. 19 (58), № 4. – С. 121–126.
17. Калуев А. В. Груминг и стресс. / Калуев А. В. – М.: АВИКС. – 2002. – 161 с.
18. Маркель А. Л. К оценке основных характеристик поведения крыс в тесте открытого поля / А. Л. Маркель // Журн. высш. нервн. деятельности. – 1981. – Т. 31, №2. – С. 301–307.
19. Porsolt R. D. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments / R. D. Porsolt, M. Le Pinchon, M. Jalfre // Nature. – 1977. – V. 266. – P. 730-732.
20. Psychotropic screening procedures. R. D. Porsolt, R. A. McArthur, A. Lenegre [at. al] // Methods in Behavioral Pharmacology. – 1993. – P. 23–51.
21. Willner P. Animal models of stress: An overview: In: Methods in Neurosciences (V. 14, Paradigms for the Study of Behavior) / P. Willner, P. M. Conn // Academic Press, San Diego, New York. – 1993. – P.145–162.
22. Willner P. Animal models of depression: validity and applications / P. Willner, G. L. Gessa, W. Fratta [et al.] // Depression and Mania. Advances in Biochemical Psychopharmacology. – 1995. – V. 49. – P. 19–41

*Гамма Т.В., Єпішкін І.В., Кореньюк І.І., Аблаєва У.Д., Репетій М.І., Хусайнов Д.Р., Катюшина О.В.*  
**Психотропні ефекти бензimidазолу в експериментальних моделях стресу у щурів** // Учені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2009. – Т. 22 (61). – № 2. – С. 16-23.

В умовах тестів відкрите поле, чорно-біла камера і хрестоподібно-піднятий лабіринт при внутрішньочеревинній ін'єкції шурам показано, що бензimidазол має дозозалежну седативну та анксиогенну дію на поведінку щурів. За результатами тесту Порсолта і підвішування за хвіст бензimidазол тільки в дозі 5 мг/кг надає антидепресантної дії. Подальше підвищення дози речовини призводить до прояву депресивності тварин.

*Ключові слова:* бензimidазол, відкрите поле, чорно-біла камера, тест Порсолта, підвішування за хвіст, хрестоподібно-піднятий лабіринт, поведінка щурів

*Gamma T.V., Epishkin I.V., Korenyuk I.I., Ablaeva U.D., Repetiy M.I., Husainov D.R., Katjushina O.V.*  
**The psychotropic effects of benzimidazole on experimental models of stress at rate** // Uchenye zapiski Tavricheskogo Natsionalnogo Universiteta im. V. I. Vernadskogo. Series «Biology, chemistry». – 2009. – V.22 (61). – № 2.– P. 16-23.

Under conditions of tests an open field, black-and-white chamber and the crosswise raised labyrinth is shown, that benzimidazole depending on a doze has sedative and anxiolytic action on a rate behavior. By results of the Porsolt test and tail-hanging benzimidazole only in a doze 5 mg/kg renders antidepressante action. The further increase of a doze of substance results to depression display of animal

**Keywords:** residual benzimidazole, open field, black-and-white chamber, Porsolt test, tail-hanging, the, crosswise - raised a labyrinth, behavior rate

*Поступила в редакцію 15.05.2009 г.*