

Експериментальне вивчення впливу анальбену, кофеїну та їх композиції на емоційно-поведінкові реакції щурів в умовах формалінового набряку

Г.О. СИРОВА

/Харківський національний
медичний університет/

Резюме

Експериментальное изучение влияния анальбена, кофеина и их комбинаций на эмоционально-поведенческие реакции крыс в условиях формалинового отека

А.О. Сырова

В эксперименте на крысах проведено исследование влияния анальбена, кофеина и их композиций на эмоционально-поведенческие реакции в условиях формалинового отека. Анализ результатов экспериментальных исследований показывает, что кофеин потенцирует действие анальбена относительно горизонтальной и вертикальной двигательной активности, познавательной активности и груминга. Введение композиции анальбена с кофеином нормализует диурез и имеет тенденцию к нормализации дефекации у крыс в условиях формалинового отека.

Ключевые слова: кофеин, анальбен, фармакологическая комбинация, «открытое поле», формалиновый отек

Summary

Experimental Research of Influence Analben, Caffeine and their Compositions on the Emotional and Behavioral Responses in rats with Formalin-induced Edema

G.O.Syrova

Experimental research of influence analben, caffeine and their compositions on the emotional and behavioral responses in rats with formalin-induced edema was carried out. Analysis of experimental results shows that caffeine potentiates analben action on horizontal and vertical motion activity, cognitive activity and grooming. Introduction of composition analben with caffeine normalizes diuresis and has a tendency to normalize defecation in rats with formalin edema.

Key words: caffeine, analben, pharmacological combination, "open field", formalin edema

У медичній практиці часто застосовується комбінована фармакотерапія з метою підвищення ефективності лікарського засобу [8, 9]. Можливість одержання більш значної фармакологічної активності від комбінації у порівнянні з кожним окремим лікарським засобом стала підґрунтям для створення комбінацій [13, 15]. З аналізу літературних джерел було виявлено, що досить часто до складу комбінованих протибольових засобів входить кофеїн [10, 12, 14, 16, 17, 19–21]. Але дані відносно існуючої фармацевтичної комбінації кофеїну з анальбеном відсутні. Експериментальні дані, отримані нами в попередніх дослідженнях, показали доцільність такої комбінації [1, 2, 7].

При вивченні механізмів дії фармакологічних препаратів важливим є вивчення їх впливу на характеристики поведінки тварин. Відсутність вербального контакту з тваринами обмежує діапазон можливих тестів. Найбільш поширеним та інформативним тестом при вивченні впливу лікарських засобів на емоційно-поведінкові реакції (ЕПР) є тест «відкрите поле».

Матеріали та методи дослідження

Експериментальне дослідження проводили на 30 щурах лінії WAG середньою масою 220–250 г. Тварини були розподілені на 5 груп по 6 тварин у кожній групі. Тварини 1-ї групи були контролем, їм одноразово перорально внутрішньошлунково вводили 3% крохмальний слиз (2 мл на 200 г щура). Тваринам 2-ї групи моделювали формаліновий набряк шляхом субплантарного введення 2% розчину формаліну у задню лапу щура та вводили 3% крохмальний слиз. Тваринам 3-ї – 5-ї груп одноразово внутрішньошлун-

ково у вигляді суспензії на 3% крохмальному слизу вводили дослідні препарати та їх композиції: тваринам 3-ї групи вводили анальбен (1,6 мг на 1 кг ваги тварини), 4-ї групи – кофеїн (0,6 мг на 1 кг ваги тварини), 5-ї групи – комбінацію анальбен (1,6 мг на 1 кг маси тварини) з кофеїном (0,6 мг на 1 кг маси тварини). Максимальний розвиток формалінового набряку спостерігається через 4 години після його моделювання, тому лікарські засоби, а також 3% крохмальний слиз вводили за 1 годину до цього моменту.

Оцінку впливу препаратів та їх комбінації на характеристики поведінки [11] тварини проводили шляхом порівняння з контролем (група 1), з формаліновим набряком (група 2) та при моноведенні дослідних препаратів (групи 3, 4) на фоні максимального розвитку формалінового набряку. Спостереження проводили протягом 3 хвилин.

Всі процедури з тваринами виконували у відповідності з міжнародними правилами і нормами (European Communities Council Directives of 24 November 1986, 86/609/EEC) [18]. Щури утримувалися при стандартних умовах виварію. Досліди проведено згідно з етичними вимогами до досліджень у тварин зі збереженням свідомості, затвердженими Комітетом з експериментальних досліджень та етичних проблем Міжнародної Асоціації з вивчення болю (LASP) [5] та згідно з принципами «Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей» [19]. Досліди проводилися в першій половині дня, що за даними літератури узгоджується з залежністю основних фармакологічних параметрів і фармакологічної активністю прийнятих до дослідження препаратів від циркадних ритмів [4, 6].

Отриманий цифровий матеріал обробляли статистично за допомогою сучасних методів статистичного аналізу [3].

