

Р. Р. САФРАЗБЕКЯН, Э. М. АРЗАНУНЦ

## ВЛИЯНИЕ ИНДОЛОХИНОЛИЗИДИНОВ, АМИНАЗИНА, РЕЗЕРПИНА И ФЕНАМИНА НА АГРЕССИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ ЖИВОТНЫХ ПРИ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ

Для вызывания «боя» между мышами использована модифицированная методика электрического раздражения животных через решетчатый пол. Изучено действие аминазина (10 мг/кг), резерпина (5 мг/кг), фенамина (10 мг/кг) и индолохинолизидинов № 1 и № 2 (10 мг/кг) на агрессивное поведение мышей при электрошоке.

Как сообщалось ранее [2, 4], препараты № 1 и 2 из группы 3-замещенных индолохинолизидинов обладают наиболее выраженными нейролептическими свойствами.

В статье представлены результаты изучения влияния этих соединений на агрессивное поведение мышей при электростимуляции в сравнении с действием аминазина, резерпина и фенамина.

*Материал и методика.* Опыты поставлены на белых мышах обоего пола, весом 25—35 г. Индолохинолизидины № 1 и № 2, аминазин и фенамин (коммерческие) вводились подкожно по 10 мг/кг, резерпин (рауседил 0,25%, фирмы Гедеон Рихтер, Венгрия)—в дозе 5 мг/кг группам мышей, 5—8 пар в каждой. Контрольные животные получали физиологический раствор. Чувствительность мышей к электрическому раздражению и агрессивность при электрошоке определялись до введения и спустя 1/2, 1, 3 и 5 час. после введения препаратов по описанному ранее методу [1]. Результаты опытов нанесены на графики кумулятивно.  $ED_{50}$  — напряжение тока в вольтах, вызывающее «бой» в 50% случаях,—высчитана по Литчфилду и Уилкоксону до и после введения препаратов (или физиологического раствора).

*Результаты и обсуждение.* После введения физиологического раствора чувствительность мышей к электрическому току напряжением 5—25 в не изменяется в течение всего опыта. Как видно из рис. 1, у этих же мышей при повторных раздражениях эпизоды «боя» наблюдаются реже, чем до введения физиологического раствора. Кривая «боя» сдвигается вниз, что свидетельствует о снижении агрессивности. Так, до введения физиологического раствора  $ED_{50} = 14,0$  ( $17,2 \pm 11,3$ ) в, через полчаса— $ED_{50} = 18,0$  ( $20,9 \pm 15,5$ ) в, а через 5 час.— $ED_{50} = 22,0$  ( $27,5 \pm 17,6$ ) в. У мышей, получивших препарат № 1 (рис. 1), через 1 час после инъекции наблюдается повышение, а спустя 3 час.—понижение чувствительности к электрическому раздражению. Кривая «боя» через 1 час после введения препарата сдвигается влево от исходной,  $ED_{50}$  понижается до 9,5 ( $12,5 \pm 7,2$ ) в.



