

УДК 612.8+615.21

*В.Н. Казаков, Т.И. Панова, Ю.Е. Панов***АНКСИОЛИТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ КОМОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ МОРФИННОМ АБСТИНЕНТНОМ СИНДРОМЕ**

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Ключевые слова: морфинная зависимость, абстинентный синдром, уровень страха и тревожности, коленовая кислота.

Борьба с различного вида наркотическими зависимостями — актуальная задача современности. При этом надо признать, что симптоматическая терапия, направленная на нормализацию отдельных показателей, оказалась малоэффективной [12]. Единственным действенным способом является отказ от наркотиков, но при этом у больных развивается абстинентный синдром, сопровождающийся тяжёлыми соматовегетативными, болевыми, сомническими и психопатологическими проявлениями. Несмотря на существование сегодня целого ряда способов купирования опиоидного абстинентного синдрома (заместительная терапия более «лёгкими» опиоидами с последующей их отменой, блокирующая терапия, ускоренная и сверхускоренная детоксикация) [3,9,15,17,21], продолжается активный поиск новых, потому что каждый из перечисленных методов основан всего лишь на симптоматическом подходе и требует длительной поддерживающей терапии с применением большого количества сильнодействующих препаратов. Каждый из них обладает способностью подавлять только одно-два из многочисленных проявлений абстиненции. Многие из этих препаратов имеют побочные негативные эффекты [11,18,20]. Рецидивы же приёма наркотиков после этого всё равно не исключены [7,10,24]. Более того, известны явления психических и поведенческих расстройств в результате их употребления [8,13].

Мы предлагаем новый подход к купированию абстинентного синдрома. Новизна состоит в том, чтобы использовать для этих целей коленовую кислоту — естественный компонент алкалоидной смеси опиоидного мака. Сама по себе коленовая кислота не способна активировать опиоидные рецепторы, т.е. не является их лигандом, как другие компоненты этой смеси (например, морфин), и поэтому не может считаться даже «лёг-

ким» наркотиком. Но она является модулятором этих рецепторов. Под её влиянием увеличивается сопряжение с G-белками дельта-рецепторов, ответственных за связывание эндогенных опиоидов. В результате повышается эффективность синаптической передачи, пролонгируется действие эндогенных опиоидов (чувствительность к которым в морфинизированном организме снижена). Причём эффекты коленовых кислот на мембрану проявляются только на фоне морфина (читай — на неморфинизированный организм она не оказывает никакого действия). При этом сопряжение с G-белками мю-рецепторов, ответственных за связывание морфина, уменьшается, что можно трактовать как избирательное снижение чувствительности к морфину [6]. В пользу такого вывода могут свидетельствовать и предварительные испытания коленовых кислот, в которых обнаружен её анальгетический эффект. Причём у морфинзависимых крыс этот эффект более выражен, чем у здоровых [5].

Для купирования абстинентного синдрома представляется целесообразным использование вещества именно с такими свойствами. Адекватной моделью для проверки возможных свойств коленовых кислот купировать абстинентный синдром является изучение её влияния на показатели уровня страха и тревожности, поскольку повышенный их уровень является одним из обязательных проявлений нарушенного эмоционального статуса при абстинентном синдроме. Целью работы: выяснение влияния коленовых кислот на показатели уровня страха и тревожности морфинзависимых крыс в состоянии абстинентного синдрома при отмене морфина.

Коленовая кислота предоставлена нам группой учёных из Института физиологии им. И.П. Павлова (г. Санкт-Петербург). Заявка на изобретение № 2002107079/14 (007288). Дата приоритета 19.03.2002. Россия.

Материал и методы исследования

Эксперименты проведены на 96 белых беспородных половозрелых крысах массой 190-210 г. в течение 45 суток. Были сформированы 3 группы: одна экспериментальная и две контрольных. Группы были равными и включали по 32 крысы. Животные содержались в клетках группами по 4 особи при свободном доступе к воде и пище и постоянном светотемновом режиме. Работа с животными производилась в соответствии с «Принципами ухода за лабораторными животными» (директива 24.11.1986 (86/609/ЕЕС).

Эксперимент состоял из трёх этапов.

Первый этап — первые 18 суток — наркотизация животных экспериментальной и первой контрольной групп. Наркотическая зависимость вызывалась путём внутрибрюшинного введения один раз в сутки 1% гидрохлорида морфина в нарастающих дозах от 0,2 до 1 мл (от 10 до 50 мг/кг) за одну инъекцию. Животным второй контрольной группы вводили 1,5 мл (50 мг/кг) коменовой кислоты.

