

# ЕМОЦІЙНО-ПОВЕДІНКОВІ РЕАКЦІЇ У ЩУРІВ: ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КОФЕЇНУ, ПАРАЦЕТАМОЛУ ТА ЇХ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОМБІНАЦІЇ В ТЕСТІ “ВІДКРИТЕ ПОЛЕ”

Федько К.О., Сирова Г.О., Лук'янова Л.В.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

**Ключові слова:** кофеїн, парацетамол, фармакологічна композиція, “відкрите поле”, формаліновий набряк.

**Вступ.** Нагальною проблемою на сучасному етапі розвитку медицини є створення комбінованих лікарських засобів, фармакологічні ефекти яких досягаються завдяки раціональній комбінації інгредієнтів. Комбінація в одному лікарському препараті кількох компонентів розширює його фармакологічний спектр [1]. Перевага комбінованих лікарських препаратів порівняно з монопрепаратами полягає у тому, що вони ефективніше ліквідують біль, запалення, ніж кожний окремих компонент [2, 3]. Такі комбінації дають можливість додавати до складу лікарських засобів активні речовини в менших дозах, що зменшує токсичність та негативні побічні ефекти [4].

За однією з найбільш визначних класифікацій усі анальгетичні лікарські засоби умовно поділяють на три основні групи, відповідно до рекомендованої терапевтичної практики (World Health Organization, 1986): 1 – центральні препарати (опіати), 2 – лікарські засоби периферичної дії, 3 – вторинні анальгетики. В медичній практиці в якості протибольових лікарських засобів широко застосовуються нітрогеновмісні органічні сполуки, серед яких відомий лікарський препарат парацетамол (належить до 2 групи). У парацетамола анальгезуюча дія обумовлена гальмуванням синтезу простагландинів. Кофеїн (1,3,7-триметилксантин) належить до медикаментів, що широко застосовуються у медичній практиці [5].

За літературними даними кофеїн підсилює протибольову дію ненаркотичних анальгетиків [6]. Механізм потенціювання протибольової дії пов'язують з покращенням біодоступності ненаркотичних анальгетиків при комбінації з кофеїном [7], індукцією кофеїном центральної холінергічної анальгезії [8], структурною схожістю молекул аденозину і кофеїну, що сприяє нейрохімічному механізму дії останнього у вигляді блокування специфічних P1 “пуринових” рецепторів мозку [9-11].

Сполучення інгредієнтів у полікомпонентній комбінації взаємно підсилює їх фармакологічні ефекти [12, 13]. У клінічних дослідженнях підтверджено переваги комбінації перед монопрепаратами у фармакотерапії болю.

**Мета роботи.** Вивчити вплив нітрогеновмісних органічних сполук (кофеїну, парацетамолу та їх фармакологічної композиції) на центральну нервову систему (ЦНС) за емоційно-поведінковими реакціями (ЕПР) у щурів у тесті “відкрите поле” в умовах формалінового набряку.

**Матеріали і методи.** Експериментальне дослідження проводили на 30 щурах лінії WAG середньою масою 210–230 г (5 груп по 6 тварин). Тварини 1-ї групи були контролем, їм однократно внутрішньошлунково (в/шл) 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 в/шл вводили 3 % крохмальний слиз. Тваринам 3-ї-5-ї груп однократно в/шл у вигляді суспензії на 3 % крохмальному слизу вводили дослідні препарати та їх композицію: тваринам 3-ї групи вводили – кофеїн (0,6 мг/кг), 4-ї групи – парацетамол у дозі 30 мг/кг, 5-ї групи – комбінацію парацетамолу (30 мг/кг) з кофеїном (0,6 мг/кг). 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 тварини проводили шляхом порівняння груп 3-5 з контролем (група 1) та з формаліновим набряком (група 2). Спостереження параметрів орієнтовно-дослідницької діяльності щурів у тесті “відкрите поле” [16, 17] і багатопараметрового методу оцінки тривожно-фобічних станів за загальноприйнятою методикою проводили протягом 3 хвилин [18].

Дослідження проводили відповідно до методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України [15]. При виборі кількості тварин і розподілі їх за групами враховували економний підхід, біоетичні правила та вимоги статистики. Перерахунок з доз людини на щурів здійснено із використанням коефіцієнту видової чутливості за Риболовлевим Ю. Р. [20].

Статистичну обробку отриманих даних проводили загальноприйнятими методами [21, 22].

