



ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ АНКСИОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ПОВЕДЕНИЕ КРЫС И ВЫЯВЛЕНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ СИНДРОМА ОТМЕНЫ

Ольга Александровна Душенина^{1✉}, Лариса Юрьевна Карпенко², Ясмин Касбулатовна Есенева³

^{1,2,3} Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Российская Федерация

¹ канд. биол. наук, доц., olgranchenkova@yandex.ru, orcid.org/0000-0003-3835-2696

² д-р биол. наук, проф., l.u.karpenko@mail.ru, orcid.org/0000-0003-3005-0968

³ студент

РЕФЕРАТ

В современной ветеринарии все чаще применяются препараты, обладающие психотропным действием, с целью коррекции поведения и минимизации негативных последствий от воздействия стрессовых факторов. Цель исследования заключалась в изучении влияния препаратов, обладающих анксиолитической активностью на поведение крыс и выявление аддитивного потенциала препарата. Эксперимент проводили на самцах белых лабораторных крыс линии Wistar массой 350-450 грамм. В качестве анксиолитического препарата был использован «Атаракс». Крысам выпаивали препарат в соответствующих дозах в течение месяца. Во время курса приема препарата был поставлен ряд этологических тестов в целях выявления влияния действующих веществ препарата на поведение крыс. После окончания курса так же были проведены этологические тесты для выявления аддитивного потенциала препарата. У крыс из опытной и контрольной групп были выявлены существенные различия в ряде проведенных этологических тестов, что говорит о влиянии препарата на социально-исследовательское поведение. По окончании курса приема препарата у крыс опытной группы не наблюдалось формирование «синдрома отмены». Анксиолитический препарат «Атаракс» оказывает успокаивающее действие, возможно использование препарата в отношении животных с повышенной тревожностью в целях снятия у них психоэмоционального напряжения. Тем не менее, при применении препарата необходимо точно рассчитывать дозировку во избежание возможного токсического действия и формирования привыкания.

Ключевые слова: препарат; анксиолитическое действие; аддитивность; крысы; этология.

Для цитирования: Душенина О.А., Карпенко Л.Ю., Есенева Я.К. Исследование влияния анксиолитических препаратов на поведение крыс и выявление формирования синдрома отмены // Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии. 2025. №2. с 84-88. <https://doi.org/10.52419/issn2782-6252.2025.2.84>

STUDY OF THE EFFECT OF ANXIOLYTIC DRUGS ON THE BEHAVIOR OF RATS AND DETECTION OF WITHDRAWAL SYNDROME FORMATION

Olga Al. Dushenina^{1✉}, Larisa Yu. Karpenko², Yasmin K. Eseneeva³

^{1,2,3} Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Russian Federation

¹ Cand. of Biological Sciences, Docent, olgranchenkova@yandex.ru, orcid.org/0000-0003-3835-2696

² Dr. of Biological Sciences, Prof., l.u.karpenko@mail.ru, orcid.org/0000-0003-3005-0968

³ Student

ABSTRACT

In modern veterinary medicine, drugs with psychotropic effects are increasingly used to correct behaviour and minimize negative effects of stress factors. The aim of the study was to investigate the effect of drugs with anxiolytic activity on the behaviour of rats and to identify the addictive potential of the drug. The experiment was conducted on male white laboratory rats of Wistar line weighing 350-450 grams. Atarax was used as an anxiolytic drug. The rats were given the drug in appropriate doses for a month. During the course of the drug administration a number of ethological tests were performed in order to reveal the effect of the active substances of the drug on the behaviour of rats. After the end of the course, ethological tests were also performed to reveal the addictive potential of the drug. The rats from the experimental and control groups showed significant differences in a number of ethological tests, which indicates the effect of the drug on the social-research behaviour of rats. At the end of the course of the drug administration in the rats of the experimental group the formation of «withdrawal syndrome» wasn't observed. Anxiolytic drug «Atarax» has a calming effect, it is possible to use the drug in animals with increased anxiety in order to relieve their psychoemotional tension. Nevertheless, when using the drug it is necessary to accurately calculate the dosage to avoid possible toxic effect and formation of addiction.

Key words: drug; anxiolytic action; addictiveness; rat; ethology.