Второй этап — с 19 по 36 сутки — отмена морфина. Крысам экспериментальной группы вместо морфина вводили 1,5 мл (50 мг/кг) коменовой кислоты, а животным первой и второй контрольных групп — 1,5 мл 0,9% раствора хлорида натрия.

Третий этап — с 38 по 50 сутки отмена всех, каких бы то ни было инъекций.

Перед началом эксперимента, а затем в его определённые (см. ниже) дни крыс тестировали на уровень тревожности и страха. В экспериментальной и первой контрольной группах тестирование проводили в утренние часы перед очередной инъекцией морфина или коменовой кислоты. Во второй контрольной группе половину животных тестировали до введения коменовой кислоты, а половину — через 30 минут после её введения. Это делали для выявления возможных непосредственных срочных эффектов коменовой кислоты на животных.

Для выявления компонентов тревожности и страха в поведении крыс были использованы приподнятый крестообразный лабиринт и открытое поле.

В тесте «открытое поле» крысу из привычной небольшой клетки с неярким освещением помещали в большую ярко освещённую камеру размером 100 x 100 см и высотой стенки 40 см.

Пол камеры разделён на 25 (5x5) равных квадратов (16 периферийных, прилежащих к стенкам, и 9 внутренних, ярко освещённых). Освещение производилось лампой 50 Вт, расположенной на высоте 150 см над центром поля. В течение 5 минут подсчитывали отдельно число пересечённых внешних и внутренних квадратов, число обследованных отверстий, число катышков помёта (болюсов). Неподвижность, нахождение в затемнённых пристеночных квадратах, повышенную дефекацию можно рассматривать как симптомы страха [2]. Кроме того, вычисляли соотношение посещённых пристеночных и центральных квадратов (показатель А) и соотношение числа посещённых внутренних квадратов открытого поля к числу фекальных болюсов (показатель Б), так как существует высокая отрицательная зависимость между числом фекальных болюсов и числом заходов в центральные квадраты, а также между числом заходов в центральные и пристеночные квадраты [2].

Приподнятый крестообразный лабиринт с лучами длиной 90 см имел два открытых и два закрытых луча, высота стенок которых 30 см. У животных учитывали число заходов в закрытые и открытые лучи лабиринта, число подходов к дистальному концу открытых лучей, число свешиваний. Все показатели регистрировали в течение 5 минут наблюдения. Вычисляли соотношение заходов в открытые и закрытые лучи (показатель В). Подходы к дистальным концам открытых лучей и свешивания расценивали как проявления низкой эмоциональности и низкого уровня страха и тревожности [19].

В тесте «открытое поле» животных тестировали перед началом морфинизации, а затем в 9, 18, 27, 36, 45 дни эксперимента. В крестообразном лабиринте животных тестировали за 4 дня до морфинизации, а затем в 5, 14, 23, 32, 41, 50 дни эксперимента. Таким образом, в каждом тесте животное бывало не чаще, чем 1 раз в 9 дней, что исключало эффект привыкания к условиям теста.

Экспериментальный материал обработан статистически с использованием U-критерия Манна-Уитни. Использовали пакет программ «Статистика». Оценивали значимость различий между контрольными и экспериментальной группами в каждый из дней эксперимента, а также внутри каждой группы между разными днями эксперимента.

Результаты исследований и их обсуждение

Динамика показателей уровня тревожности и страха животных экспериментальной и первой контрольной группы до начала эксперимента, по ходу морфинизации и после её окончания представлены в таблицах 1-2.

Морфинизация очень сильно изменила эмоциональный статус животных.

