

## Психотропные эффекты эмоксипина в условиях иммобилизационного стресса

А.Л. Ясенявская<sup>1,2</sup>, М.А. Самотруева<sup>1,2</sup>, С.А. Лужнова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Астрахань

<sup>2</sup> – ФГБУ «Научно-исследовательский институт по изучению лепры» Минздрава России

Контактная информация: Ясенявская Анна Леонидовна, yasen\_9@mail.ru

В данной работе было изучено влияние синтетического антиоксиданта эмоксипина на поведение крыс-самцов на разных этапах постнатального онтогенеза в условиях иммобилизационного стресса. Показана способность эмоксипина проявлять психомодулирующее действие, устраняя стресс-индуцированные депрессивноподобные нарушения в поведении животных.

**Ключевые слова:** иммобилизационный стресс, эмоксипин, поведение.

Стресс, несмотря на длительную историю изучения, продолжает оставаться актуальной проблемой. Большое внимание уделяется изучению факторов, вызывающих стресс, механизмам развития стресс-реакции и способам их устранения. Реакция на стресс включает не только ответ организма на физические или психологические потребности, но и более сложную интеллектуальную, эмоциональную и поведенческую реакцию [4]. Изучение организации простых и сложных форм поведения как компонентов стрессорного ответа особи остается приоритетным направлением современной физиологии. Поведенческая адаптация, являясь наиболее гибкой и разнообразной по форме, служит одним из механизмов предохранения организма от действия различных неблагоприятных факторов [6]. По мнению ряда исследователей, её элементы присутствуют на всех этапах адаптационного процесса [2, 4]. Однако формы и механизмы развития стресс-обусловленных поведенческих на-

рушений остаются не достаточно изученными. Антиоксидантная линия адаптации организма корригирует ход свободнорадикальных цепных реакций и мобилизацию антиоксидантных факторов для сохранения гомеостаза организма [3, 5]. Принимая во внимание тот факт, что при воздействии различных стрессогенных факторов наблюдается дестабилизация оксидантной системы организма, интерес при выборе стресс-протекторных средств представляют препараты, обладающие антиоксидантным действием.

Исходя из вышеизложенного, **целью** настоящего исследования явилось изучение влияния синтетического антиоксиданта эмоксипина на поведение лабораторных животных, подверженных воздействию иммобилизационного стресса.

### Материалы и методы

Исследование проведено на 80 белых беспородных самцах крыс, содержащихся в стандартных условиях вивария при

естественном освещении. Все животные были синхронизированы по питанию при свободном доступе к воде. Эксперимент проводили в 2 серии: в 1-ой изучали влияние эмоксипина на поведение молодых животных (1,5-2 мес., 75-120 г); во 2-ой — старых животных (20-24 мес., 260-350 г). В каждой серии животные были разделены на группы ( $n=10$ ): 1-ю группу составляли контрольные крысы, получавшие в качестве «плацебо» эквивалентный объем дистиллированной воды; 2-ю группу — животные, получавшие ежедневно внутримышечно 1% раствор эмоксипина («Московский эндокринный завод») в дозе 5 мг/кг (14 дней); 3-ю группу — крысы, подвергнутые воздействию иммобилизационного стресса, вызванного путем ежедневного помещения особей в пластиковую камеру, ограничивающую их движения в течение 2 ч (экспериментальная гипокинезия) (14 дней); 4-ю группу — животные, получавшие 1% раствор эмоксипина («Московский эндокринный завод») в дозе 5 мг/кг внутримышечно и подвергавшиеся воздействию иммобилизационного стресса (14 дней).

Психоэмоциональное состояние животных оценивали по результатам изучения поведения в тестах Порсолта и «Приподнятый крестообразный лабиринт» («ПКЛ»).

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакетов программ: Microsoft Office Excel 2007, BIOSTAT 2008 Professional 5.1.3.1.; с использованием  $t$ -критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони [1].