Роботу виконано на лабораторних тваринах з експериментально-біологічної клініки ХНМУ з урахуванням норм зберігання, догляду і годування, затверджених згідно принципів “Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей” [23] і ухвали Першого національного конгресу з біоетики [24]. Досліди проводилися в першій половині дня, що за даними літератури узгоджується з залежністю основних фармакологічних пара-

метрів і фармакологічною активністю прийнятих до дослідження препаратів від циркадних ритмів [25, 26].

**Результати та обговорення.** Параметр орієнтовно-дослідницької діяльності шурів у тесті “відкрите поле” характеризується рядом величин: кількістю пересічених квадратів (горизонтальна рухова активність (ГРА)), вертикальних стійок (вертикальна рухова активність (ВРА)), обстежених отворів, умивань (грумінг), уринацій та дефекацій за загальноприйнятною методикою [18, 19].

*Вплив дослідних препаратів при моноведенні та їх композицій на ГРА та ВРА шурів.* Аналіз орієнтовно-дослідницької поведінки шурів у тесті “відкрите поле” за показниками ГРА і ВРА розкриває мотиваційну складову характеристики тварин. При цьому вони намагаються ввійти в непрямий контакт із предметами, розташованими на відстані: шури принохувалися до предметів, розташованих за межами “відкритого поля”.

Моделювання формалінового набряку (група 2) сприяло статистично вірогідному збільшенню ГРА у 1,4 рази та мало тенденцію до збільшення ВРА у шурів відносно контрольної групи (табл. 1).

При моноведенні кофеїну (група 3) спостерігалось зменшення ГРА у 1,4 рази та ВРА у 1,2 рази відносно групи 2, і отримані дані статистично не відрізнялись від контрольних величин (група 1). Моноведення в умовах формалінового набряку парацетамолу (група 4) сприяло статистично вірогідному зменшенню ГРА і ВРА у 1,5 рази відносно тварин групи 2, отримані дані статистично не відрізнялись від контрольної групи.

При введенні композиції парацетамолу з кофеїном (група 5) спостерігалось: статистично вірогідне зменшення ГРА у шурів (у 1,3 рази) відносно групи 2, а також збільшення ВРА у шурів як відносно груп 1-5 (див. табл. 1).

*Кількість обстежених отворів.* Різновидом орієнтовно-дослідницької поведінки шурів є кількість обстежених отворів – показник ніркового рефлексу, який свідчить про здатність тварини досліджувати “відкрите поле”, зокрема, заглядати в отвори. Кількість обстежених отворів характеризує пізнавальну активність шурів.

Моделювання формалінового набряку, моноведення кофеїну (група 3), парацетамолу (група 4) та композиції парацетамолу з кофеїном (група 5) не впливало на пізнавальну активність шурів (див. табл. 1).

*Косметична поведінка шурів.* Грумінг (косметична поведінка) шурів є важливою характеристикою поведінки тварин у “відкритому полі”. Традиційно, шури більшу ча-

стину часу приділяють вичісуванню свого тіла, у порівнянні з переміщенням у просторі. Грумінг тісно корелює з руховою активністю. Тому при дослідженні лікарських препаратів ця характеристика поведінки особливо цікава.

При моделюванні формалінового набряку спостерігалось зменшення кількості умивань у 1,3 рази відносно контролю (група 1). При введенні на фоні формалінового набряку дослідних препаратів та їх композицій (групи 3-5) спостерігалось збільшення грумінгу відносно групи 2 і контролю. Введення парацетамолу (група 4) сприяло статистично вірогідному збільшенню грумінгу як відносно групи 1 (у 3 рази), так і відносно групи 2 (у 3,9 рази). Введення фармакологічної комбінації парацетамолу з кофеїном (група 5) сприяло збільшенню грумінгу як відносно групи 1 (у 2,07 рази), так і відносно групи 2 (2,7 рази) (див. табл. 1).

*Діурез, дефекація.* Необхідно зауважити, що в якості показника емоційного статусу шурів значимість мають кількість уринацій і дефекацій. Рівень емоційного стану шурів оцінюється за кількістю уринацій і дефекацій.

Моделювання формалінового набряку (група 2) сприяло збільшенню діурезу у 1,5 рази відносно контрольної групи.

При моноведенні кофеїну (група 3) та його комбінації з парацетамолом (група 5) не спостерігалось статистично вірогідних змін уринацій у шурів відносно групи 2 (табл. 1).

Моделювання формалінового набряку (група 2) сприяло статистичному вірогідному зменшенню дефекацій у 1,9 рази відносно контрольної групи.

Введення в умовах формалінового набряку кофеїну (група 3), парацетамолу (група 4) не впливало на кількість дефекацій відносно тварин групи 2.

