

УДК 612.821.6+615.017.8

ФИЗИОЛОГИЯ

Г. Е. Григорян, А. М. Стольберг, И. А. Джагацпаян

Влияние соединения 3-амино-2-изо-пропил-6,6-диметил-4-оксо-5,6-дигидро-8Н-пирано [4', 3':4, 5] тиено [2,3-d] пиримидин-4-она (АН-442-132) на лабиринтное обучение белых крыс

(Представлено чл.-корр. АН Армянской ССР О. Г. Баклаваджяном 2/1 1986)

На основании результатов ранее проведенных исследований было показано, что противосудорожный препарат пуфемид в терапевтических дозах угнетает ориентировочно-исследовательскую активность крыс в тесте «открытого поля» (^{1,2}), а также возобновляет и усиливает конкурентные отношения между пищедобывательным и избегательным поведением в лабиринте. И поскольку совместить в данной конфликтной ситуации реализацию двух антиподных (по биологическому знаку) реакций невозможно, то блокируется пищевое поведение за счет выпадения акта возвращения в стартовую камеру (СК). При этом у обученных крыс полностью сохраняются механизмы памяти. Они точно воспроизводят «образ» целевого пути в лабиринте (³).

Важно было выяснить: специфичен ли описанный избирательный эффект для пуфемиды или это свойственно также и другим антиконвульсивным препаратам? В этой связи было испытано новое химическое соединение АН-442—132, синтезированное в ИТОХ АН Армянской ССР (⁴). Кристаллы вещества бело-кремового цвета плохо растворяются в воде. Характерным для данного соединения является выраженное антикоразоловое действие, предотвращающее клонические судороги у мышей в широком диапазоне доз (2,6—64 мг/кг).

Опыты проведены на беспородных крысах ($n=15$) обоего пола массой 200—300 г. Большинство из них участвовало в опытах с пуфемидом. В качестве теста индивидуального обучения крыс применяли «шестиходовой» и «Т-образный» лабиринты закрытого типа. Животных брали на опыт при суточной пищевой депривации два-три раза в неделю. Методика и программа лабиринтного обучения, а также динамика развития поведения крыс подробно описаны (³). На каждой особи проведено по 5—7 опытов. «Соединение» вводили внутрибрюшинно в виде суспензии с карбоксиметилцеллюлозой 0,6—0,7 мл. В контрольных опытах вместо «соединения» применялся физиологический раствор в том же объеме.

Данные о пороговых противосудорожных дозах соединения АН-442—132 для крыс, к сожалению, отсутствуют. Поэтому об эффектах испытуемого вещества на организм судили по первичным изменениям временных параметров некоторых элементов репертуара поведения крыс, обученных в пищевых лабиринтах: скорости ответной реакции—побежки к кормушке, времени побежки и задержки у кормушки после

подкрепления, времени возвращения в СК и времени гримп (чистка шерсти) реакции. Следили также за координацией движений.

Первые изменения во временных параметрах пищедобывательного навыка отмечались при дозах 8—10 мг/кг. При каждом последующем увеличении исходной дозы «соединения» на 1—2 мг/кг усиливались нарушения функции двигательных элементов поведения: животные стали медленнее передвигаться к кормушке, дольше задерживаться у кормушки или в других отсеках лабиринта после подкрепления и медленнее возвращаться в СК (табл. 1). Было обнаружено также некоторое мнорелаксантное и седативное действие АН—442—132. Во время передвижения, особенно на гладком полу и на поворотах в лабиринте, у крыс временами подгибались конечности в дистальных суставах и расплзались, что приводило к расстройству стато-кинетической координации. При прочих равных условиях эксперимента сравнительно большую устойчивость к «соединению» проявляли крысы-самки. Выявлены также индивидуальные различия в чувствительности крыс к данному веществу. Заслуживает внимания факт быстрого ослабления эффектов «соединения» при повторном его применении, независимо от исходной дозы (10—26 мг/кг). Причем толерантность к нему выражена больше, чем к пuffedиду (3).

Соединение АН—442—132 в определенных дозах аналогично пuffedиду вызывало нарушение навыка возвращения и задержки в СК. В первых пробах крысы либо не входили в СК, останавливаясь у входа и обследуя его, либо входили после тщательного обследования, но выскакивали при закрывании двери СК, а потом и вовсе переставали самостоятельно возвращаться (табл. 2). Эти данные показывают, что под влиянием «соединения» также растормаживается эмоция страха у крыс—усиливается избежательная реакция к СК. В подобной конфликтной ситуации удовлетворение конкурирующих потребностей (в пище и самосохранении) стало практически невозможным. В результате блокировалось целостное пищедобывательное поведение. В ответ на сигнал открывания двери СК крысы, правильно выбирая путь к пище и получая вознаграждение, отказывались возвращаться и задерживаться в СК. Последняя снова приобрела для крыс негативное сигнальное значение, и они стали ее избегать. Вместе с тем динамика развития нарушения поведения свидетельствовала о полной сохранности механизма воспроизведения следов памяти—приобретенного навыка поиска и добывания пищи. Более того, специальные опыты с применением «ручной» пробы (хэндлинг) показали, что у этих животных полностью сохранился также и навык узнавания траектории обратного пути от кормушки к СК. Но они его не выполняли, в связи с изменениями в соотношении сил конкурирующих потребностей животного, наступавшими под действием соединения АН—442—132. Правомерность данного заключения подтвердилась следующим экспериментом. Сочетание акта принудительного возвращения крыс в СК с пищевым подкреплением непосредственно в СК привело после нескольких проб к угашению избежательных тенденций к СК, и крысы начали самостоятельно (без ручной пробы!) возвращаться и задерживаться в СК до полного закрывания двери (табл. 2).