### **Результаты и их обсуждение**

Результаты, полученные в ходе изучения психоэмоционального состояния молодых и старых животных, подверженных воздействию иммобилизацион-

ного стресса, свидетельствуют о формировании у крыс тревожно-депрессивных нарушений. Анализ поведения молодых и старых особей в тесте Порсолта показал, что при иммобилизационном стрессе происходит увеличение латентного периода (ЛП) до первого движения на 30% ( $p<0,05$ ) у молодых и на 90% ( $p<0,01$ ) у старых животных. ЛП до первого проявления иммобильности уменьшился у молодых особей на 30% ( $p<0,01$ ), у старых — на 44% ( $p<0,001$ ). Продолжительность иммобильности увеличилась в обеих группах: у молодых — на 76% ( $p<0,001$ ), у старых крыс-самцов — в 3 раза ( $p<0,001$ ) относительно контрольных показателей. Также в условиях экспериментальной гипокинезии в обеих возрастных группах отмечалось увеличение времени пассивного плавания, в среднем, на 80% ( $p<0,01$  и  $p<0,001$  у молодых и старых особей соответственно); тогда как время активного плавания, наоборот, сократилось, в среднем на 20% ( $p<0,05$ ) как у молодых, так и у старых животных (табл. 1).

Воздействие иммобилизационного стресса сопровождалось формированием состояния повышенной ситуативной тревожности, что проявлялось изменением поведения животных и в тесте «ПКЛ». Наблюдалось снижение как числа выходов в «открытые рукава» теста ( $p<0,05$ ), так и продолжительности пребывания в них ( $p<0,01$  и  $p<0,05$  у молодых и старых особей соответственно). Длительность ЛП выхода в «открытые рукава» в обеих возрастных группах увеличилась на 25% ( $p<0,05$ ). Кроме того, в обеих сериях у стрессированных животных наблюдалось уменьшение количества заходов в центральную зону, в среднем, на 25% ( $p<0,05$  и  $p<0,01$  у молодых и старых соответственно). На фоне стресса отме-

Влияние эмоксипина на поведение самцов крыс в тесте Порсолта в условиях иммобилизационного стресса

Экспериментальные группы (n = 10) Поведенческие показатели (M ± m)	Контроль	ИС	Э	Э + ИС
	молодые			
ЛП до 1-го движения, с	3,0 ± 0,3	3,9 ± 0,2*	2,8 ± 0,1	2,6 ± 0,1###
ЛП до 1-ой иммобильности, с	99,4 ± 6,3	69,8 ± 5,3**	102,6 ± 9,5	88,4 ± 7,6#
Иммобильность, с	11,9 ± 1,4	25,3 ± 2,5***	4,6 ± 1,3**	17,6 ± 2,3*#
Пассивное плавание, с	17,6 ± 1,4	37,4 ± 4,5**	8,0 ± 2,3**	18,9 ± 2,4##
Активное плавание, с	150,5 ± 9,4	117,3 ± 6,2*	167,4 ± 10,2	143,5 ± 8,9#
старые				
ЛП до 1-го движения, с	1,8 ± 0,1	3,4 ± 0,4**	1,6 ± 0,2	2,2 ± 0,1*##
ЛП до 1-ой иммобильности, с	138,8 ± 7,3	77,3 ± 5,4***	140,4 ± 9,1	100,6 ± 4,1****###
Иммобильность, с	8,4 ± 1,1	25,9 ± 3,1***	7,8 ± 1,4	19,3 ± 2,1***
Пассивное плавание, с	19,6 ± 2,1	35,8 ± 3,4**	14,6 ± 1,1*	19,1 ± 2,3##
Активное плавание, с	152,0 ± 8,6	118,4 ± 7,8*	157,6 ± 8,2	141,6 ± 8,6#

Примечание: :\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  относительно контроля.

# —  $p < 0,05$ ; ## —  $p < 0,01$ ; ### —  $p < 0,001$  относительно стресса (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони).

ИС — иммобилизационный стресс; Э — эмоксипин, ЛП — латентный период.