При моноведенні парацетамолу (група 4) відбувалося статистично вірогідне зменшення кількості дефекацій у 1,1 рази відносно тварин групи 2.

Введення в умовах формалінового набряку комбінації парацетамолу з кофеїном (група 5) сприяло збільшенню кількості дефекацій у шурів відносно групи 2 у 1,2 рази (див. табл. 1).

**Висновки.** Аналіз результатів впливу парацетамолу, кофеїну та їх композицій на ЕПР шурів в умовах формалінового набряку вказує на те, що доцільним є призначення кофеїну, парацетамолу та їх композиції (відносно ГРА), кофеїну (відносно грумінгу), парацетамолу (відносно ВРА).

Таблиця 1.

**Показники поведінкової активності шурів в умовах формалінового набряку за методом “відкрите поле” (n=6)**

№ з/п	Групи тварин	Кількість пересічень (ГРА)	Кількість стійок (ВРА)	Кількість заглядань у отвори	Кількість умивань (грумінг)	Кількість уринацій	Кількість дефекацій
1	Контроль	40,33±1,74	5,67±0,17	1,67±0,21	6,67±1,38	0,67±0,26	4,17±0,40
2	Набряк формаліновий	57,17±1,25*	7,50±1,77	1,50±0,22	5,17±0,65	1,00±0,00	2,17±0,31*
3	Кофеїн	42,33±7,61**/*****	6,17±2,01	1,50±0,50	7,83±1,82	1,33±0,33	2,17±0,65*
4	Парацетамол	38,67±7,73**	5,00±1,73	1,17±0,17*	20,17±7,20**/**	1,50±0,22**/**	2,00±0,37*
5	Парацетамол+кофеїн	43,00±8,41**	8,83±3,46	1,33±0,33	13,83±7,33	1,17±0,17	2,67±0,76

**Примітки** (середні ± помилка середньою): \* – вірогідність результатів у відношенні до контрольної групи,  $p < 0,05$ ; \*\* – до шурів з формаліновим набряком,  $p < 0,05$ ; \*\*\* – до шурів з моноведенням кофеїну,  $p < 0,05$ ; \*\*\*\* – до шурів з моноведенням парацетамолу,  $p < 0,05$ ; \*\*\*\*\* – до шурів з веденням фармакологічної композиції парацетамолу з кофеїном,  $p < 0,05$ .

Доцільно вивчити вплив нітрогеновмістних органічних сполук (кофеїну, парацетамолу та їх композиції) на ЕПР у щурів в умовах інших модельних патологій.