For citation: Dushenina O.A., Karpenko L.Yu., Eseneeva Ya.K. Study of the influence of anxiolytic drugs on the behavior of rats and identification of the formation of withdrawal syndrome. Legal regulation in

ВВЕДЕНИЕ

Использование препаратов, обладающих успокаивающим действием все больше распространяется в современной ветеринарной практике. Анксиолитики (транквилизаторы) применяются как противосудорожные и седативные препараты, миорелаксанты. [1,2]

Использование анксиолитиков набирает обороты в связи с тем, что число факторов вызывающих у животных стресс, возросло. Так, у домашних животных частой проблемой является стресс в условиях ограничения физиологических потребностей животного (например, в условиях квартиры животные могут испытывать стресс вследствие недостатка пространства), транспортный стресс, сельскохозяйственные животные тоже подвержены стрессу в условиях промышленного производства (перегон животных из одного помещения в другое, транспортировка, скученность, промышленные шумы) [5,6]. Стресс как у животных, так и у человека часто не ограничивается лишь поведенческими реакциями, стресс оказывает непосредственное влияние на функциональное состояние организма. Снижается резистентность организма, повышается подверженность действию патогенных факторов, обостряются имеющиеся хронические заболевания, у сельскохозяйственных животных, находящихся в стрессе снижается продуктивность. Стресс - неспецифическая реакция организма, возникающая под влиянием стрессоров, а также сопровождается перестройкой защитных систем. Стресс вызывает ответную реакцию, что приводит к включению адаптационных механизмов. Но длительный стресс приводит к истощению организма, что вызывает снижение функции защитных систем организма. [4]

Животным, которые страдают расстройствами, вызванными действием стресса, могут назначать препараты обладающие седативным и анксиолитическим эффектом.

Анксиолитическая терапия в данном случае может значительно улучшить качество жизни животных, способствует облегчению их адаптации к стресс-факторам. Но несмотря на благоприятный эффект, который оказывают анксиолитики на организм, многие из них могут вызывать привыкание, что может усугубить состояние животного после окончания терапии. Поэтому к применению препаратов, обладающих психотропным действием, в ветеринарной практике относятся с осторожностью, применяя их в особых случаях в минимальных дозах, в связи с побочными эффектами и возможным аддитивным действием. [3]

Целью работы являлось этологическое исследование действия препарата «Атаракс» (гидроксизин) на поведение и на двигательную-исследовательскую деятельность лабораторных крыс линии Wistar.

На основании поставленной цели были сформированы следующие задачи:

Оценить влияние анксиолитических препаратов на исследовательское поведение крыс в тесте «открытое поле» и «крестообразный лабиринт».

Определить аддитивный потенциал препарата проводя этологические тесты в «открытом поле» и «приподнятом крестообразном лабиринте» после окончания курса приема препарата «Атаракс».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на белых лабораторных крысах самцах линии Wistar возрастом 5 месяцев, весом 350-450 г.

Для исследования были сформированы две группы животных (опытная и контрольная) по 3 особи в каждой группе. Животные на всем протяжении исследования находились в одинаковых условиях содержания и кормления. Экспериментальная группа в течении одного месяца перорально (по 0,03 мл) получала анксиолитический препарат (в составе активное вещество гидроксизин гидрохлорид) «Атаракс» однократно в сутки, а контрольная параллельно на протяжении такого же времени по 0,03 мл перорально воду.

Наблюдение за животными велось в течение одного месяца и 7 дней, что включало в себя курс приема препарата и наблюдение за формированием синдрома отмены после окончания приема препарата. Животные обеих групп на протяжении эксперимента являлись клинически здоровыми. Движения животных не были скованные, координация в норме. Тонус мускулатуры умеренный, кости конечностей не искривлены, суставы не увеличенные и подвижные. Постановка конечностей правильная. Положение губ, головы и шеи естественное. Нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, мочевыделительной систем не было отмечено.

Для изучения поведенческих реакций крыс были использованы методики «открытого поля» и «приподнятого крестообразного лабиринта».

Тесты были проведены на 7 и 8 дни дачи препарата в закрытом помещении при инфракрасном излучении. Каждую крысу индивидуально помещали в площадку «открытого поля», которая представляла собой квадратную установку площадью 1 м², разделенную на 16 квадратов, ограниченную непрозрачными бортами высотой 20 см. В каждом квадрате площадки имелось по 1 отверстию (итого 16 отверстий), которые являлись имитацией норки.