Вначале морфинизации заметно уменьшился уровень страха и тревожности. Это проявилось в том, что в 5 день крысы чаще заходили в открытые лучи лабиринта ($6,5 \pm 0,7$ по сравнению с $4,0 \pm 0,4$ до морфинизации в экспериментальной группе и $6,9 \pm 0,6$ по сравнению с $5,0 \pm 0,5$ в контрольной), чаще подходили к дистальным концам открытых лучей ($5,0 \pm 0,5$ по сравнению с $3,5 \pm 0,5$ в экспериментальной группе и $5,4 \pm 0,7$ по сравнению с $4,5 \pm 0,5$ в контрольной). Соответственно возрос и показатель В ($0,68 \pm 0,06$ по сравнению с $0,53 \pm 0,05$ до начала морфинизации в экспериментальной группе и $1,08 \pm 0,09$ по сравнению с $0,63 \pm 0,06$ в контрольной) (табл. 1). Различия между показателями исходного уровня и показателями 5-го дня были значимыми с $p < 0,05$. Чуть поз-

же, в 9 день морфинизации, сохранялась усиленная горизонтальная двигательная активность по сравнению с доэкспериментальным уровнем: регистрировалось достоверно большее общее число пересечённых квадратов в открытом поле ($27,2 \pm 2,9$ по сравнению с $21,4 \pm 2,4$ в экспериментальной группе и $31,9 \pm 3,2$ по сравнению с $25,5 \pm 2,6$ в контрольной). При этом пропорционально возросло посещение как внутренних, так и внешних квадратов, поэтому показатель А изменился незначительно ($0,16 \pm 0,02$ по сравнению с $0,18 \pm 0,02$ в экспериментальной и $0,17 \pm 0,02$ по сравнению с $0,19 \pm 0,02$ в контрольной). «Бесстрашие» проявилось также и в снижении числа фекальных болусов ($2,1 \pm 0,3$ по сравнению с $3,0 \pm 0,3$ до морфинизации в экспериментальной группе и $2,2 \pm 0,2$ по сравнению с $2,5 \pm 0,3$ в контрольной). Соответственно увеличился и показатель Б ($2,14 \pm 0,3$ по сравнению с $1,07 \pm 0,2$ в экспериментальной группе и $1,81 \pm 0,2$ по сравнению с $1,40 \pm 0,2$ в контрольной) (табл. 2). Различия между показателями исходного уровня и показателями 9-го дня были значимыми с $p < 0,01$.

Таблица 1

Уровень страха и тревожности в крестообразном лабиринте

День	Число заходов в открытые лучи		Число заходов в закрытые лучи		Число подходов к дистальным концам открытых лучей		Число свешиваний в открытых лучах		Соотношение числа заходов в открытые и закрытые лучи (В)	
	Эксперим n=32	Контр n=32	Эксперим n=32	Контр n=32	Эксперим n=32	Контр n=32	Эксперим n=32	Контр n=32	Эксперим n=32	Контр n=32
4	$4,0 \pm 0,4$	$5,0 \pm 0,5$	$7,5 \pm 0,8$	$8,0 \pm 0,8$	$3,5 \pm 0,5$	$4,5 \pm 0,5$	$3,0 \pm 0,3$	$5,0 \pm 0,5$	$0,53 \pm 0,05$	$0,63 \pm 0,06$
5	$6,5 \pm 0,7$	$6,9 \pm 0,6$	$9,5 \pm 1,0$	$6,4 \pm 0,7$	$5,0 \pm 0,5$	$5,4 \pm 0,7$	$3,3 \pm 0,3$	$4,6 \pm 0,5$	$0,68 \pm 0,06$	$1,08 \pm 0,09$
14	$0,9 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,0$	0,0	0,0	0,0	$0,32 \pm 0,03$	$0,75 \pm 0,08$
23	$1,5 \pm 0,2^{**}$	0,0	$3,7 \pm 0,4^{**}$	$1,5 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,1^{**}$	0,0	$2,4 \pm 0,3^{**}$	0,0	$0,41 \pm 0,04$	0,0
32	$5,4 \pm 0,6^{**}$	$1,2 \pm 0,1$	$6,0 \pm 0,7^{**}$	$2,5 \pm 0,3$	$5,4 \pm 0,6^{**}$	$0,7 \pm 0,1$	$4,6 \pm 0,5^{**}$	$0,8 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,09$	$0,48 \pm 0,05$
41	$4,2 \pm 0,4^{**}$	$2,5 \pm 0,3$	$8,0 \pm 0,8$	$6,8 \pm 0,7$	$3,0 \pm 0,4$	$4,3 \pm 0,4$	$4,9 \pm 0,5$	$4,2 \pm 0,5$	$0,53 \pm 0,05$	$0,43 \pm 0,04$
50	$4,5 \pm 0,5$	$4,0 \pm 0,4$	$8,5 \pm 0,9$	$7,5 \pm 0,8$	$2,9 \pm 0,3$	$5,2 \pm 0,5$	$2,5 \pm 0,3$	$5,1 \pm 0,5$	$0,53 \pm 0,05$	$0,53 \pm 0,05$

*- $P_U < 0,05$; ** - $P_U < 0,01$, в остальных случаях $P_U > 0,05$ (в сравнении с контролем).