Результати та їх обговорення

Вплив анальбену, кофеїну при моно введенні та їх композиції на горизонтальну рухову активність (ГРА) та вертикальну рухову активність (ВРА) щурів. Аналіз орієнтовно-дослідницької поведінки щурів у тесті «відкрите поле» за показниками ГРА і ВРА розкриває мотиваційну складову характеристики тварин. Моделювання формалінового набряку (група 2) сприяло статистично вірогідному зменшенню ГРА у 2 рази (до $41,50 \pm 0,50$) і ВРА у 4 рази (до $4,50 \pm 0,72$) у щурів відносно контрольної групи ($93,00 \pm 0,37$ та $17,50 \pm 0,99$ відповідно). Моно введення в умовах формалінового набряку анальбену (група 3) сприяло статистично вірогідному збільшенню ГРА ($80,00 \pm 0,40$) і ВРА ($8,62 \pm 0,34$) відносно тварин групи 2, але отримані дані не досягли контрольних величин. При моно введенні кофеїну спостерігалось збільшення ГРА у 1,5 разу ($52,00 \pm 0,86$) та ВРА у 2 рази ($7,50 \pm 0,67$) відносно групи 2. При введенні композиції кофеїну з анальбеном (група 5) спостерігалось статично вірогідне збільшення ГРА ($92,10 \pm 0,40$) і ВРА ($17,21 \pm 0,72$) у щурів як відносно групи 2, так і відносно груп 3, 4 і статистично вірогідно не відрізнялося від контрольної групи.

Кількість обстежених отворів. Різновидом орієнтовно-дослідницької поведінки щурів є кількість обстежених отворів, який свідчить про здатність тварини досліджувати «відкрите поле». Кількість обстежених отворів характеризує пізнавальну активність щурів. Моделювання формалінового набряку сприяло статистично вірогідному зменшенню пізнавальної активності тварин у 14 разів (до $0,50 \pm 0,32$) відносно групи контролю ($7,00 \pm 0,77$). При моно введенні анальбену, кофеїну спостерігалось статистично вірогідне збільшення пізнавальної активності щурів у 5-6 разів: $2,45 \pm 0,43$ (група 3) і $3,00 \pm 0,85$ (група 4) відносно групи 2. Однак отримані дані, хоча і підвищилися, але не досягли контрольних величин. Введення лікарської композиції (група 5) сприяло статистично вірогідному збільшенню пізнавальної активності щурів відносно груп 2, 3, 4. Отримані дані ($6,81 \pm 0,11$) статистично вірогідно не відрізнялися від контрольної групи ($7,00 \pm 0,77$).

Косметична поведінка щурів. Грумінг (косметична поведінка) щурів є важливою характеристикою поведінки тварин у «відкритому полі». При моделюванні формалінового набряку спостерігалось статистично вірогідне зменшення кількості умивань у 7 разів: до $3,50 \pm 0,56$ відносно контролю ($24,50 \pm 0,43$). При введенні на фоні формалінового набряку анальбену та кофеїну спостерігалось статистично вірогідне збільшення грумінгу відносно групи 2 у 3-4 рази: до $10,12 \pm 0,12$ (група 3); $7,50 \pm 0,43$ (група 4). Введення лікарської композиції (група 5) сприяло статистично вірогідному збільшенню грумінгу ($19,51 \pm 0,08$) відносно груп 2, 3, 4, але не досягло показників контрольної групи.

Діурез, дефекація. Рівень емоційного стану щурів оцінюється за кількістю уринацій і дефекацій. Моделювання формалінового набряку (група 2) сприяло статистично вірогідному зменшенню діурезу у 5 разів (до $0,33 \pm 0,37$) і дефекацій у 12 разів (до $0,50 \pm 0,32$) відносно контрольної групи ($1,67 \pm 0,21$ та $6,00 \pm 0,73$ відповідно). При моно введенні анальбену не спостерігалось статистично вірогідних змін у щурів: уринацій ($0,75 \pm 0,20$) і дефекацій ($1,37 \pm 0,21$) відносно групи 2. Введення в умовах формалінового набряку кофеїну сприяло статистично вірогідному збільшенню дослідних показників відносно тварин групи 2: кількість уринацій збільшилася в 11 разів (до $3,50 \pm 0,86$) і дефекацій – в 16 разів

(до $8,00 \pm 0,95$), що статистично вірогідно відрізняється від всіх дослідних груп. Введення композиції анальбену з кофеїном сприяло нормалізації діурезу ($1,70 \pm 0,11$), що статично вірогідно не відрізнялося від контрольної групи, та збільшенню дефекацій ($4,01 \pm 0,15$) відносно груп 2 і 3 і зменшенню відносно 1 і 4 груп.

Досліджено вплив перспективної вітчизняної субстанції анальбену, кофеїну та їх композиції на ЕПР щурів в умовах формалінового набряку. Кофеїн потенціює дію анальбену відносно ГРА, ВРА, пізнавальної активності і грумінгу у щурів в умовах формалінового набряку. Введення композиції анальбену з кофеїном нормалізує діурез і має тенденцію до нормалізації дефекації у щурів в умовах формалінового набряку.

Фармакологічна комбінація анальбену з кофеїном доцільна та перспективна щодо подальшого вивчення.