Крыс помещали в центр площадки и регистрировали поведение каждого животного в течение 3 минут. В процессе проведения опыта регистрировали: число пересеченных квадратов (4 лапами), горизонтальную двигательную активность (ГДА) - число пересеченных квадратов по центру и по периферии, вертикальную двигательную активность (ВДА) - число вертикальных стоек свободных и с опорой на стенку, число заглядываний в отверстия (норки), число актов дефекации и мочеиспускания, аутогруминг, число контактов с объектом внутри площадки. Тестирование по методике «открытого поля» позволило проследить влияние активного вещества препарата на поведение животного, двигательную активность и на двигательную

Таблица 1. Локомоторная активность белых лабораторных крыс линии Wistar в тестах «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт».

Table 1. Locomotor activity of white laboratory Wistar rats in the open field and elevated plus maze tests.

Показатель	Контрольная группа	Опытная группа
Оrientировочно-исследовательская активность		
Дефекация	1,33±0,44	-
Мочеиспускание	0,33±0,44	-
Груминг короткий	1,67±1,11	1,33±0,44
Груминг длительный	-	1,67±0,44
ГДА, общее кол-во посещений квадратов	25,00±1,87	17,33±4,44
ГДА, кол-во центральных посещений	1,67±1,08	6,00±4,67
ГДА, кол-во периферических посещений	24,00±2	11,33±1,08*
ВДА, стойки пристеночные и свободные	11,00±1,33	8,33±2,89
Заглядывание в норку	6,00±2,12	5,00±2
Число приближений к объекту	2,00±0,67	3,67±0,89
Число обнюхиваний при первом сеансе	1,00±0,67	2,33±0,89
Число обнюхиваний при втором сеансе	1,33±0,44	3,67±1,78
Число обнюхиваний при третьем сеансе	1,67±0,89	3,33±1,11
Эмоционально-двигательное поведение		
Количество посещений светлого рукава	2,33±1,11	3,00±0,67
Количество посещений темного рукава	2,67±0,41	1,67±0,82
Длительность пребывания в светлом рукаве, сек	125,33±7,11	165±6,00**
Длительность пребывания в темном рукаве, сек	54,67±7,78	10,67±8,22**
Свешивания с лабиринта	3,00±0,71	5,67±1,08
Число контактов с объектом в первом сеансе	2,67±1,11	4,33±1,78
Число контактов с объектом во втором сеансе	2,33±0,89	5,00±1,33
Индекс распознавания новых объектов	2,50±0,24	4,33±1,89

Примечание: * Различия показателей по сравнению с контрольной группой статистически значимы (P<0,01); ** Различия показателей по сравнению с контрольной группой статистически значимы (P<0,02)

исследовательскую деятельность.

Согласно методике «приподнятого крестообразного лабиринта» животное помещали на центральную площадку, от которой под прямым углом расходились 4 рукава (2 светлых и 2 темных рукава). Данный метод основан на предпочтении крыс находиться в темных рукавах, что являлось имитацией безопасного закрытого пространства (нора). Продолжительность теста 3 минуты, крысу сажали в центр площадки и регистрировали продолжительность нахождения в открытых, закрытых рукавах и на центральной площадке, вертикальную двигательную активность (вертикальные стойки), число актов дефекации и мочеиспускания, число свешиваний с открытых рукавов и число контактов с объектами в рукавах.

Статистическую обработку экспериментальных данных осуществляли нахождением средних арифметических значений и их стандартных ошибок, используя пакет программ Microsoft Office Excel 2018. Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, различия считали статистически достоверными при P < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние исследуемого препарата на поведение крыс представлено в таблице 1.

При обработке данных полученных в тесте «открытое поле» были выявлены различия в показателях поведенческих реакций. Показатели вегетативной деятельности, отражающие уровень эмоциональности (дефекация, мочеиспускание) у крыс опытной группы отсутствовали, в отличие от крыс контрольной группы. Значения двигательной активности в опытной группе ниже чем

в контрольной группе, при этом, число перемещений в квадратах по центру на порядок выше в опытной группе. Подобный результат может говорить как о противотревожном действии данного препарата (число пересечений в квадратах по центру увеличилось, животные не опасаются открытого пространства), так и о миорелаксирующем эффекте (снижение общей двигательной активности). Количество обнюхиваний отверстий и контактов с объектом отражает исследовательское поведение крыс. Аутогруминг разделяется на 2 категории: длинный и короткий. Длительный аутогруминг у крыс опытной группы, сопровождающийся повышением исследовательской активности свидетельствует о снижении тревожности животного. В контрольной группе короткому грумингу сопутствует снижение исследовательской активности, что свидетельствует о повышенном беспокойстве животного. Так же в опытной группе наблюдается повышенное внимание и исследовательская активность, о чем говорит большее число обнюхиваний объектов.