Рецензент: член-кор. НАН та НАМН України, д.мед.н., професор Чекман І.С.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Сирова Г. О. Патент України на корисну модель № 51082 "Спосіб потенціювання протибольової дії калієвої солі 2,4 – дихлорбензойної кислоти", МПК: А61К 31/00. 25.06.10. Бюл. № 12.
2. Оптимальный выбор нестероидного противовоспалительного препарата в современной клинической практике / Н. Н. Козачок, М. Н. Селюк, С. А. Бычкова [и др.] // *Новости медицины и фармации*. – 2007. – № 8/218. – С.3–4.
3. Сирова Г.О., Бачинський Р.О., Петюніна В.М., Савельєва О.В., Бойко Є.П. Патент України на корисну модель № 56451. "Спосіб підсилення анальгетичної дії периферичного генезу нестероїдних протизапальних і протиревматичних засобів, похідних оцтової та пропіонової кислот". А61К31/519. 10.01.2011. Бюл. № 1.
4. Дзяк Г. В. Нестероидные противовоспалительные средства / Г. В. Дзяк, А. П. Вікторів, Е. И. Гришина – К.: Морион, 1999. – 122 с.
5. Christopher J Derry Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults / Christopher J Derry, Sheena Derry, R Andrew Moore // *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group*. – 14 MAR 2012. – 4 JAN 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD009281.pub2
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – М.: ООО "Новая Волна", 2012. – С. 1216.
7. Brune K. Safety of anti-inflammatory treatment: new ways of thinking / K. Brune // *Rheumatology*. – 2004. – 43 (Suppl.1). – P. 16-20.
8. Morris M.V., Weinstein L. Caffeine and the fetus: is trouble brewing? // *Amer. J. Obstet. and Gynecol.* – 1981. – V.140, № 6. – P.607-610.
9. 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.
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. Квантово-хімічне дослідження кофеїну / І. С. Чекман, Т. Ю. Небесна, Т. В. Звягінцева, Г. О. Сирова // *Актуальные вопросы теоретической и прикладной биофизики, физики и химии: материалы VI Междунар. научн.-технич. конф. – м. Севастополь, 2010. – Т. 1. – С. 174-176.*
12. Сирова Г.О., Грабовецька Є.Р., Шаповал Л.Г., Наконечна С.А., Вакуленко Н.В., Бойко Є.П. Патент України на корисну модель № 59396 "Застосування композицій нестероїдних протизапальних засобів з кофеїном як препаратів з антиексудативною активністю", МПК: А61К31/00-31/80 10.05.2011. Бюл. № 1.
13. Сирова Г.О., Грабовецька Є.Р., Шаповал Л.Г., Бойко Є.П. Експериментальне вивчення антиексудативної дії композицій диклофенаку натрію та ібупрофену з кофеїном // *Експериментальна і клінічна медицина*. – № 2 (51). – 2011. – С. 53–55.
14. Исмаилова Х. Ю. Индивидуальные особенности поведения: (моноаминергические механизмы) / Исмаилова Х.Ю., Агаев Т.М., Семенова Т.П. – Баку: Нурлан, 2007. – 228 с.
15. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. – К., 2001. – 527 с.
16. Hall C. S. Emotional behavior in the rat. I., Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality // *J. Comp. Psychol.*, 1934. – P. 385-403.
17. The relationship between emotionality and ambulatory activity // *J. Comp. Psychol.*, 1936. – P. 22, 345-452.
18. Родина В.И. Новый метод оценки тревожно-фобических состояний у крыс / В. И. Родина, Н. А. Крушина, Г. Н. Крыжановский, Н. Б. Окнина // *Высшая нервная деятельность*. – 1993. – № 43 (5). – С. 1006-1017.
19. Буреиш Я. Методики и основные эксперименты по изучению моза и поведения / Я. Буреиш, О. Буреишова, Дж. П. Хьюстон. Под ред. проф. А.С. Батуева. – М., 1991. – 400 с.
20. Рыболовлев Ю. Р., Рыболовлев Р. С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // *Доклады АН СССР*. – 1979. – № 6. – С. 1513–1516.
21. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
22. Коросов А. В. Компьютерная обработка биологических данных: метод. пособие / А.В. Коросов, В.В. Горбач. – Петрозаводск: изд-во ПетрГУ, 2010. – 84 с.
23. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes // *Council of Europe*. – Strasbourg, 1986. – № 123. – 51 p.
24. Сучасні проблеми біоетики / відп. ред. Ю.І. Кундієв. – К.: "Академперіодика", 2009. – 278 с.
25. Дорогой А. П. К вопросу о хронопатологии, хронотерапии и хронофармакологии в кардиологии / А.П. Дорогой // *Актуальные пробл. в соврем. терапии: сб. науч. тр. – X.*, 1992. – С. 22–25.
26. Западнюк И. П. Лабораторные животные: разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е.А. Захария. – К.: Вища шк., 1983. – С. 243–297, 342–376.

## ЕМОЦИОНАЛЬНО-ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ У КРЫС: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КОФЕИНА, ПАРАЦЕТАМОЛА И ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОМБИНАЦИИ В ТЕСТЕ "ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ"

Федько К. О., Сирова Г. О., Лукьянова Л. В.  
Харковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

**Резюме.** Проведено дослідження впливу кофеїна, парацетамолу та їх композицій на емоційно-поведенческі реакції щурів в умовах формалінового отека. Аналіз результатів впливу парацетамолу, кофеїна та їх композицій на емоційно-поведенческі реакції щурів в умовах формалінового отека указує на цілесобразність назначення кофеїна, парацетамолу та їх композицій (відносно горизонтальної двигательної активності), кофеїна (відносно грумінга), парацетамолу (відносно вертикальної двигательної активності).

**Ключевые слова:** кофеин, парацетамол, фармакологическая комбинация, "открытое поле", формалиновый отек.

## EMOTIONAL AND BEHAVIOURAL RESPONSES IN RATS: EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF INFLUENCE OF CAFFEINE, PARACETAMOL AND THEIR PHARMACOLOGICAL COMPOSITION IN THE "OPEN FIELD" TEST

K. Fed'ko, A. Syrovaya, L. Lukyanova  
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

**Summary.** Experimental research of influence of caffeine, paracetamol and their compositions on the emotional and behavioral responses in rats with formalin-induced edema was carried out. Analysis of results of influence of caffeine, paracetamol and their compositions on the emotional and behavioral responses in rats with formalin-induced edema suggests advisability of caffeine, paracetamol and their composition (relative to the horizontal motive activity), caffeine (relative to grooming), paracetamol (relative to the vertical motive activity).

**Key words:** caffeine, paracetamol, pharmacological combination, "open field", formalin edema.