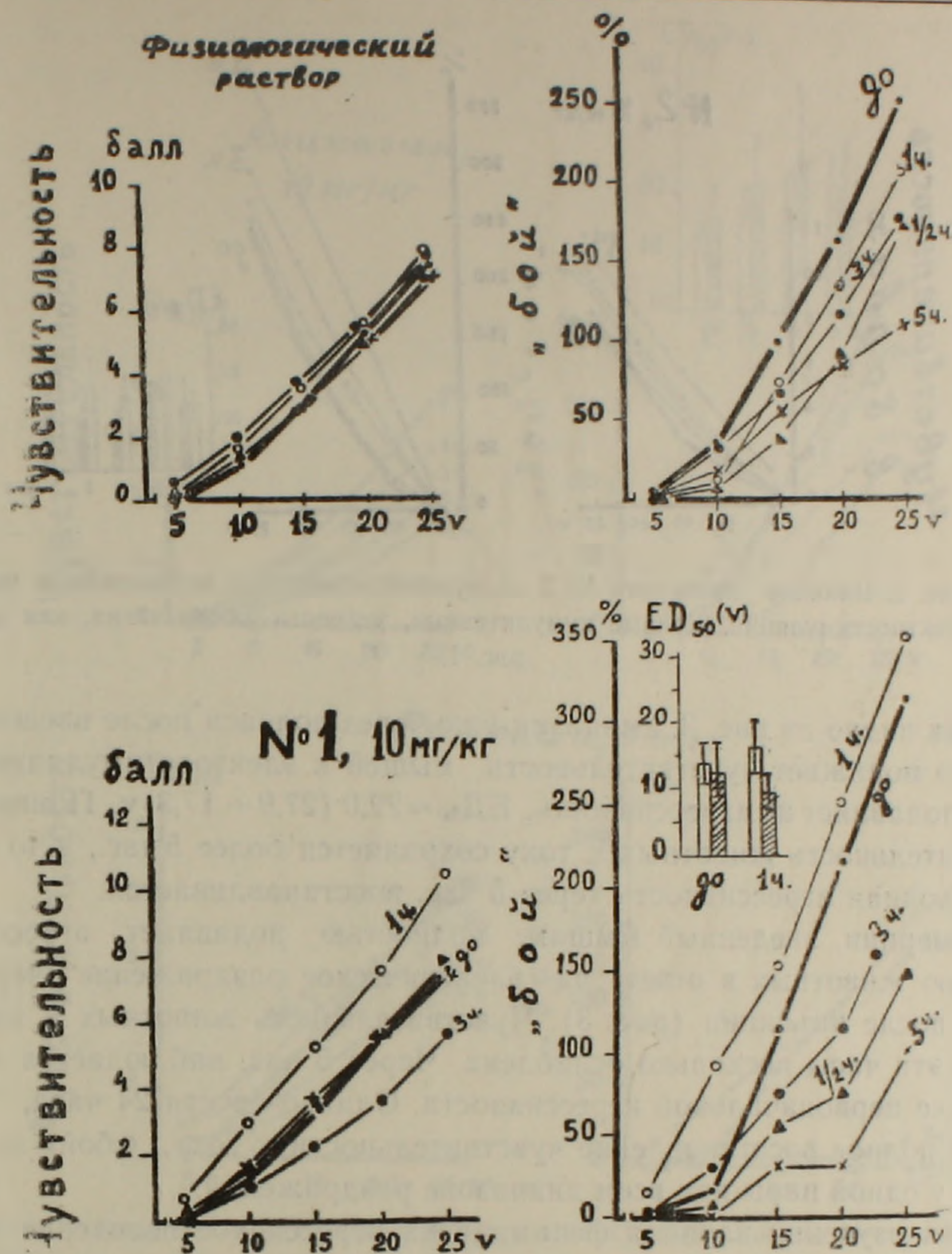


Рис. 1. Кумулятивные кривые чувствительности (слева) и агрессивности (справа) при электростимуляции у контрольных мышей и получивших препарат № 1. Интенсивность раздражающего тока, выраженная в вольтах (V), нанесена по горизонтальной оси. На столбиковой диаграмме сравниваются  $ED_{50}$  у контрольных (незаштрихованные столбик) и опытных животных (заштрихованные) в наиболее эффективные сроки после введения.

В остальные сроки агрессивность опытных пар мышей не отличается от контрольных. Как видно из рис. 2, введение препарата № 2 способствует повышению чувствительности к электротоку, особенно, в первый и третий час после инъекции. У этих же животных в указанные сроки наблюдается достоверное усиление агрессивности. Так, через 1 час после введения препарата раздражение током даже в 8,5v вызывает «бой» у 50% животных. Действие препарата убывает к пятому часу.

Таким образом, оба препарата повышают чувствительность мышей к электрическому раздражению и усиливают агрессивность животных, что особенно выражено в первый час после их инъекции.



