

ВЛИЯНИЕ ПУФЕМИДА НА ПОВЕДЕНИЕ КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

И.А.Джагацпанян, Р.Г.Пароникян, И.М.Назарян, Г.Г.Меликян

*/Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна НАН РА/
375014 Ереван, пр. Азатутян, 26*

Ключевые слова: эффекты (анксиолитический, активирующий, седативный), судорожный порог

Ранее нами показано, что известный отечественный препарат — производное сукцинимида — пуфемид, применяемый в клинике при абсансах, малых и психомоторных приступах, наряду с противосудорожным действием обладает также седативным, гипнотическим, активирующим и центральным миорелаксantным эффектами. Проявления ГАМК-ергического действия, с одной стороны, и седативного — с другой, позволили авторам предположить наличие у препарата анксиолитической (транквилизирующей) активности [3]. В связи с этим возникла необходимость дальнейших исследований влияния пуфемиды на сложные формы поведения животных, используя модели "болезней", позволяющие в экспериментальных условиях создавать психопатологические состояния. С этой целью в опытах на крысах изучены: противосудорожное действие пуфемиды на пенициллиновой очаговой модели, анксиолитическое — на специфической модели "конфликтная ситуация" и модели "оперантное поведение", а также антиамнестическое действие — на модели электрошоковой амнезии.

Материал и методы

Опыты проведены на 340 крысах-самцах массой 150–200 г. В каждой группе использовали в среднем 10–12 животных. В электроэнцефало-графических (ЭЭГ) исследованиях использованы крысы обоего пола массой 200–250 г. Для сравнения применяли известные антиэпилептический препарат заронтин (этосуксимид), транквилизатор седуксен (диазепам) и ноотроп — ноотропил (пирацетам). Все препараты вводили в взвеси с карбоксиметилцеллюлозой внутрибрюшинно. Контрольным животным вводили эмульгатор в том же объеме, что и препараты.

Для воспроизведения модели парциальной эпилепсии создавался эпилептический очаг с помощью аппликации натриевой соли бензилпе-

нициллина на сенсомоторную кору больших полушарий крыс, находящихся под нембуталовым наркозом [5]. Пенициллин использовали в дозе 150 *ЕД*, приводящей к стойкой пароксизмальной активности. Пуфемид вводили в дозах 200, 250, 300 *мг/кг* после аппликации пенициллина. Биопотенциалы отводили от сенсомоторной, теменной и затылочной областей коры мозга. Регистрацию биопотенциалов проводили на 8-канальном энцефалографе фирмы "Медикор" (Венгрия). Использовали нихромовые электроды, а индифферентный электрод помещали в носовую часть черепа крысы. Запись проводили монополярно. Эпилептиформные изменения на ЭЭГ проявлялись через 5–10 *мин* после аппликации пенициллина, принимая стабильный характер к 20-й *мин* и сохраняясь в течение 5–6 *ч*. Амплитуда полученных эпилептических спайков составляла 300–400 *мкВ*. Число спайков на ЭЭГ и их длительность определяли в течение 60 *сек*.

Для суждения о наличии транквилизирующего действия препаратов использовали методы, основанные на воспроизведении неврозов у крыс в условиях "конфликтной ситуации", которая создавалась столкновением положительной и отрицательной мотиваций: ошибкой питьевого и оборонительного рефлексов у обученных крыс. Критерием антиневротического эффекта считалось увеличение числа взятий воды, несмотря на электроболевое раздражение в течение 20 *мин* [12]. Изучение оперантного поведения с отрицательным подкреплением по типу "конфликтной ситуации" у крыс проводили в модифицированной камере Скиннера с одним рычагом [4]. В условиях простого режима каждое нажатие на рычаг подкреплялось водной наградой. Конфликтная ситуация в условиях оперантного поведения создавалась на фоне выработанного (в течение 2–3 месяцев) рефлекса путем замены потребляемой животными воды 0,05% раствором хинина. В течение 7 *мин* регистрировали число нажатий на рычаг. Пуфемид вводили в дозах 25, 50 и 200 *мг/кг* после выработки стабильного навыка взятий воды.