Література

1. Вивчення специфічної активності нової комбінації похідного 2,4-дихлорбензойної кислоти, кофеїну та карбамазепіну в експерименті / Т. В. Звягінцева, Л.Т. Киричок, Г. О. Сирова, І. В. Трутаєв, С. І. Миронченко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – № 1. – С. 102–105.
2. Вплив комбінації кофеїну, карбамазепіну та калієвої солі 2,4-дихлорбензойної кислоти на функціональний стан ЦНС у хронічному досліді / Т. В. Звягінцева, Л.Т. Киричок, Г. О. Сирова, С. І. Миронченко, І. В. Трутаєв // Фармац. журн. – 2009. – № 5. – С. 101–104.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
4. Дорогой А.П. К вопросу о хронопатологии, хронотерапии и хронофармакологии / Дорогой А.П. // Актуальные пробл. в соврем. терапии: Сб. научн. тр. – Харьков, 1992. – С.22–25.
5. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідях // Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія. – 2003. – № 2 (22). – С. 108–109.
6. Западнюк І.П. Лабораторные животные: разведение, содержание, использование в эксперименте / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, С.А. Захария. – К.: Вища школа, 1983. – 552 с.
7. Квантово-фармакологічне обґрунтування потенціовальних протибольових властивостей кофеїну / Г.О. Сирова, Т.В. Звягінцева, І.С. Чекман, Т.Ю. Небесна // Фармац. журн. – 2008. – № 6. – С. 85–91.
8. Киричок Л.Т. Комбіновані фітопрепарати – нове перспективне джерело фармакотерапії / Л.Т. Киричок, І.В. Трутаєв, Г.Ф. Федорін // Фармакологія 2001 – крок у майбутнє: матеріали II нац. з'їзду фармакологів України, Дніпропетровськ, 1–4 жовт. 2001 р. – Дніпропетровськ, 2001. – С. 111.
9. Комбинированное применение индометасина и тиапризолина – возможность повышения хондробезопасности НПВС / Е.А. Подплетная, И.А. Мазур, Л.А. Каменская, Л.И. Кучеренко // Фармакологія – практичному здравоохранению: материалы III съезда фармакологов России. – СПб., 2007. – Т. 7, ч. 2. – С. 1900.
10. Кофеїн: фізіологічні, біохімічні та квантово-фармакологічні властивості / І. Чекман, Н. Горчакова, Т. Звягінцева, Г. Сирова, Н. Небесна // Вісник фармакології та фармації. – 2009. – № 6. – С. 2–7.
11. Кулагин Д.А. Исследование эмоционального у крыс линии Вистар и Крушинского-Молодкиной методом «открытого поля» / Д.А. Кулагин, В.Н. Федоров // Генетика поведения. – Л.: Наука, 1969. – С. 35–41.
12. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – М.: ООО «Новая Волна», 2007. – Т. 1. – С. 42–43, 120–121.
13. Новая комбинация фармакологических активных веществ на гелевой основе для использования при инструментальных урологических вмешательствах / Л.П. Ларионов, В.Д. Бурда, В.Н. Журавлев и др. // Фармакологія – практичному здравоохранению: материалы III съезда фармакологов России. – СПб., 2007. – Т. 7, ч. 1. – С. 1762.
14. Сирова Г. О. Вивчення потенціуючих протибольових властивостей кофеїну в експерименті / Г. О. Сирова, Т. В. Звягінцева // XII конгрес Світової федерації українських лікарських товариств. – Івано-Франківськ, 2008. – С. 454.
15. Фармакологія церебропротекторів в виді фіксованих комбінацій / В.И. Мамчур, В.И. Жилук, С.Н. Дронов и др. // Фармакологія – практичному здравоохранению: материалы III съезда фармакологов России. – СПб., 2007. – Т. 7, ч. 2. – С. 1847.
16. Caffeine as an analgetic adjuvant. A double – blind study comparing aspirin with caffeine to aspirin and placebo in patients with sore throat / V.P. Schachatel, J.M. Fillingim, A.C. Lane [et al.] // J. Clin. pharmacol. – 2007. – № 47. – P.860–870.
17. Effect of caffeine on antinociceptive action of ketoprofen in rats / M. I. Diaz-Reval, R. Ventura-Martinez, G. P. Hernandez-Delgado, A. M. Dominguez-Ramirez // Arch. Med. Res. – 2001. – Vol. 32, № 1. – P. 13–20.
18. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes // Council of European. – Strasbourg, 1986. – № 123. – 51 p.
19. Goldstein J. Caffeine and headache: Friendly fire or enemy fire? / J. Goldstein // National Headache Foundation. – 2007. – № 189. – P. 2310.
20. Potentiation of the anti-inflammatory and analgesic activity of aspirin by caffeine in the rat / R. E. Vinegar, J. F. Erikson, J. L. Selph, R. M. Welch // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1976. – Vol. 151. – P. 556–560.
21. Zhang W. Y. Do codeine and caffeine enhance the analgesic effect of aspirin? A systematic overview / W. Y. Zhang, A. L. Po // J. Clin. Pharm. Ther. – 1997. – № 22 (2). – P. 79–97.