К 14, и особенно к 18 дню морфинизации в психоэмоциональном статусе животных произошли ещё более глубокие изменения. Уровень страха и тревожности в этот отрезок времени не только не снижался, но, напротив, значительно вырос. Так, в 14 день, будучи высаженными в центр крестообразного лабиринта, крысы либо сразу скрывались в закрытом его луче и практически не выходили оттуда, либо так и оставались сидеть в центре лабиринта, не отдавая предпочтения ни светлым, ни тёмным рукавам ($0,9 \pm 0,1$ заходов в светлые рукава в экспериментальной группе и $1,5 \pm 0,2$ в контрольной и соответственно

$2,8 \pm 0,3$ заходов в тёмные рукава в экспериментальной группе и $2,0 \pm 0,2$ в контрольной) (табл. 1). При сравнении с исходными показателями значимость различий с $p < 0,01$. Особенно сильно отразился высокий уровень страха и тревожности на таком поведении, как подходы к дистальным концам открытых лучей и свешивания с них. Эти показатели снизились до нуля (табл. 1). При сравнении с доэкспериментальными, нормальными значениями значимость различий с $p < 0,01$. В дальнейшем этот процесс усугубился ещё больше. В 18 день морфинизации в открытом поле ни одна (!) крыса не зашла ни в один из централь-

ных квадратов. Передвижения по периферическим квадратам также были весьма ограничены ($4,0 \pm 0,4$ в экспериментальной группе и $3,4 \pm 0,4$ в контрольной) (табл.2). Высокая тревожность

проявилась в заметном увеличении числа катышков помёта ($8,0 \pm 0,8$ в экспериментальной группе и $9,0 \pm 0,9$ в контрольной) (табл. 2). Соответственно упали до нуля показатели А и Б (табл.2).

Таблица 2

Уровень страха и тревожности в тесте «открытое поле»

	Число посещённых внутренних квадратов		Число посещённых внешних квадратов		Число фекальных болюсов		Соотношение числа внутренних к числу внешних квадратов (А)		Соотношение числа внутренних квадратов к числу болюсов (Б)	
	Эксперим n=32	Контр n=32	Эксперим n=32	Контр n=32	Эксперим n=32	Контр n=32	Эксперим n=32	Контроль n=32	Эксперим n=32	Контр n=32
0	$3,2 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,4$	$18,2 \pm 2,0$	$22,0 \pm 2,3$	$3,0 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,3$	$0,18 \pm 0,02$	$0,19 \pm 0,2$	$1,07 \pm 0,2$	$1,40 \pm 0,2$
9	$4,5 \pm 0,5$	$4,0 \pm 0,4$	$27,4 \pm 2,9$	$23,2 \pm 2,3$	$2,1 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,2$	$0,16 \pm 0,02$	$0,17 \pm 0,2$	$2,14 \pm 0,3$	$1,81 \pm 0,2$
18	0,0	0,0	$4,0 \pm 0,4$	$3,4 \pm 0,4$	$8,0 \pm 0,8$	$9,0 \pm 0,9$	0,0	0,0	0,00	0,00
27	$2,3 \pm 0,3^{**}$	$0,5 \pm 0,05$	$15,6 \pm 1,8^{**}$	$8,5 \pm 1,0$	$3,1 \pm 0,3^{**}$	$5,5 \pm 0,6$	$0,15 \pm 0,02$	$0,06 \pm 0,00$	$0,70 \pm 0,00$	$0,09 \pm 0,01$
36	$1,2 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,07$	$15,0 \pm 2,1^*$	$14,1 \pm 1,5$	$2,9 \pm 0,3^*$	$3,6 \pm 0,4$	$0,09 \pm 0,1$	$0,05 \pm 0,00$	$0,41 \pm 0,04$	$0,19 \pm 0,02$
45	$3,3 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,3$	$19,0 \pm 2,3$	$19,0 \pm 2,3$	$2,2 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,3$	$0,17 \pm 0,2$	$0,13 \pm 0,01$	$1,27 \pm 0,13$	$0,83 \pm 0,08$

*- $P_U < 0,05$; ** - $P_U < 0,01$, в остальных случаях $P_U > 0,05$ (в сравнении с контролем).