Для исследования влияния препарата на мнестические функции у крыс вырабатывали условную реакцию пассивного избегания (УРПИ) с последующим применением электросудорожного припадка в качестве амнестического фактора по модифицированной методике Я.Буреша и О.Бурешовой [по 2]. В течение 3 *мин* регистрировали время пребывания животных в светлом и темном отсеках установки. Электрошок, проведенный непосредственно после обучения, вызывал стирание следов памяти. Тест на воспроизведение осуществляли через 24 *ч* после выработки УРПИ. Увеличение времени пребывания крыс в светлом отсеке по сравнению с контролем на 2-й день свидетельствовало о наличии антиамнестического эффекта препаратов. Полученные данные обработаны статистически [3].

Результаты и обсуждение

Исследования активности ЭЭГ коры головного мозга крыс с моделированием пенициллиновой эпилепсии показали, что через 45 мин после введения пуфемиды проявляется антипароксизмальная активность препарата. Это выражается в уменьшении (в 2,5–5 раз) амплитуды спайков и их урежении в сравнении с ЭЭГ интактных животных. Эффект сохранялся в течение 2–3 ч. Наиболее отчетливый и статистически значимый антипароксизмальный эффект отмечался к 1–2 ч после введения пуфемиды в дозах 250–300 мг/кг (табл.1).

Таблица 1

Характеристика антипароксизмального действия пуфемиды в модели пенициллиновой эпилепсии

Количество спайков до введения пуфемиды	Доза препарата (мг/кг)	Количество спайков на ЭЭГ после введения пуфемиды, P=0,05			
		через 1 ч	P*	через 2 ч	P
16,14±1,86	250	6,3±0,83	<0,001	6±1,78	<0,001
10,8±0,83	300	6,14±0,81	<0,001	2±1,63	<0,001

* P – уровень вероятности.

На специфической модели экспериментального невроза "конфликтная ситуация" пуфемид, введенный в противосудорожной дозе 200 мг/кг, увеличивает основной показатель поведения крыс – взятие воды в 4 раза, несмотря на электрошоковое раздражение. Увеличивались при этом показатели подходов к поилке и двигательной активности. Диазепам (2 мг/кг) также вызывает подобные изменения, однако более выраженные. Заронтин в дозах 100 и 300 мг/кг лишен анксиолитического действия. Уменьшение анксиолитической дозы (200 мг/кг) пуфемиды в 4 и 8 раз сопровождается тенденцией к сохранению активности соединения (табл.2). В связи с этим в дальнейшем транквилизирующую активность этого препарата изучали в дозах 20, 40, 60 мг/кг.

В условиях простого оперантного поведения при подкреплении водной наградой каждого нажатия на рычаг у контрольных животных среднее число нажатий за 7-минутный сеанс составляет 58,8. В условиях конфликтной ситуации при замене потребляемой крысами воды раствором хинина у контрольных животных наблюдается сокращение числа нажатий на рычаг (до 13,2) с попыткой взятия воды. Под влиянием пуфемиды в дозе 60 мг/кг этот показатель поведения статистически значительно возрастает в сравнении с контрольным уровнем (от 13,2 до 22,4) и свидетельствует о наличии транквилизирующего эффекта. Препарат в дозах 20 и 40 мг/кг приводит к недостоверному увеличению этого показателя. В отличие от пуфемиды диазепам уже в дозе 0,1 мг/кг повышает эти показатели почти вчетверо (табл.3).

Таблица 2

Влияние пуфемиды на поведение крыс в условиях модели "конфликтная ситуация"

Препарат	Доза, мг/кг	Среднее число взятий воды, P=0,05		Среднее число подходов к поилке, P=0,05		Среднее число передвижений, P=0,05	
		М с доверитель- ными интервалами	I	М с доверитель- ными интервалами	I	М с доверитель- ными интервалами	I
Контроль	-		1,0	3,0(1,2÷4,8)	1,0	36,3(22÷50,6)	1,0
Пуфемид	25	4,8(2,6÷7,0)	1,4	2,8(2,4÷3,2)	0,9	18,5(10,9÷26,0)	0,5
	50	13(3,7÷22,3)	3,7	2,6(1,5÷3,7)	0,8	70,8(37,8÷103,8)	1,9
	200	14,1(7,5÷21,2)*	4,0	16(7,7÷24,3)*	5,1	44,1(27,3÷60,2)	1,1
Заронтин	100	3,6(2,5÷4,7)	1,0	2,4(1,7÷3,1)	0,8	32,8(21,7÷43,9)	0,9
	300	3,4(1,4÷5,4)	1,0	5,5(3,4÷7,6)	1,8	23,2(13,5÷32,9)	0,6
Диазепам	2	16,0(7,2÷24,3)*	4,5	14,1(7,5÷21,7)*	4,7	160,6(72,2÷249,0)*	4,3