чалось также подавление исследовательской активности, что сопровождалось снижением числа стоек практически на 20% ( $p > 0,05$ ), количества «свешиваний» с «открытых рукавов» — на 75% ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  у молодых и старых особей соответственно) и числа «выглядываний» из «закрытых рукавов» у молодых животных на 24% ( $p < 0,05$ ), а у старых — на 47% ( $p < 0,01$ ). Кроме того, в группе стрессированных животных отмечались вегетативные признаки повышенной тревожности в виде увеличения числа фекальных болюсов ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  у молодых и старых самцов соответственно), интенсивности кратковременного груминга, в среднем, на 45% ( $p < 0,001$  и  $p < 0,05$  у молодых и старых особей соответственно), а также наличия у данной группы животных фризинга как у молодых ( $p < 0,001$ ), так и у старых крыс ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

При изучении влияния эмоксипина на поведение стрессированных животных обеих возрастных групп в тесте Порсолта выявлено снижение ЛП до первого проявления двигательной активности, в среднем, на 35% ( $p < 0,001$  и  $p < 0,01$  у молодых и старых животных соответственно), а также продолжительности периода иммобильности на 70% ( $p < 0,05$ ) у молодых и на 25% у старых особей ( $p > 0,05$ ). В условиях иммобилизационного стресса эмоксипин в обеих возрастных группах вызвал увеличение ЛП до первого эпизода иммобильности, в среднем, на 30% по сравнению с группой животных, подвергшихся стрессу ( $p < 0,05$  и  $p < 0,001$  у молодых и старых крыс соответственно). Кроме того, введение эмоксипина способствовало снижению продолжительности пассивного плавания, в среднем, на 50% ( $p < 0,01$ ) и увеличению активного

Влияние эмоксипина на поведение самцов крыс в тесте  
«Приподнятый крестообразный лабиринт» в условиях иммобилизационного стресса

Экспериментальные группы (n = 10)	Контроль	ИС	Э	Э + ИС
Посещение «открытых рукавов»	0,1 ± 0,05	0*	0,4 ± 0,06**	0,5 ± 0,08***###
Время в открытом рукаве, с	1,4 ± 0,4	0**	4,1 ± 1,2*	10,0 ± 3,1*##
Посещение «закрытых рукавов»	1,1 ± 0,1	1,0 ± 0,09	1,3 ± 0,3	1,5 ± 0,1*##
Выходы в центр	1,3 ± 0,1	1,0 ± 0,1*	1,6 ± 0,1*	2,0 ± 0,3*#
Время, проведенное в центре, с	19,1 ± 1,4	12,0 ± 1,2**	22,0 ± 2,1	16,4 ± 1,8#
Переходы через центр	0,3 ± 0,08	0**	0,6 ± 0,1*	1,0 ± 0,3*##
Вертикальная двигательная активность	8,4 ± 1,0	6,7 ± 1,2	10,4 ± 1,3	12,5 ± 1,6*#
«Свешивания» с «открытых рукавов»	0,4 ± 0,1	0,1 ± 0,09**	1,9 ± 0,7	1,8 ± 0,6*#
«Выглядывания» из «закрытых рукавов»	1,7 ± 0,1	1,3 ± 0,1*	2,2 ± 0,2*	1,8 ± 0,2#
ЛП выхода в «открытые рукава», с	146,0 ± 7,3	180,0 ± 12,3*	135,9 ± 10,8	113,5 ± 9,8***###
Фекальные болюсы	0,6 ± 0,1	2,3 ± 0,5**	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,2##
Кратковременный груминг	2,1 ± 0,1	3,1 ± 0,2***	1,8 ± 0,2	2,3 ± 0,1##
Фризинг, с	0	0,5 ± 0,1***	0	0,2 ± 0,09*#
старые				
Посещение «открытых рукавов»	0,5 ± 0,08	0,3 ± 0,05*	0,6 ± 0,07	0,5 ± 0,08#
Время в «открытом рукаве», с	4,7 ± 0,6	2,8 ± 0,7*	9,3 ± 1,4**	8,5 ± 1,6*##
Посещение «закрытых рукавов»	1,5 ± 0,1	1,0 ± 0,1**	1,5 ± 0,2	1,3 ± 0,1#
Выходы в центр	1,8 ± 0,1	1,3 ± 0,1**	2,1 ± 0,2	1,6 ± 0,1#
Время, проведенное в центре, с	9,7 ± 0,7	6,6 ± 0,9*	12,3 ± 1,0*	11,5 ± 0,9###
Переходы через центр	0,8 ± 0,09	0,3 ± 0,08**	1,1 ± 0,1*	0,8 ± 0,07###
Вертикальная двигательная активность	3,3 ± 0,5	2,8 ± 0,4	4,5 ± 0,3*	6,1 ± 1,1*#
«Свешивания» с «открытых рукавов»	1,7 ± 0,3	0,5 ± 0,2**	1,8 ± 0,2	1,6 ± 0,3##
«Выглядывания» из «закрытых рукавов»	1,7 ± 0,2	0,9 ± 0,08**	2,0 ± 0,2	1,6 ± 0,1###
ЛП выхода в «открытые рукава», с	4,7 ± 0,4	5,9 ± 0,4*	3,6 ± 0,3*	3,5 ± 0,4*##
Фекальные болюсы	1,0 ± 0,1	1,5 ± 0,2*	0***	0,1 ± 0,07***###
Кратковременный груминг	2,8 ± 0,5	4,0 ± 0,3*	1,1 ± 0,4*	2,6 ± 0,2##
Фризинг, с	0	1,0 ± 0,4*	0	0 #