На втором этапе эксперимента — отмены морфина – показатели уровня тревожности и страха крыс экспериментальной и первой контрольной групп существенно отличались друг от друга.

Особенно значимыми эти отличия были в первые 14 дней отмены (19-32 сутки эксперимента). Эти первые дни характеризовались острым абстинентным синдромом, который протекал гораздо тяжелее у животных контрольной группы, не получавших коленовую кислоту. На фоне абстинентного синдрома у крыс контрольной группы уровень страха и тревожности был значительно выше, чем у животных экспериментальной группы, получавших коленовую кислоту. Так, в 5 день отмены морфина (23 сутки общего отсчёта времени эксперимента) в крестообразном лабиринте эти крысы были малоподвижны: по-прежнему совершенно не заходили в светлые рукава, очень невелико число заходов в тёмные рукава ($1,5 \pm 0,2$), полностью отсутствовали подходы к дистальным концам и тем более свешивания, показатель В равен нулю (табл.1). Аналогичные показатели у крыс экспериментальной группы были такими: число заходов в светлые лучи $1,5 \pm$, в тёмные — $3,7 \pm 0,4$, подходы к дистальным лучам — $1,2 \pm 0,1$, свешивания — $2,4 \pm 0,3$, показатель В — $0,41 \pm 0,04$ (табл.1). В 27 сутки эксперимента отличия уровня страха и тревожности между особями контрольной и экспериментальной групп продолжали оставаться существенными. В открытом поле животные контрольной группы практически не посещали центральные квадраты ($0,5 \pm 0,05$ против $2,3 \pm 0,3$ у экспериментальных), меньше передвигались и вдоль стенок по периферическим ($8,5 \pm 1,0$ против $15,6 \pm 1,8$), зато количество фекальных болюсов у них было больше ($5,5 \pm 0,6$

против $3,1 \pm 0,3$), соответственно меньше показатели А ($0,06 \pm 0,00$ против $0,15 \pm 0,01$) и Б ($0,09 \pm 0,01$ против $0,7 \pm 0,07$) (табл.2). Несколько неожиданно, что в 32 день различия в тревожности и страхе не нивелировались, а в некоторых случаях стали даже выраженнее, чем раньше: число заходов в открытые лучи крестообразного лабиринта у контрольных крыс $1,2 \pm 0,1$ против $5,4 \pm 0,6$ у экспериментальных, в закрытые лучи — $2,5 \pm 0,3$ против $6,0 \pm 0,7$, число подходов к дистальным концам $0,7 \pm 0,07$ против $5,4 \pm 0,6$, свешиваний — $0,8 \pm 0,09$ против $4,6 \pm 0,5$, показатель В — $0,48 \pm 0,05$ против $0,9 \pm 0,09$ (табл.1).

Необходимо подчеркнуть, что описанная всё время увеличивающаяся разница между контрольной и экспериментальной группами в период с 23 по 32 день обусловлена более быстрыми изменениями (стабилизацией) показателей в экспериментальной группе, где достоверность различий между показателями 27 и 18 дней, и показателями 32 и 23 дней была с $p < 0,01$. Показатели же крыс контрольной группы стабилизировались гораздо медленнее (табл.1 и 2). Разница в скорости стабилизации проявилась настолько, что уже в 27 день показатели уровня страха и тревожности у крыс экспериментальной группы не отличались от таковых до начала эксперимента ($p > 0,05$), тогда как для крыс контрольной группы достоверность различий при аналогичном сравнении была с $p < 0,01$.

На третьем этапе — отмены каких-либо инъекций: коленовой кислоты и физиологического раствора, начиная с 36 дня и до конца эксперимента, описанные различия между особями контрольной и первой экспериментальной групп начали стираться. Так, ненамного отличались показатели в открытом поле: число посещённых

центральных квадратов было $0,7 \pm 0,07$ у контрольных против $1,2 \pm 0,1$ у экспериментальных, пристеночных — $14,1 \pm 1,5$ против $15,0 \pm 2,1$, фекальных болюсов — $3,6 \pm 0,4$ против $2,9 \pm 0,3$, показатель Б — $0,19 \pm 0,02$ против $0,41 \pm 0,04$, а показатель А — $0,09 \pm 0,01$ против $0,05 \pm 0,01$. Необходимо отметить, что стирание различий обусловлено двумя причинами: относительной стабилизацией состояния контрольных крыс (их показатели в 36 день отличались от таковых в 27 день с $p < 0,01$) и некоторым ухудшением показателей 36 дня по сравнению с предыдущим, 27 днём, у экспериментальных.

