



Биолог. журн. Армении, 4 (69), 2017

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТРАНКВИЛИЗАТОРА (ДИАЗЕПАМ) НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА КРЫС

Գ.Տ.ՏԱՐԿԻՍՈՎ, Ն.Յ.ԱԿՕՅԱՆ, Լ.Մ.ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ

*Научный центр зоологии и гидроэкологии НАН РА,  
лаборатория физиологии поведения животных  
sarkgagik@graffiti.net*

Исследовались различия в поведении самцов и самок нелинейных крыс в условиях свободного выбора новизны при введении животным диазепам в дневное время. Обнаружен анксиогенный эффект используемого транквилизатора, выражающийся в снижении числа выглядываний из “укрытия”, уменьшении времени пребывания животных в открытом пространстве. Анксиогенный эффект был более выражен у самцов, чем у самок.

*Крысы – половые различия – диазепам – исследовательское поведение*

Ուսումնասիրվել են արու և էգ ոչ գծային առնետների վարքագծային տարբերությունները, կենդանիներին ցերեկային ժամերին դիագնոստիկ ներարկված նորոյթի ազատ ընտրության պայմաններում: Հայտնաբերվել է կիրառվող հոգեներգործի տազնապածին էֆեկտ, որը դրսևորվում է «թաքստոցից» դուրս նայելու դեպքերի թվի նվազմամբ, կենդանիների բաց տարածությունում գտնվելու ժամանակի կրճատմամբ: Տազնապածին էֆեկտը ավելի շատ դրսևորվել է արուների, քան էգերի մոտ:

*Առնետներ – սեռային տարբերություններ – դիագնոստիկ – հետախուզում*

Differences in the behavior of non-linear male and female rats, in the condition of free choice animals daytime diazepam's injection were investigated. The anxiogenic effect of used tranquilizer was revealed, which is expressed in decreasing of the number of peeps from the "dark box", as well as reducing the time of stay of animals in the open space. The anxiogenic effect was more expressed in males than in females.

*Rats – sexual differences – diazepam – exploratory behavior*

В ряде исследований было установлено, что самцы и самки экспериментальных животных демонстрируют различное поведение и по-разному реагируют на введение им тех или иных фармакологических препаратов [1, 4, 5, 9, 10]. В этой связи, в частности, актуальной задачей нейробиологии ставится изучение половых различий при тестировании анксиолитических препаратов на животных с целью последующей оптимальной терапии тревожного состояния у человека [2].

В настоящем сообщении представлены результаты исследования поведенческих проявлений в зависимости от пола крыс при введении животным анксиолитического препарата диазепам.

**Материал и методика.** В опытах использовалась экспериментальная модель исследовательского поведения (ЭМИП), которая представляет собой гибридный вариант “темно-светлой камеры” и “открытого поля”. [6].

Напомним, что схема проведения опытов с использованием ЭМИП предполагает, что объект исследования, крыса или мышь, предварительно помещается в комфортный для норных животных затемненный отсек. После периода адаптации (300с) открывается доступ в открытое пространство и имеется возможность с помощью видео и компьютерного протоколирования поведения в течение 300 с оценить степень конфликта между потребностью животного в получении новой информации (выход из экологически предпочитаемого темного замкнутого укрытия в “открытое поле”) и потребностью “самосохранения”, которое инициирует оценку новой ситуации с точки зрения потенциальной опасности для организма (реакция тревоги).

При оценке характера влияния транквилизатора на поведенческие проявления в зависимости от пола животных использовался анксиолитический препарат диазепам (производитель: Алкалоид АД- Скопье. Республика Македония).

Как известно, диазепам способен вызывать анксиолитическую активность, купирующую страх, тревогу, внутреннее беспокойство. Учитывая это обстоятельство, в настоящем исследовании с целью получения выраженного анксиолитического эффекта при введении животным диазепамы мы использовали лабораторных крыс с пассивным поведенческим проявлением.

Исследования проводились поэтапно в следующей последовательности:

1. Отбор животных с пассивными поведенческими проявлениями по сведениям, собранным у работника вивария, а также на основании собственных наблюдений за их зоосоциальным поведением.