Результаты теста «приподнятого крестообразного лабиринта» свидетельствуют о повышенном уровне тревоги и страха у животных контрольной группы. У крыс опытной группы чаще фиксировалось посещение светлых рукавов, а также большая длительность нахождения в открытой зоне. Крысы контрольной группы предпочитали темные рукава, что говорит о большем стремлении находиться в предполагаемой «безопасной» зоне. Исследовательская деятельность крыс характеризовалась следующими параметрами: число контактов с объектами, число свешиваний с

Таблица 2. Сравнение локомоторной активности крыс во время и после окончания курса приема препарата. Тест «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт».

Table 2. Comparison of rat locomotor activity during and after the course of drug administration. Open field and elevated plus maze tests.

Показатель	Контрольная группа	Во время приема препарата	После окончания приема препарата
Ориентировочно-исследовательская активность			
Дефекация	2,00±0,67	-	3±1,33
Мочеиспускание	1,33±0,44	-	1,00±0,67
Груминг короткий	2,00±0,67	1,33±0,44	1,67±0,44
Груминг длительный	0,67±0,44	1,67±0,44	1,33±1,11
ГДА, общее количество посещений квадратов	13,00±2,67	17,33±4,44	15,67±3,78
ГДА, кол-во центровых посещений	2,33±0,89	6,00±4,67	2,33±1,11
ГДА, кол-во посещенных квадратов по периферии	10,67±3,56	11,33±1,08	13,33±4,44
ВДА, стойки пристеночные и свободные	3,67±1,11	8,33±2,89	5,00±0,67
Заглядывание в норку	4,00±0,67	5,00±2,00	1,33±0,44*
Число приближений к объекту	1,67±0,44	3,67±0,89	1,00±0,67
Число обнюхиваний при первом сеансе	1,00±0,67	2,33±0,89	0,67±0,44
Число обнюхиваний при втором сеансе	2,00±1,33	3,67±1,78	2,33±1,11
Число обнюхиваний при третьем сеансе	1,67±0,89	3,33±0,89	2,33±0,44
Эмоционально-двигательное поведение			
Количество посещений светлого рукава	1,67±0,89	3,00±0,67	2,67±1,11
Количество посещений темного рукава	2,33±0,44	1,67±0,82	2,00±1,33
Длительность пребывания в светлом рукаве, сек	52,00±16,67	165±6,00**	76,67±12,44
Длительность пребывания в темном рукаве, сек	128,00±17,33	10,67±8,22**	103,33±13,11
Свешивания с лабиринта	1,67±1,56	5,67±1,08	4,00±2,00
Число контактов с объектом в первом сеансе	2,33±1,11	4,33±1,78	1,00±0,67
Число контактов с объектом во втором сеансе	3,00±0,67	5,00±1,33	3,33±1,11
Индекс распознавания новых объектов	1,17±0,23	1,83±0,23	1,00±0,47

Примечание: * Различия показателей по сравнению с контрольной группой статистически значимы ($P<0,05$); ** Различия показателей по сравнению с контрольной группой статистически значимы ($P<0,01$)

лабиринта, значения которых были выше у крыс опытной группы.

Дальнейшая оценка свойств препарата проводилась на 5 день после окончания введения крысам препарата. Для этой цели были использованы те же методы: «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт». Результаты исследования представлены в таблице 2.

По результатам теста «открытое поле» можно выявить незначительные отклонения показателей, характеризующиеся в основном некоторым эмоциональным возбуждением и угнетением общей активности у животных опытной группы после окончания приема препарата.

Сравнение результатов теста «приподнятый крестообразный лабиринт» свидетельствует об отсутствии у крыс после окончания курса приема препаратов «синдрома отмены». Показатели длительности пребывания крыс в темных и светлых рукавах незначительно отличаются от показателей крыс контрольной группы. Значения показателей исследовательской активности крыс опытной группы после окончания приема препарата (свешивания с лабиринта) близки к значениям данных показателей у крыс опытной группы во время приема препарата. Исследовательская деятельность у животных после окончания приема препарата была близка к показателям контрольной

группы. Из чего следует, что аддиктивный потенциал препарата крайне мал и значительного влияния на психическую и моторную активность животного по окончании его приема не наблюдается.