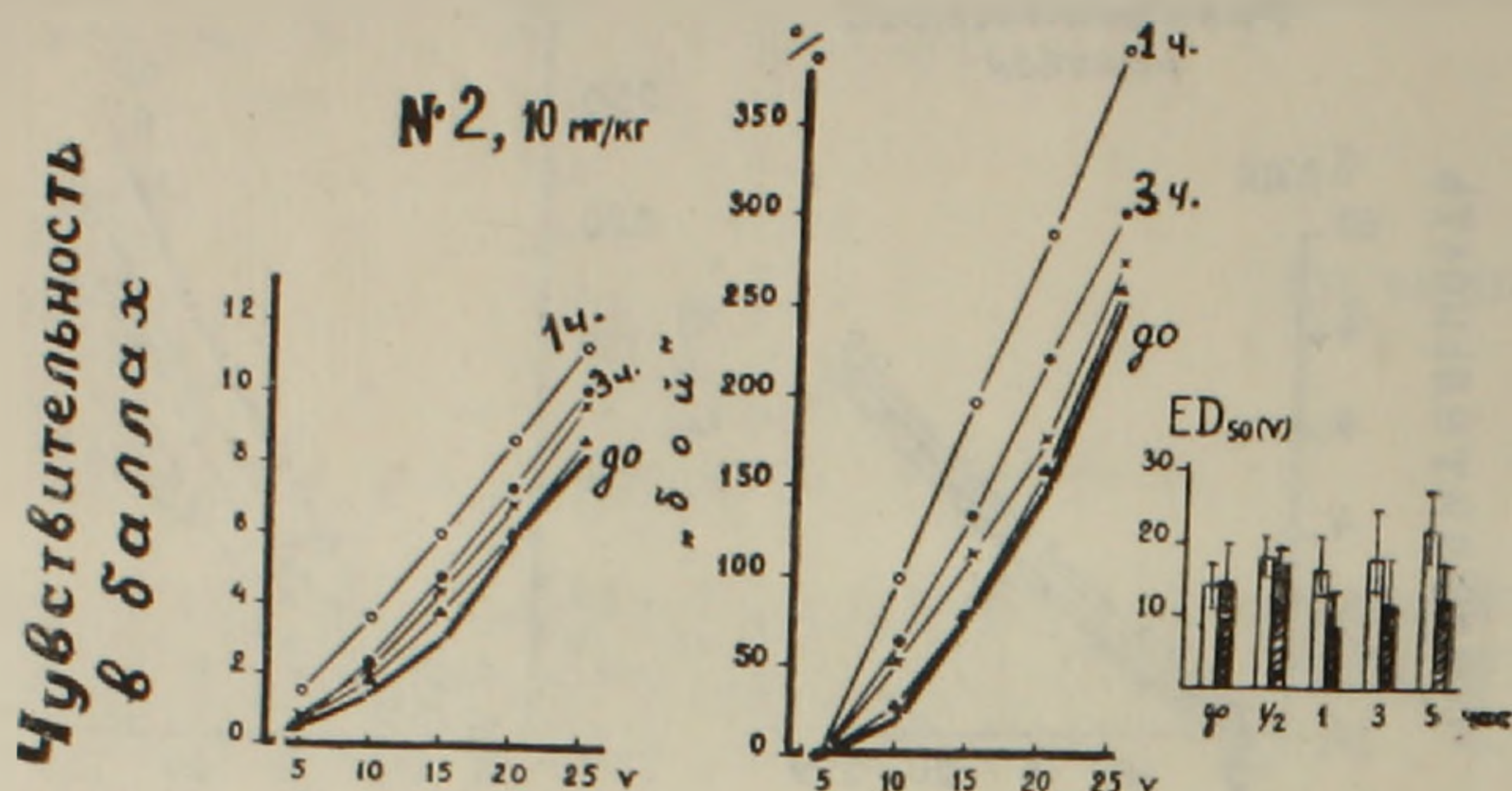


Рис. 2. Влияние препарата № 2 на чувствительность и агрессивность при электростимуляции. Кривые кумулятивные, условные обозначения, как на рис. 1.

Как видно из рис. 3, аминазин уже через полчаса после введения отчетливо понижает чувствительность мышей к электростимуляции и заметно подавляет их агрессивность,  $ED_{50} = 22,0 (27,9 \div 17,3) v$ . Пониженная чувствительность животных к току сохраняется более 5 час., в то время как исходная агрессивность через 5 час. восстанавливается.

Резерпин, введенный мышам, полностью подавляет агрессивную реакцию животных в ответ на электрическое раздражение через 1 и 3 час. после инъекции (рис. 3). Чувствительность животных к электротоку в эти часы несколько ослаблена. Через 5 час. наблюдается восстановление первоначальной агрессивности. Однако спустя 24 часа, несмотря на полное восстановление чувствительности к току, «бой» не отмечен ни у одной пары при всем диапазоне раздражений.

Для изучения влияния фенамина на агрессивное поведение животных при электростимуляции были отобраны мыши с очень низкой чувствительностью к электрическому раздражению и слабой агрессивной реакцией. При сопоставлении изменений, наблюдаемых через полчаса и час после введения фенамина, с изменениями в контрольных группах очевидно усиление чувствительности животных к электротоку. В первые полчаса наблюдается также резкое усиление агрессивности животных, которая заметно понижается через 1 час и достигает первоначального уровня спустя 3 часа после введения фенамина.