Примечание: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  относительно контроля.

# —  $p < 0,05$ ; ## —  $p < 0,01$ ; ### —  $p < 0,001$  относительно стресса (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони).

ИС — иммобилизационный стресс; Э — эмоксипин, ЛП — латентный период.

плавания, в среднем, на 20% ( $p < 0,05$ ) относительно стрессированных животных обоих возрастов, практически восстанавливая показатели до «нормы» в кон-

трольной группе ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

Анализ поведения животных в «ПКЛ» показал, что на фоне введения эмоксипина стрессированным разновозрастным

крысам-самцам достоверно возросло как время нахождения в «открытых рукавах» ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  относительно контрольных значений и показателей стрессированных животных соответственно), так и число посещений «открытых рукавов» как у молодых ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$  относительно контрольных значений и показателей стрессированных животных соответственно), так и у старых животных ( $p > 0,05$  и  $p < 0,05$  относительно контрольных значений и показателей стрессированных животных соответственно). В группе, подвергшейся воздействию иммобилизационного стресса и получавшей эмоксипин, отмечалось также снижение ЛП выхода в «открытые рукава» относительно стрессированных самцов, в среднем, на 40% ( $p < 0,001$  и  $p < 0,01$  у молодых и старых особей соответственно) относительно интактных животных, в среднем, на 25% ( $p < 0,05$ ). Кроме того, в данной группе животных выявлено увеличение количества выходов в центральную зону, в среднем, в 3 раза ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$  у молодых и старых особей соответственно). Также введение эмоксипина на фоне стресса разновозрастным самцам способствовало достоверному повышению вертикальной двигательной активности как по отношению к контролю, так и к группе животных, подвергавшихся стрессу ( $p < 0,05$ ). Количество «сवेशиваний» с «открытых рукавов» увеличилось у молодых в 4,5 раза ( $p < 0,05$ ) относительно контроля и в 18 раз ( $p < 0,05$ ) относительно стрессированных особей; у старых животных — в 3 раза ( $p < 0,01$ ) относительно группы «стресс», приблизив значения к контрольным показателям. Возросло также число «выглядываний» из «закрытых рукавов» по сравнению со стрессированными особями на 40% ( $p < 0,05$ ) и на 80% ( $p < 0,001$ ) у молодых и