Примечание. I – индекс изменения показателей поведения в сравнении с контролем;
* статистически значимое различие при P=0,05

Таблица 3

Влияние пуфемиды на поведение крыс в условиях модели "оперантное поведение"

Препарат	Доза, мг/кг	Среднее число нажатий на рычаг, P= 0,05	
		М с доверительными интервалами	I
Контроль		58,8±12,5	
Контроль с хинином		13,2±2,5	1,0
Пуфемид	20	19,7±8,4	1,4
	40	20,2±5,6	1,5
	60	22,4±5,6*	1,7
Диазепам	0,1	48,6±6	3,6

* статистически значимые изменения в сравнении с хининовым контролем при P=0,05; I – индекс изменения показателя поведения в сравнении с хининовым контролем.

В условиях ретроградной амнезии у крыс введение пуфемиды в дозе 200 мг/кг способствует воспроизведению УРПИ через сутки после ее выработки, что свидетельствует о проявлении у препарата антиамнестических свойств. Аналогичные данные получены для ноотропного препарата – пираретама (табл.4).

Характеристика параметров амнестических функций на модели электрической амнезии УРПИ после введения пуфемид

Препарат	Доза, мг/кг	Время нахождения в светлой камере, сек	
		1-й день	2-й день
Контроль		2,4(2,39÷2,41)	2,4(1,7÷3,1)
Пуфемид	200	5,3(2,7÷7,9)	107,0(49,7÷164,3)*
Пирацетам	1000	3,1(2,4÷3,8)	103,7(55,2÷152,2)*

* статистически значимое различие при $P=0,05$

Таким образом, исследование действия пуфемид в сложных моделях поведения животных, имитирующих патологические состояния, позволило установить наличие противосудорожного действия в условиях экспериментальной парциальной эпилепсии у крыс. По мнению ряда авторов [1,10], очаговые модели пенициллиновой эпилепсии особенно адекватны по своей природе моделируемому заболеванию, сопровождающемуся эмоциональными расстройствами и потерей памяти. Пенициллин, являясь прямым и непрямым антагонистом ГАМК, способствует эпителизации нейронов и возникновению эпилептического очага.

Одним из примечательных результатов является обнаружение анксиолитического эффекта пуфемид у крыс на модели экспериментального невроза "конфликтная ситуация". Следует отметить, что методы воспроизведения невротических состояний широко используются в современной психофармакологии [8–10]. Вещества с транквилизирующим действием оказывают специфическое, свойственное только им, влияние, нормализующее поведение животных, направленное на избегание воздействия отрицательного раздражителя. Интересно подчеркнуть, что транквилизирующий эффект пуфемид проявляется в наших экспериментах не только в дозах противосудорожного действия, но также в дозах, на порядок уступающих им. Это особенно очевидно на модели "оперантного поведения" с конфликтной ситуацией. И, наконец, пуфемид вызывает в условиях одной из широко используемой модели электрошоковой ретроградной амнезии антиамнестический эффект у крыс и приближается по своему действию к пирацетаму. Известно, что бензодиазепины лишены этого свойства [11].

Анализ клинических наблюдений позволил обнаружить также способность пуфемид благотворно воздействовать на эмоциональные расстройства, оказывать успокаивающее действие на больных с агрессивностью, драчливостью, конфликтностью. С урежением и прекращением припадков височной эпилепсии при применении пуфемид наблюдается улучшение памяти [1,6].