Дальнейшая стабилизация уровня страха и тревожности у контрольных крыс наблюдалась и в 41 сутки эксперимента. Некоторые показатели (число подходов к дистальным концам и число свешиваний с них) уже соответствовали исходному значению до начала эксперимента ($p > 0,05$). В сравнении с экспериментальной группой количество свешиваний с открытых лучей крестообразного лабиринта у контрольных крыс оказалось практически таким же, как у экспериментальных ($4,2 \pm 0,5$ против $4,9 \pm 0,5$), а подходов к дистальным концам — даже больше ($4,3 \pm 0,4$ против $3,0 \pm 0,4$) (табл.1). Однако отмеченная стабилизация носила признаки относительного характера, потому что остальные показатели, во-первых, не достигли исходного уровня, а, во-вторых, были ниже аналогичных в экспериментальной группе. Например, число заходов в светлые лучи у контрольных крыс было всего $2,5 \pm 0,3$ против $4,2 \pm 0,4$ у экспериментальных. Число же заходов в тёмные лучи отличалось недостоверно. Соответственно ненамного отличались показатели В ($0,43 \pm 0,04$ против $0,53 \pm 0,05$) (табл.1).

Частичность описанной стабилизации контрольных крыс проявилась и в 45 день эксперимента (27 день отмены морфина) при тестировании в открытом поле. Это проявилось в том, что число выходов в центральные квадраты так и не достигло нормального (исходного) значения ($p < 0,05$), а также в том, что это число у контрольных крыс было всё-таки значимо ниже, чем у экспериментальных ($2,5 \pm 0,3$ против $3,3 \pm 0,3$). В то же время не выявлено различий между количеством посещений периферических квадратов ($19,0 \pm 2,3$ против $19,0 \pm 2,3$) и фекальных болюсов ($3,0 \pm 0,3$ против $2,2 \pm 0,2$). Последние два показателя соответствовали нормальным исходным значениям ($p > 0,05$), т.е. произошла их стабилизация. Что же касается показателей А и Б, то они ещё значимо отличались

от нормальных, $p < 0,05$. Соответственно существенно отличия этих показателей у крыс контрольной и экспериментальной групп: показатель А $0,13 \pm 0,01$ против $0,17 \pm 0,02$ и показатель Б $0,83 \pm 0,08$ против $1,27 \pm 0,13$ (табл.2).

Во второй контрольной группе не отмечали значимых различий показателей исходного уровня от таковых в каждый из дней первого этапа эксперимента (введение коеновой кислоты), второго этапа (введение физиологического раствора), третьего этапа (отмена всех инъекций) ($p > 0,05$).

Полученные результаты позволяют сделать вывод о способности коеновой кислоты ускорять вызванный морфинизацией регресс нарушений психоэмоционального состояния крыс при отмене морфина. Это ускорение весьма ощутимо: 9 дней вместо 45. Показательно, что после отмены коеновой кислоты на третьем этапе эксперимента не произошла дестабилизация ни одного из показателей уровня страха и тревожности крыс экспериментальной группы. Это может говорить, во-первых, об отсутствии привыкания к коеновой кислоте, а во-вторых, о её стабилизирующем влиянии на нейромедиаторное, нейрохимическое обеспечение мозга. Согласно концепции И.П. Анохиной и соавт., общим звеном патогенеза различных типов наркоманий являются характерные нарушения нейрохимических процессов [1].

Ещё одну существенную деталь представляется важным обсудить. В нашем исследовании коеновая кислота не приводила к видимым изменениям поведенческих реакций у здоровых крыс второй контрольной группы. Также не отмечали различий в поведении крыс, тестируемых до и после введения коеновой кислоты. Это означает, что сама по себе она не обладает психотропным действием.

Наши данные согласуются с результатами других исследователей, в частности, показавших, что морфин при недлительном употреблении уменьшает тревожность (в начале морфинизации крысы больше проводили времени в светлом рукаве крестообразного лабиринта), но сформировавшаяся морфинная зависимость увеличивает уровень страха [14,16], абстинентный синдром также повышает тревожность [23], лиганды мю-рецепторов модулируют тревожность [22].