2. Содержание отобранных животных в течение 15-ти суток в лабораторной комнате при фиксированном световом режиме в однополовых группах по 4 особи в клетках с неограниченным доступом к воде и пище.

3. Однократное тестирование поведения каждого животного (контрольные данные) в условиях ЭМИП по описанной выше схеме.

4. Через семь суток вновь проводится тестирование поведения крыс в условиях ЭМИП, но уже после однократного введения животным эталонного транквилизатора диазепамы.

В опытах использовались нелинейные белые крысы обоих полов (4 самца и 4 самки) с выраженным проявлением пассивного поведения.

Диазепам (10 мг/2 мл) растворяли в растворе для инъекции и вводили животным внутривенно в дозе 0,5 мг/кг за 30 мин до тестирования в условиях ЭМИП.

Опыты ставились во временном интервале между 12<sup>00</sup>-15<sup>00</sup>.

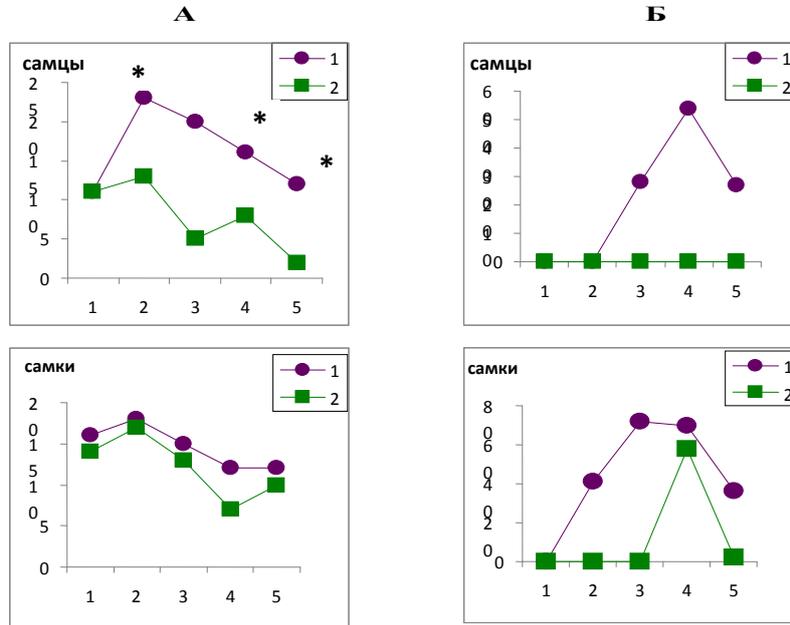
Работу с животными проводили в соответствии с правилами “Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах” (Директива 2010/63/EU).

**Результаты и обсуждение.** При проведении опытов акцентировалось внимание на двух основных показателях тревожности – число выглядываний из “укрытия” и время, проведенное в светлом отсеке. Именно число выглядываний из закрытого отсека является наиболее адекватным, надежным и воспроизводимым показателем тревожности – снижение этого показателя при действии тех или иных факторов свидетельствует о повышении уровня тревожности [3]. Кроме того, время, проведенное животным в светлом отсеке, очевидно, также может служить для оценки степени тревожности – снижение этого показателя при действии тех или иных стрессогенных факторов свидетельствует о подавлении исследовательского поведения (увеличение тревожности) [8].

Проведенный анализ выявил поведенческие эффекты действия транквилизатора в условиях ЭМИП, противоположные прогнозируемым (рис. 1).

Как видно из рис. 1, при тестировании поведения в условиях ЭМИП вместо ожидаемого анксиолитического эффекта используемого транквилизатора наблюдается анксиогенный эффект, выражающийся в снижении числа выглядываний,

уменьшении времени пребывания животных в открытом пространстве. Примечательно, что анксиогенный эффект был более выражен у самцов, чем у самок.



**Рис. 1.** Динамика изменения числа выглядываний из укрытия (А) и длительность пребывания в светлом отсеке (Б) у контрольных крыс (1) и животных после введения диазепама (2) в течение всего периода тестирования (300 с); \* -  $p < 0,05$  (X - критерий).