Использованная в настоящей работе методика, предусматривающая применение градированного раздражения для определения сохранности чувствительности животных к току и степени их агрессивности, позволяет изучать вещества как угнетающего, так и возбуждающего действия. В наших опытах аминазин, типичный нейролептик, вызывает снижение и чувствительности, и агрессивности животных, что согласуется с литературными данными [5—7, 10, 11]. Подобно аминазину, резерпин вызывает некоторое понижение чувствительности к току. Однако после введения резерпина нет параллелизма между изменениями чув-



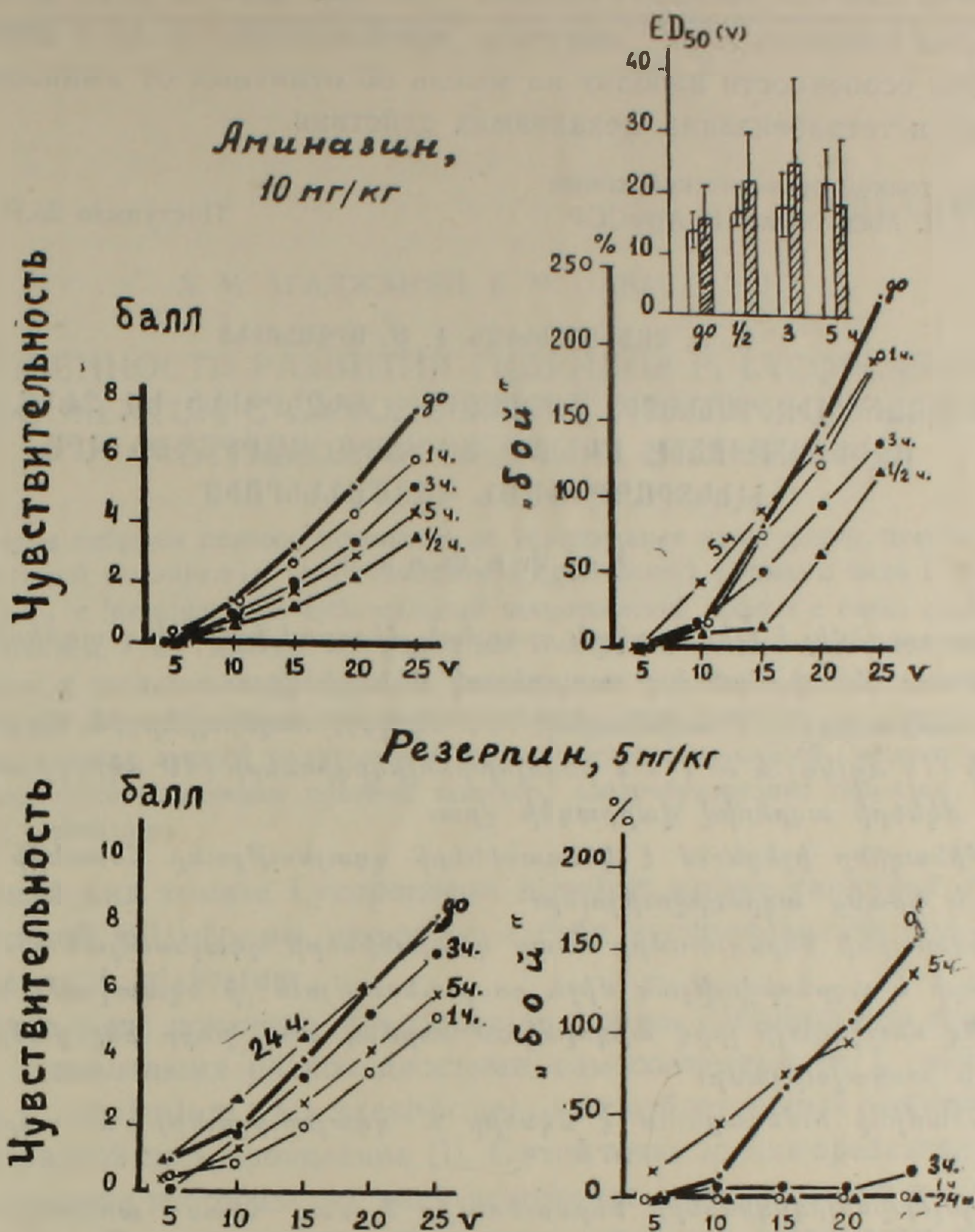


Рис. 3. Влияние аминазина и резерпина на чувствительность и агрессивность мышей при электростимуляции. Кривые кумулятивные. Условные обозначения, как на рис. 1.

ствительности и агрессивности животных. Такая диссоциация в действии особенно выражена через 24 час. Как показано выше, введение фенамина приводит к отчетливому усилению и чувствительности, и агрессивности мышей, что совпадает с наблюдениями Вейса [12], Гольдберга [8] и др. на крысах.