Нам представляется целесообразным дальнейшие испытания терапевтических эффектов коеновой кислоты с целью детализации её влияний на морфинизированный живой организм. Исследованное нами вещество может быть пер-

спективным при лечении морфийного абстинентного синдрома. Обнаруженный же эффект отсутствия привыкания и зависимости делает воз-

можным использование этого вещества для длительной поддерживающей терапии после купирования острого абстинентного синдрома.

В.М. Казаков, Т.І. Панова, Ю.Є. Панов

АНКСІОЛІТИЧНИЙ ЕФЕКТ КОМЕНОВОЇ КИСЛОТИ ПРИ МОРФІННОМУ АБСТИНЕНТНОМУ СИНДРОМІ

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

В хронічних експериментах на 160 морфійзалежних щурах показано, що коменова кислота має властивість нормалізувати рівень страху і тривожності морфійзалежних щурів в стані абстинентного синдрому при скасуванні морфіну. Рахували кількість відвідуваних внутрішніх і зовнішніх квадратів (окремо) та їх співвідношення, кількість фекальних болюсов і її співвідношення до кількості внутрішніх квадратів в тесті «відкрите поле», кількість відвідуваних темних і світлих рукавів та їх співвідношення в тесті світло-темного вибору, кількість підходів до дистальних кінців в відкритих рукавах та звішувань з них в хрестоподібному лабіринті. У щурів-наркоманів перераховані показники відрізнялися від нормальних. Тварини, які отримували при скасуванні морфіну коменову кислоту, легше переносили абстинентний синдром, ніж тварини, які її не одержували. Це проявилось в більш скорішому регресі порушень і більш ранішій нормалізації та стабілізації показників рівня страху і тривожності (9 днів в експериментальній групі замість 45 в контрольній). При цьому не розвивалися звичка і залежність від самої коменової кислоти. Введення коменової кислоти інтактним щурам не викликало змін показників рівня страху і тривожності. (Журнал психіатрії та медичної психології. — 2003. — № 1 (10). — С. 23-29)

V.Kazakov, T. Panova, Yu. Panov

ABOUT ANXIOLYTIC EFFECT OF COMENIC ACID IN MORPHINE WITH DRANVAL SYNDROME

Donetsk state medical university named after M. Gorkiy

Chronic experiments on 160 morphia-dependent rats have shown that comenic acid has a property of normalizing the fear level and anxiety level of morphia-dependent rats at the stage of morphine discontinuation. The integrative indices of emotional reactivity were the number of fecal boluses, the motor activity in the central and peripheral squares of the open field (fear level), the number of entering the dark and light rays of the labyrinth in the light-dark choice test (anxiety level), approaches to the distal ends in the open rays and leanings over them in the cruciform labyrinth. The above indices of the rats-addicts differed from those of the normal ones. The animals receiving comenic acid at the stage of morphine discontinuation endured withdrawal syndrome better than the animals without it. It was manifested by an earlier normalization and stabilization of the fear level and anxiety level (9 days in the experimental group versus 45 days in the control one). Ut the same time, no addiction and dependence on comenic acid itself developed. Administration of comenic acid caused no deviations in the fear level and anxiety level of the intact rats. (The Journal of Psychiatry and Medical Psychology. — 2003. — № 1 (10). — P. 23-29)

