

## Влияние гепарина и этанола на ориентировочно-исследовательское поведение крыс в тесте «Открытое поле»

Хомутов А.Е.<sup>1</sup>, Лизунова А.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

## Effect of heparin and ethanol on orientation exploratory behavior of rats in the Open field test

Khomutov A.E.<sup>1</sup>, Lizunova A.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod

<sup>2</sup>Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov

### АННОТАЦИЯ

Цель исследования — оценка влияния гепарина и этанола на ориентировочно-исследовательское поведение крыс в тесте «Открытое поле». Экспериментальным животным (крысы-самцы массой 200 ± 10 г) внутривентриально вводили высокомолекулярный гепарин и спирт этиловый и затем помещали в установку для тестирования поведенческих реакций. Установлено, что этанол (5 г/кг) при внутривентриальном введении снижает показатели ориентировочно-исследовательского поведения, которые не восстанавливаются через 24 ч. Гепарин при сочетанной инъекции с этанолом разнонаправленно влияет на вертикальную и горизонтальную активность крыс, однако через 24 часа от момента введения наблюдается восстановление поведенческих реакций. Предполагается, что гепарин вступает во взаимодействие с этанолом с образованием комплекса и частичной блокадой токсического действия этанола.

**Ключевые слова:** этанол, гепарин, открытое поле (тест), локомоция, вертикальные стойки.

### ABSTRACT

The aim of the study is to assess the effect of heparin and ethanol on the orientation and exploratory behavior (locomotion) of rats in the Open field test. Experimental animals (male rats weighing 200 ± 10 g) were intraperitoneally injected with high molecular heparin and ethyl alcohol and then placed in a behavioral response testing set. It was found that ethanol (5 g/kg) in intraperitoneal administration reduces the parameters of orientation exploratory behavior which does not recover after 24 hours. Heparin in combined injection with ethanol affects the vertical and horizontal activity of rats in different directions, but a recovery of behavioral responses is observed after 24 hours from the moment of administration. Heparin is believed to interact with ethanol to form a complex and partially block the ethanol toxic effect.

**Keywords:** ethanol, heparin, Open field test, locomotion, upright postures.

### ВВЕДЕНИЕ

Введение алкоголя в зависимости от его дозы вызывает стрессовые, неспецифические реакции организма. На нейрохимическом уровне этанол избирательно воздействует на функ-

### INTRODUCTION

The administration of alcohol depending on its dose causes stressful, non-specific body reactions. At neurochemical level, ethanol selectively affects the function of catecholaminergic, cholinergic

Поступила 21.01.2020  
Принята 17.02.2020

\*Автор, ответственный за переписку  
Лизунова Алла Сергеевна: ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9.  
E-mail: lizunova-alla@mail.ru

Received 21.01.2020  
Accepted 17.02.2020

\*Corresponding author  
Lizunova Alla Sergeyevna: Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, 9, Vysokovoltynaya str., Ryazan, 390026, Russia.  
E-mail: lizunova-alla@mail.ru

цию катехоламинергических, холинергических, ГАМК-ергических и пептидергических нейронных систем [1]. Этанол может затрагивать эти системы непосредственно и/или влиять на взаимодействия между ними, что и обуславливает те или иные эффекты этанола [2–4].

Выявление взаимосвязей между гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) и этанолом и интерес к системе ГАМК при алкогольной интоксикации связаны с ее ролью как медиатора торможения в ЦНС [5]. По вызываемым эффектам (седативный, гипнотический, миорелаксирующий) этанол подобен транквилизаторам [6]. Он потенцирует действие ГАМК-агонистов, бензодиазепинов, барбитуратов. Очевидно, что острое воздействие этанола усиливает ГАМК-ергическую трансмиссию, повышает сродство бензодиазепиновых рецепторов к  $^3\text{H}$ -диазепаму [7].

Через 1 ч после внутрибрюшинного введения этанола в дозе 4.3 г/кг наблюдалось увеличение ГАМК на 34–38 % в ткани мозга крыс. У мышей, заснувших после инъекции этанола, содержание ГАМК было выше на 35 % по сравнению с содержанием в мозге проснувшихся мышей. После однократного введения этанола (4 г/кг внутрибрюшинно) содержание ГАМК увеличивалось на 10–30 % в коре больших полушарий, подбугровой области и продолговатом мозге мышей. У мышей с разной продолжительностью этанолового сна наблюдается различие в содержании ГАМК в мозге [5].

Ранее нами было показано, что предварительное введение гепарина или сочетанное введение гепарина и этанола сопровождается снижением продолжительности сна, вызванного этанолом. Обратная картина наблюдается при блокаде эндогенного гепарина протамин сульфатом. В этом случае продолжительность этанолового сна увеличивается в 1.5–2 раза [8]. Однако исследования влияния гепарина и этанола на поведенческие реакции крыс в тесте «Открытое поле» имеют фрагментарный характер, в связи с чем и были выполнены данные эксперименты.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние гепарина и этанола на ориентировочно-исследовательское поведение крыс в тесте «Открытое поле» в зависимости от последовательности введений и времени, прошедшего с момента введения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования были использованы 60 половозрелых беспородных крыс-самцов массой  $200 \pm 10$  г, содержащихся на общем рационе ви-

гичес, GABAergic, and peptidergic neural systems [1]. Ethanol can affect these systems directly and/or influence interactions between them, which causes certain effects of ethanol [2–4].