Сопоставление полученных нами результатов на моделях патологии и клинических наблюдений позволяет думать о некотором сходстве в действии пупемида и бензодиазепиновых транквилизаторов. Об этом свидетельствует также аналогичность характера толерантности, развивающейся при длительном введении пупемида и бензодиазепинов [6,7]. Вместе с тем одним из важных преимуществ производного сукцинимидов является обнаруженное в наших экспериментах улучшение запоминания. Это, а также комбинация противосудорожного и транквилизирующего эффектов, позволяет предположить, что пупемид может быть препаратом выбора не только при лечении, но и социальной реабилитации больных эпилепсией.

Поступила 04.11.97

ՊՈՒՖԵՄԻԴԻ ԱՉՂԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ՎԱՐՔԱԳԾԻ ՎՐԱ ՓՈՐՉԱՐԱՐԱԿԱՆ ԱՆՏԱՔԱՆՈՒԹՅԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Ի.Ա. Ջաղատյանյան, Ռ.Գ. Պարոնիկյան, Ի.Մ. Նազարյան, Հ.Հ. Մելիքյան

Փորձարարական պայմաններում բացահայտված են հայտնի հակաէպիլեպտիկ դեղամիջոց սուկցինիմիդի ածանցյալ պուֆեմիդի նոր, նախկինում չնկարագրված հատկությունները:

Առնետների մոտ ախտաբանական բարդ մոդելների կիրառումը (պենիցիլինային օջախային մոդել, «կոնֆլիկտային իրավիճակ», «օպերանտային վարքագիծ», «էլեկտրաշոկային ամնեզիա») թույլ է տվել հայտնաբերել դեղամիջոցի տրանկվիլիզացնող և հակաամնեստիկ ազդեցություններ: Պուֆեմիդի նշված հատկությունների բացահայտումը հնարավորություն է տալիս ավելի արդյունավետ ձևով իրականացնել էպիլեպսիայով հիվանդների բուժումը: Բացի այդ, նախատեսվում է պուֆեմիդի օգտագործումը հիվանդների սոցիալ վերականգնման ժամանակ:

INFLUENCE OF PUPHEMID ON THE BEHAVIOUR OF RATS IN EXPERIMENTAL PATHOLOGY CONDITIONS

I.A.Jaghatspanian, R.G.Paronikian, I.M.Nazarian, G.G.Melikian

New properties of known antiepileptic drug puphemid (the derivative of succinimide) were discovered in experimental conditions. The application of complex pathology models on rats (the heart's penicillin models of epilepsy, "conflict situation", "operant behaviour", "electroshock retrograd amnesia" models) permitted to discover tranquilizing and anti-amnesic effects of the drug. These effects of puphemid will permit to conduct a more specific treatment of epileptic patients. The use of puphemid for social rehabilitation of these patients also has been considered.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Болдырев А.И.* Эпилепсия у взрослых. М., 1984.
2. *Джагацян И.А., Асрян А.Б.* Экспер. и клин. фармакол., 1994, 1, с.5.
3. *Джагацян И.А., Пароникян Р.Г., Назарян И.М., Акопян А.Г.* Медицинская наука Армении, 1996, 1-2, с.64.
4. *Вихляев Ю.И., Клыгуль Т.А.* Фармакол. и токсикол., 1973, 6, с. 657.
5. *Лаврецкая Э.Ф., Якубовский А.К., Чаморовская Л.Т.* Хим.-фарм. ж., 1978, 3, с.83.
6. *Мнджоян О.П., Аветисян С.А., Акопян Н.Е. и др.* Хим.-фарм. ж., 1983, 6, с.757.
7. *Руденко Г.М., Гарибова Т.А., Антохин Е.А., Джагацян И.А., Воронина Т.А.* В кн.: Новые лекарственные препараты. М., 1982, 11, с.2.
8. *Середенин С.Б., Воронина Т.А.* Экспер. и клин. фармакол., 1992, 1, с.4.
9. *Naefely W.* Psychopharmacology, 2, pt. 1., Amsterdam, 1985.
10. *Luscher W.* Alteration in CSF GABA. Neurochem.Int., 1983, 5, 4, p. 405.
11. *Matsumoto Y., Kataoka Y., Watanabe Y. et al.* Eur. J. Pharmacology, 1994, 264, p. 107.
12. *Vogel J.R., Beer V., Clody D.E.* Psychopharmacologia, 1971, 21, 11, p.1.