Различия показателей поведенческих реакций крыс во время курса приема крысами препарата достаточно весомы, что свидетельствует о достаточно выраженном анксиолитическом действии препарата. При этом у крыс не наблюдалось патологических реакций на препарат (нарушение координации, дезориентация, судороги, сонливость, сохраняющаяся на протяжении нескольких суток и т.д.)

Анализ данных, полученных в ходе тестов, проведенных после курса приема препарата, выявил, что статистически значимых расхождений между результатами в опытной и контрольной группах крыс не наблюдалось, что свидетельствует об отсутствии аддиктивного действия препарата на крыс.

Соответственно, можно сделать вывод, что анксиолитический препарат «Атаракс» не обладает высоким аддиктивным потенциалом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследуемый анксиолитический препарат «Атаракс», в основе действующее вещество гидроксизин, оказывает седативный эффект, при этом не способствуя формированию «синдрома отмены».

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Брагин А.В. Клинический случай применения трициклического антидепрессанта амитриптилина в ожидании кошки с межвидовой агрессией по отношению к человеку // Российский ветеринарный журнал. 2019. №1. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskyy-sluchay>

-primeneniya-tritsiklicheskogo-antidepressanta-amitriptilina-v-lechenii-koshki-s-mezhvidovoy-agressiey-po (дата обращения 15.06.2025)

2. Душенина О.А., Карпенко Л.Ю., Скопичев В.Г. Дистантное действие ацетилхолина и его токсические проявления. Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии. 2018. №4. с. 259-262.
3. Карамян А.С. Экспериментальная активность анксиолитического действия Седатина в лекарственной форме трансбуккальной пленки / А. С. Карамян, С. В. Шабунин, Ю. А. Ватников // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. 2019. № 4. С. 103-107. DOI 10.17238/issn2072-6023.2019.4.103
4. Полиданов М.А. Реактивность и стресс: гемостатическая реактивность организма при стрессе. Исследование влияния стресса на гемокоагуляцию / М.А. Полиданов, А.А. Скороход, Н.Е. Бабиченко // Modern Science. 2020. № 3-1. С. 308-312.
5. Хасина Э. И., Моисеенко Л. И. Транспортный стресс и его коррекция анксиолитиками // Сельскохозяйственные науки и агропромышленный комплекс на рубеже веков. 2014. №7. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/transportnyy-stress-i-ego-korreksiya-anksiolitikami> (дата обращения 15.06.2025)
6. Шамонина А.И. Влияние стресса при переводе коров на их продуктивные и воспроизводительные способности // Зоотехническая наука Беларуси. 2021. 56(2). с. 268-275.

REFERENCES

1. Bragin A.V. Clinical case of using the tricyclic antidepressant amitriptyline in anticipation of a cat with interspecies aggression towards humans // Russian Veterinary Journal. 2019;1. [Electronic resource]. (in Russ) Access mode: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinichesky-sluchay-primeneniya-tritsiklicheskogo-antidepressanta-amitriptilina-v-lechenii-koshki-s-mezhvidovoy-agressiey-po> (date of access 06/15/2025)
2. Dushenina O.A., Karpenko L.Yu., Stopichev V.G. Distant action of acetylcholine and its toxic manifestations. Legal regulation in veterinary medicine. 2018;(4):259-262. (in Russ)
3. Karamyan A.S., Shabunin S.V., Vatnikov Y.A. Experimental activity of anxiolytic action of Sedatin in the pharmaceutical form of transbuccal film. Normative-legal regulation in veterinary medicine. 2019;4: 103-107. (in Russ) DOI 10.17238/issn2072-6023.2019.4.103
4. Polidanov M.A., Skorokhod A.A., Babichenko N.E. Reactivity and stress: haemostatic reactivity of the organism under stress. Study of the effect of stress on haemocoagulation. Modern Science. - 2020;3-1: 308-312. (in Russ)
5. Hasina E.I., Moiseenko L.I. Transport stress and its correction with anxiolytics. Agricultural Sciences and Agroindustrial Complex at the turn of the century. 2014;7. [Electronic resource]. (in Russ) Access mode: <https://cyberleninka.ru/article/n/transportnyy-stress-i-ego-korreksiya-anksiolitikami> (date of access 06/15/2025)
6. Shamonina A.I. Influence of stress at transfer of cows on their productive and reproductive abilities. Zoo-technical science of Belarus. 2021;56(2): 268-275. (in Russ)

Поступила в редакцию / Received: 20.05.2025

Поступила после рецензирования / Revised: 26.05.2025

Принята к публикации / Accepted: 26.06.2025