Влияние препаратов № 1 и 2 на поведение мышей внешне напоминает действие нейролептиков, в частности резерпина: животные угнетены, малоподвижны, тонус скелетных мышц повышен. В отличие от аминазина, резерпина, а также тетрабеназина [8, 9], исследуемые соединения спустя 1 час после инъекции повышают и чувствительность, и агрессивность мышей. Однако спонтанные эпизоды «боя», возникающие под влиянием фенамина, после индолохинолизидинов не наблюдаются.

Таким образом, исследуемые препараты, проявляя ряд фармакологических свойств, характерных для нейролептиков [2—4], обладают не-



которыми особенностями действия, приближающими их к стимуляторам. Эти особенности наводят на мысль об отличных от аминазина, резерпина и тетрабеназина механизмах действия.

Институт тонкой органической химии  
им. А. Л. Мнджояна АН АрмССР

Поступило 26.IV 1974 г.

Բ. Բ. ՍԱՖՐԱԶԲԵԿՅԱՆ, Է. Մ. ԱՐԶԱՆՈՒՆՑ

ԻՆԴՈՒՈՒՆԻՆՈՒԴԻԴԻՆՆԵՐԻ, ԱՄԻՆԱԶԻՆԻ, ՌԵԶԵՐՊԻՆԻ ԵՎ ՖԵՆԱՄԻՆԻ  
ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՄԿՆԵՐԻ ԱԴՐԵՍԻՎ ՎԱՐՔԱԳԾԻ ՎՐԱ  
ԷԼԵԿՏՐԱԳՐԳՌՄԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Օգտագործվել է էլեկտրական գրգռման միջոցով խթանվող ագրեսիվ վարքագծի ուսումնասիրման նոր տարբերակ մկների վրա:

Ուսումնասիրվել է ամինազինի (10 մգ/կգ), ռեզերպինի (5 մգ/կգ), ֆենամինի (10 մգ/կգ) և N 1 և 2 ինդոլոխինոլիդիդինների (10 մգ/կգ) ազդեցությունը մկների ագրեսիվ վարքագծի վրա:

Ամինազինը իջեցնում է կենդանիների զգայնությունը հոսանքի նկատմամբ և նրանց ագրեսիվությունը:

Ռեզերպինի ներմուծումից հետո կենդանիների զգայնության փոփոխությունների և ագրեսիվության միջև զուգահեռություն չի նկատվում: Նշված է ագրեսիվ ռեակցիայի լրիվ արգելակում նորմալ կամ փոքր ինչ ցածր զգայնության առկայությամբ:

Ֆենամինը ուժեղացնում է մկների և՛ զգայնությունը, և՛ ագրեսիվությունը:

Ինդոլոխինոլիդիդինները ներմուծումից 1 ժամ հետո առաջացնում են հոսանքի նկատմամբ զգայնության քիչ բարձրացում և մկների ագրեսիվ ռեակցիայի ուժեղացում, մինչդեռ կենդանիների սպոնտան ագրեսիվությունը և տակտիլ զգայնությունը արգելակվում են:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Сафразбекян Р. Р., Арзанунц Э. М. Биологический журнал Армении, 24, 2, 1971.
2. Сафразбекян Р. Р., Арзанунц Э. М. Биологический журнал Армении, 25, 2, 1972.
3. Сафразбекян Р. Р., Арзанунц Э. М. Биологический журнал Армении, 25, 10, 1972.
4. Сафразбекян Р. Р., Арзанунц Э. М. Биологический журнал Армении, 27, 7, 1974.
5. Brunaud M., Slou G. in „Neuro-psychopharmacology“. Ed. P. B. Bradley, P. Deniker, C. Radouco-Thomas. Amsterdam, 282, 1959.
6. Chen G., Bohner B., Bratton A. C. Arch. Intern. Pharmacodyn., 142, 1—2, 30, 1963.
7. Goldberg M. E. Arch. Int. Pharmacodyn., 186, 287, 1970.
8. Goldberg M. E., Salama A. J. Biochem. Pharmac., 18, 2, 532, 1969.
9. Hingtgen J. N., Hamm H. D. Life Sciences, 8, 1, 1, 1969.
10. Maynert E. W., Levi R. J. Pharmacol. Exp. Ther., 143, 1, 90, 1964.
11. Tedeschi R. E., Tedeschi D. H., Mucha A., Cock L., Mattis P. A., Fellows E. J. J. Pharmacol. Exp. Ther., 125, 1, 28, 1959.
12. Weiss B., Laties V. G., Blanton F. L. J. Pharmacol., 132, 366, 1961.