Литература

1. Анохина И.П., Оган Б.М., Христолюбова И.А. Нейрохимические основы патогенеза различных типов наркоманий // Журн неврол и психиатр. 1979. Т.79. № 6. С.751-758.
2. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа, 1991. 400 с.
3. Винникова М.А., Иванец Н.Н. Опыт применения ксефокама (лорноникама) для купирования болевого синдрома у больных героиново наркоманией // Вопросы наркологии. 2001. № 4. С.102-106.
4. Казаков В.Н., Панова Т.И., Крылов Б.В., Панов Ю.Е. Купирование морфийного абстинентного синдрома у крыс с помощью коменовой кислоты // Нейрофизиология // Neurophysiology.- 2003. -Т.35. -№1.-С.43-49.
5. Казаков В.Н., Панова Т.И., Крылов Б.В., Панова Л.Е. Субстанция Q-134 обладает анальгетическим эффектом // Біль, знеболення і інтенсивна терапія. 2002.-№4(21).-С.7-13.
6. Казаков В.Н., Панова Т.И., Цывкин В.Н., Прудников И.М. Модулирующее влияние коменовой кислоты на морфийзависимую активацию G-белков в плазматических мембранах из мозга крысы // Нейрофизиология//Neurophysiology.- 2003. -Т.35. -№2.-С.91-96.
7. Козлов А.А., Бузина Т.С. Психологические особенности больных наркоманиями // Журн неврол и психиатр. 1999. Т.99. № 10. С.14-19.
8. Рымша С.В., Жученко Л.Н., Жученко И.А. Психические расстройства при острых отравлениях нейролептиками// Журн неврол и психиатр. 1999. Т.99. № 8. С.24-27.
9. Сиволап Ю.П., Савченков В.А. Превентивная терапия опиоидной наркомании налтрексоном // Журн неврол и психиатр. 1998. Т.98. № 11. С. 22-25.
10. Сиволап Ю.П., Савченков В.А. Использование нейролептиков в лечении опиоидной наркомании // Журн неврол и психиатр. 1999. Т.99. № 6. С.29-34.
11. Сиволап Ю.П., Савченков В.А., Мишнаевский А.Л., Яковчук А.М., Расулов М.М., Калужерович Л.В., Парфёнов Д.А., Мустафин Х.Х. Развитие комы при использовании налтрексона у больного опиоидной наркоманией // Ж-л неврологии и психиатрии. 2000. Т.100. №8. С. 55-57.
12. Чирко В.В. Течение и исходы наркоманий по данным отдалённого катамнеза // Журн неврол и психиатр. 1998. Т.98. № 6. С.19-22.
13. Шабанов П.Д., Штакельберг О.Ю. Наркомании. Патопсихология, клиника, реабилитация. С-Пб.: Лань, 2001. 460 с.
14. Abrahamsen GC, Caldarone BJ, Stock HS, Schutz AD, Rosellini RA. Conditioned fear exacerbates acute morphine dependence // Pharmacol Biochem Behav. 1995. Jun-Jul, T. 51, №2-3, P. 407-413.
15. Amato L, Davoli M, Ferri M, Ali R. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal // Cochrane Database Syst Rev. 2002. № 1. CD003409.
16. Bilkei-Gorzo A, Gyertyan I, Levay G. mCPP-induced anxiety in the light-dark box in rats – a new method for screening anxiolytic activity//Psychopharmacology(Berl).1998.Apr. T.136, №3. P.291-298.
17. Cone EJ, Preston KL. Toxicologic aspects of heroin substitution treatment // Ther Drug Monit. 2002. Apr. T.24. № 2. P. 193-198.
18. Curran HV, Kleckham J, Beam J, Strang J, Wanigaratne S. Effects of methadone on cognition, mood and craving in detoxifying opiate addicts: a dose-response study // Psychopharmacology (Berl). 2001. Mar 1. T.154. № 2. P.153-60.
19. Dawson G.R., Tricklebank M.D. Use of the elevated plus maze in the search for novel anxiolytic agents // TIPS.- 1995.- № 16.- P.16-32.
20. Marrazzi M.A., Wroblewsky J.M., Kinzie J., Luby E.D. High-dose naltrexone and liver function safety // Am J Addict. 1997. T. 6. № 1. P.21-29.
21. McLellan A.T., Woody G.E., Metzger D. Evaluating of effectiveness of addiction treatments // Milbank Qu. 1996. T.74. № 1. P. 51-85.

22. Sasaki K, Fan LW, Tien LT, Ma T, Loh HH, Ho IK. The interaction of morphine and gamma-aminobutyric acid (GABA)ergic systems in anxiolytic behavior: using mu-opioid receptor knockout mice // Brain Res Bull. 2002. Mar 15. T. 57, № 5. P.689-694.

23. Schulteis G, Yackey M, Risbrough V, Koob GF. Anxiogenic-like effects of spontaneous and naloxone-precipitated opiate withdrawal

in the elevated plus-maze // Pharmacol Biochem Behav. 1998. Jul. T. 60. № 3. P.727-731.

24. Strang J, Marsden J, Cummins M, Farrell M, Finch E, Gossop M, Stewart D, Welch S. Randomized trial of supervised injectable versus oral methadone maintenance: report of feasibility and 6-month outcome // Addiction. Nov. T.95. № 11. P.1631-1645.

Поступила в редакцию 10.09.03