Интересно отметить, что в поведении животных после введения препарата вне экспериментальной установки до и сразу после тестирования наблюдалась сравнительно высокая двигательная активность, в отдельных случаях усиливались агрессивные проявления, имели место попытки покинуть домашнюю клетку.

Таким образом, проведенные исследования выявили “анксиогенный” эффект диазепама у крыс-самцов, в значительно меньшей степени этот эффект наблюдался у крыс-самок.

Полученные данные согласуются с экспериментальными находками, описанными в литературе, где отмечается “анксиогенная” активность диазепама в дневное время [4, 5]. При этом допускается, что противоположный эффект в действии транквилизатора связан с особенностями хронергии и хронестезии, а также влиянием половых стероидов.

Как было показано ранее [1], в условиях действия стрессора – новизна (ЭМИП) самки крыс более активны и менее тревожны, чем самцы. В литературе имеются данные, показывающие, что эффекты действия “анксиогенных” факторов (электрический шок или введение  $\beta$ -карболинов) более выражены у самцов-крыс, чем у самок [9, 10]. В то же время действие анксиолитических факторов (препарат МК-801) в условиях “открытого поля” и “крестообразного приподнятого лабиринта” вызывает более выраженный соответствующий эффект у самок-крыс, чем у самцов [7].

Таким образом, исследование влияния транквилизатора на поведенческие проявления у крыс подтверждают положения о половом различии в эффектах анксиотропных факторов различной природы.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Акопян Н.Э.* Проявление половых различий при исследовании спонтанного поведения крыс в условиях новизны. Биолог. журн. Армении, 66, 1. с. 36-40, 2014.
2. *Калуев А.В.* Психосексофармакология тревожности на пути создания анксиолитиков избирательного пол-зависимого действия. Nature.web.ru 2001.  
(<http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1160040&s=>).
3. *Лалин И.П.* Уменьшение частоты выглядываний из тёмного отсека – единственный постоянный показатель влияния анксиогенов на поведение мышей в камере “свет – темнота”. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова, 49, вып. 3, с. 521-526, 1999.
4. *Манвелян Э.А., Батурич В.А.* Половые и хронобиологические различия в активности диазепам у крыс в тесте конфликтной ситуации. Эксперим. и клин. фармакол, 4, с. 11-13. 2008,
5. *Манвелян Э.А., Анисимова Н.А.* Половые и циркадианные различия в действии диазепам на поведение крыс при многопараметрическом тестировании. Естествензнание и гуманизм: сб. науч. работ. Томск: Изд-во Томск. гос. ун-та и Сиб. гос. мед. ун-та, 6, 1, с. 38, 2010.
6. *Саркисов Г.Т., Саркисян Р.Ш., Манукян А.М., Каранетян Л.М., Акопян Н.Э.* Исследование индивидуальных различий у животных с помощью видеотрекинга поведения. Тр... межд. конф. “Физиологические механизмы регуляции деятельности организма”. 10-13 октября Ереван, с. 280-283. 2012, 2012.
7. *Blanchard D.C., Blanchard R.J., Carobrez A.P., Veniegers R., Shepherd J.K.* MK-801 produces a reduction in anxiety-related antipredator defensiveness in male and female rats and a gender-dependent increase in locomotor behavior. Psychopharmacol., 108, 3. p. 352-362, 1992b.
8. *Crawley J.N.* Behavioural phenotyping of transgenic and knockout mice: experimental design and evaluation of general health, sensory functions, motor abilities, and specific behavioural tests. Brain Res. N. 835, p. 18-26, 1999.
9. *Heinsbroken., Van Haaren F., Van de Poll.* Sex differences in passive avoidance behavior of rats: sex-dependent susceptibility to shock-induced behavioural depression. Physiol. Behav., 43, 2, p. 201-206, 1988 .
10. *Meng I.D., Drugan R.C.* Sex differences in open-field behaviour in response to the beta-carboline FG 7142 in rats. Physiol. Behav., 54, 4. p. 701-705, 1993.

Поступила 28.04.2017