Таблица 1
Крыса № 45. Пищедобывательное поведение в «шести-
ходовом» лабиринте

№ пробы	Время двигательных реакций, с				Примечания
	Латентный период побежки	Побежка к кормушке	Задержка у кормушки	Возвращение в СК	
1	0,3	5,8	18	7	20 V—1985, опыт № 64 перед введением соединения АН—442—132
2	0,3	3,7	13	6	
3	0,3	4,0	17	6	
4	0,2	4,0	16	6	
5	0,2	3,8	22	8	
6	0,2	4,2	18	6	
1	8,5	29,0	300	0	Опыт № 3 спустя 67 мин после введения соединения в дозе 18 мг/кг
2	129,0	21,0	260	17	
3	0,5	11,3	300	0	
4	1,2	11,1	300	0	
5	1,3	11,3	42	17	
6	0,6	11,9	160	70	
1	0,3	5,6	25	11	22/V—1985, опыт № 65
2	0,1	4,0	17	7	
3	0,3	3,2	15	7	
4	0,3	3,7	14	12	
5	0,3	3,7	15	5	
6	0,1	4,1	17	7	

Таблица 2
Крыса № 48. Пищедобывательное поведение в «Т-образ-
ном» лабиринте.

№ пробы	Двигательные элементы поведения						Примечания
	Побежка к кормушке	Подкрепле- ние	Возврат в СК	Заход в СК	Уход из СК	Хэндинг	
1	+	+	+	+	—	—	27/V—1985, опыт № 63 перед введением соединения АН—442—132
2	+	+	+	+	—	—	
3	+	+	+	+	—	—	
4	+	+	+	+	—	—	
5	+	+	+	+	—	—	
6	+	+	+	+	—	—	
1	+	+	+	+	+	+	Опыт № 7 спустя 64 мин после введения соеди- нения в дозе 26 мг/кг
2	+	+	+	+	—	+	
3	+	+	+	+	—	+	
4	+	+	+	+	—	+	
5	+	+	+	+	+	+	Подкрепление в СК
6	+	+	+	+	—	+	
7	+	+	+	+	—	+	Без подкрепления
8	+	+	+	+	—	—	
9	+	+	+	+	—	—	

Примечание Знаки «+» и «—» — наличие и отсутствие реакции соответственно

Таким образом, повышая и поддерживая надлежащий уровень возбудимости нервного субстрата мозга, ответственного за пищевую мотивацию, можно было добиться смены доминирующей потребности у животного в момент его нахождения в СК. Вместо избегательной доминантой стала пищевая. Следовательно, нарушения лабиринтного обучения при действии соединения АН—442—132, как и пuffedида, имеют в своем основе изменения в мотивационно-эмоциональной сфере, а не дефекты памяти и собственно «интеллектуальной» деятельности.

Аналогичные изменения в поведении крыс наблюдались также при действии антихолинэргических препаратов атропина и этпепала (5).

Говорит ли общность эффектов антиконвульсивных средств на лабиринтное обучение об их специфичности, покажут дальнейшие исследования.

Институт экспериментальной биологии
Академии наук Армянской ССР

Գ. Ե. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, Ա. Մ. ՍՏՈԼԲԵՐԳ, Ի. Ա. ԶԱՂԱՅՊԱՆՅԱՆ

3-ամինո-2-իզո-պրոպիլ-6, 6-դիմեթիլ-4-օկսո-5, 6-դիգիդրո-8հ-п-1-բանո [4',3':4,5]-տիենո[2,3-դ] պիրիմիդին-4-օնա (ԱՆ-442-132) միացության ազդեցությունը սպիտակ առնետների լաբիրինթային ուսուցման վրա

Հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ հակացնցումային դեղամիջոց պուֆեմիդին օժտված է ընտրողական ազդեցությամբ: Բացի ընդհանուր շարժողական ակտիվության ընկճումից, նա միաժամանակ վերականգնում է առնետների մոտ նախկինում տեղ գտած բացասական էմոցիաները, որոնք լաբիրինթային ուսուցման զարգացման պրոցեսում արգելակվել էին:

Հարց առաջացավ՝ արդյո՞ք նման ազդեցությունը հատուկ է միայն պուֆեմիդին: Փորձերը պարզեցին, որ մի շարք հակախոլիներգիկ դեղամիջոցներ (ատրոպին, էթիփենալ և այլն), ինչպես նաև նոր սինթեզված ԱՆ-442-132 միացությունն ունեն նույն ազդեցություն առնետների վարքի վրա, ինչպես պուֆեմիդը: Նրանք ուժեղացնում են կենդանիների մոտ վախի զգացումը և ակտիվախուլետային ռեակցիաները միջավայրի որոշ բացասական գործոնների նկատմամբ:

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

¹ Г. Е. Григорян, А. М. Стольберг, ДАН АрмССР, т. 79, № 5 (1984). ² Г. Е. Григорян, Н. Е. Акопян, ДАН АрмССР, т. 80, № 5 (1985) ³ Г. Е. Григорян, Н. Е. Акопян, А. М. Стольберг, ДАН АрмССР, т. 82, № 2 (1986) ⁴ А. П. Мкртчян, С. Г. Казарян, А. С. Нораян и др., Хим.-фарм. журн., т. 19, № 5 (1985). ⁵ В. М. Самвелян, Д. А. Герасимян, Изв. АН АрмССР (сер. биол.), т. 16, № 12 (1963)