старых соответственно. В данных условиях отмечалось также статистически значимое уменьшение числа фекальных болюсов как у молодых ( $p < 0,01$ ), так и у старых самцов ( $p < 0,001$ ). Эмоксипин способствовал у разновозрастных животных, подвергшихся стрессу, снижению числа актов кратковременного груминга, в среднем, на 30% ( $p < 0,01$ ) по сравнению с показателями при экспериментальной гипокинезии. Фризинг был зафиксирован только у молодых животных, но относительно стрессированных особей данный показатель был достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Также нами была сформирована группа животных, получавших изучаемый антиоксидант при отсутствии стрессирующего воздействия. Оценивая влияние эмоксипина на поведение по показателям тестирования в тесте Порсолта у животных обоих возрастов отмечена тенденция к снижению ЛП до первого движения, в среднем, на 10% ( $p > 0,05$ ). ЛП до первой иммобильности как у молодых, так и у старых самцов оставался в пределах контрольных значений. Показатель иммобильности снизился на 60% ( $p < 0,05$ ) у молодых животных, тогда как у старых — на 7% ( $p > 0,05$ ). Длительность пассивного плавания под действием антиоксиданта снизилась у молодых на 55% ( $p < 0,01$ ), у старых особей — на 26% ( $p < 0,05$ ), тогда как продолжительность активного плавания у молодых крыс увеличилась на 10%, а у старых оставалась в пределах контрольных значений (табл. 1).

Изучая поведение животных в тесте «ПКЛ» было выявлено, что под воздействием эмоксипина происходит увеличение числа выходов в «открытые рукава» ( $p < 0,05$  и  $p > 0,05$  у молодых и старых животных соответственно) и времени пребывания в них в 3 раза ( $p < 0,05$ ) у моло-

дых и в 2 раза ( $p < 0,05$ ) у старых; также отмечалась тенденция к снижению длительности ЛП выхода в «открытые рукава» ( $p > 0,05$  и  $p < 0,05$  у молодых и старых животных соответственно). Кроме того, наблюдалось увеличение количества выходов в центральную зону, в среднем, на 20% ( $p < 0,05$  и  $p > 0,05$  у молодых и старых животных соответственно). На фоне введения эмоксипина отмечалась активация исследовательского поведения, что сопровождалось увеличением числа стоек на 25% у молодых ( $p > 0,05$ ) и на 35% ( $p < 0,05$ ) у старых животных, а также числа «выглядываний» из «закрытых рукавов» на 30% у молодых животных ( $p < 0,05$ ) и на 20% у старых ( $p > 0,05$ ). Количество «свешиваний» с «открытых рукавов» увеличилось лишь у молодых в 5 раз ( $p < 0,05$ ), тогда как у старых крыс показатели остались в пределах контрольных значений. Кроме того, в группе животных, получавших изучаемый антиоксидант, выявлено уменьшение числа фекальных болюсов (у старых самцов показатель носил достоверный характер ( $p < 0,001$ )). В условиях воздействия эмоксипина отмечалась тенденция к снижению интенсивности кратковременного груминга ( $p > 0,05$  и  $p > 0,05$  у молодых и старых крыс соответственно) (табл. 2).

### Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о способности син-

тетического антиоксиданта эмоксипина оказывать психомодулирующее воздействие в условиях экспериментальной гипокинезии, устраняя депрессивноподобные нарушения в поведении животных.

### Список литературы

1. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика М.: Практика. 1999. 459 с.
2. Калуев А.В. Принципы экспериментального моделирования тревожно-депрессивного патогенеза // *Нейронауки*. 2006. № 1. С. 46-56.
3. *Леонов А.Н.* Адаптационно-метаболическая теория гипербарической медицины // *Руководство по гипербарической медицине*. — М.: ОАО «Издательство Медицина». 2008. С. 40-69.
4. *Пиенникова М.Г.* Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2000. № 2. С. 24-31.
5. *Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева*. - М.: Профиль-2С. 2010. С. 89-90.
6. *Miguel Z. De., Vegas O., Garmendia L.* Behavioral coping strategies in response to social stress are associated with distinct neuroendocrine, monoaminergic and immune response profiles in mice // *Behav. brain res*. 2011. № 8. P. 12.

## Psychotropic effects of emoxipine in the conditions of the immobilization stress

A.L. Yasenyavskaya, M.A. Samotrueva, S.A. Luzhnova

In this work we studied the effect of synthetic antioxidant emoxipine on the behavior of male rats at the different stages of postnatal ontogenesis in the condition of immobilization stress. Emoxipine is showed the psychomodulating action, eliminating the stress-induced depressive disorders in animal behavior.

**Key words:** immobilization stress, emoxipine, behavior.