The identification of relationships between gamma-aminobutyric acid (GABA) and ethanol, and interest in GABA system in alcoholic intoxication are related to its role as an inhibitory mediator in the central nervous system (CNS) [5]. According to the induced effects such as sedative, hypnotic, and myorelaxing, ethanol is similar to tranquilizers [6]. It potentiates the action of GABAergic agonists, benzodiazepines, barbiturates. It is apparent that the acute effect of ethanol enhances the GABAergic transmission, increases the affinity of benzodiazepine receptors for  $^3\text{H}$ -diazepam [7].

In 1 hour after intraperitoneal administration of ethanol in dose of 4.3 g/kg the 34–38% increase in GABA was observed in rats' brain tissue. In mice fallen asleep after ethanol injection, the GABA content was 35% higher comparing to the content in the brain of awakened mice. After single intraperitoneal injection of ethanol (4 g/kg), the GABA content increased by 10–30% in the cerebral cortex, hypothalamus and medulla oblongata of mice. There is a difference in the GABA content in the brain of mice with different duration of ethanol sleep [5].

We have previously shown that heparin pre-administration or combined administration of heparin and ethanol is accompanied by a reduction in the duration of sleep caused by ethanol. The reverse picture is observed when endogenous heparin is blocked by protamine sulfate. In this case, the duration of ethanol sleep increases by 1.5–2 times [8]. However, studies of heparin and ethanol effects on rat behavioral responses in the Open field test are fragmented, and therefore these experiments were performed.

## AIM OF THE RESEARCH

To evaluate the effect of heparin and ethanol on rats' orientation exploratory behavior in the Open field test depending on the sequence of administration and the time elapsed since injection.

## MATERIALS AND METHODS

60 sexually mature outbred male rats weighing  $200 \pm 10$  kept on general vivarium diet were used for the study. The studies were carried out in accordance with the rules of work and use of experimental animals (Appendix to the the Ministry of Health of the USSR Order No. 775 from 12.08.1977),

вария. Исследования осуществляли в соответствии с правилами проведения работ и использования экспериментальных животных (Приложение к Приказу МЗ СССР № 775 от 12.08.1977), «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18.03.1986 и ФЗ РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997.

В качестве исследуемых веществ использовались следующие препараты: 1) высокомолекулярный гепарин производства Московского эндокринного завода, содержащий в 1 мл раствора 5000 МЕ (1 МЕ = 0.0077 мг); 2) спирт этиловый ректификат. Исследуемые вещества разводили физиологическим раствором (физраствором) и вводили внутривентриально в объеме 1 мл в определенной последовательности, предусмотренной условиями опыта. Время между введениями было постоянным и составляло 10 мин.

Установка для тестирования поведенческих реакций крыс представляет собой прямоугольную камеру 100 × 100 см с пластмассовыми стенками высотой 40 см. Пол изготовлен из белого пластика, на нем черной краской нанесена решетка, делящая его на 25 равных квадратов 20 × 20 см. Освещенность площадки во время опыта 200 лк.

Животное помещается в центральный квадрат, и за ним ведется наблюдение. Визуально подсчитывается количество отдельных поведенческих актов, выполненных в течение 5 мин. Запись осуществляется вручную с последующей обработкой на компьютере, каждому поведенческому акту соответствует собственный код: локомоция, вертикальные стойки, опосредованно связанные с ориентировочно-исследовательским поведением [9–11].

Статистическая обработка экспериментальных данных была выполнена с помощью программы «Биостат». Для сравнения нескольких групп использовали критерий Стьюдента для множественных сравнений [12].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Внутрибрюшинное введение этанола в дозе 5 г/кг (тестовая доза) сопровождалось снижением локомоторной активности крыс в течение всего времени наблюдения (1, 6 и 24 ч). Максимальное снижение горизонтальной активности относительно контроля отмечалось через 24 ч после введения этанола и составляло  $11.3 \pm 1.1$  акта/5 мин против  $30.3 \pm 4.3$  акта/5 мин в группе контроля (введение физраствора) (таблица).

“European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes” from 18.03.1986 and the Federal Law of the Russian Federation “On the Protection of Animals against Cruel Treatment” from 01.01.1997.

The following preparations were used as test substances: 1) high molecular heparin produced by the Moscow Endocrine Plant containing 5000 IU in 1 ml of the solution (1 IU = 0.0077 mg); 2) rectified ethyl alcohol. The test substances were diluted in normal saline solution and administered intraperitoneally in the volume of 1 ml in a certain sequence provided by experimental conditions. The time between injections was 10 min constantly.

The rats' behavioral reactions testing set is a rectangular chamber 100 × 100 cm with plastic walls of 40 cm high. The floor is made of white plastic with a black painted grid on it. The grid divides the floor into 25 equal squares 20 × 20 cm. The illumination of the site during experiment is 200 lx.

An animal is placed in the central square and monitored. The number of individual behavioral acts performed during 5 minutes is visually counted. The recording is carried out manually with subsequent processing on a computer. Each behavioral act corresponds to its own code: locomotion, upright postures indirectly related to orientation exploratory behavior [9–11].

Statistical processing of experimental data was carried out using “Biostat” program, Student *t*-test for multiple comparisons was used to compare several groups [12].

## RESULTS AND DISCUSSION

Intraperitoneal administration of ethanol at a dose of 5 g/kg (test dose) was accompanied by decrease in rat locomotor activity throughout the observation time (1, 6 and 24 hours). The maximum decrease in horizontal activity as compared to the control was observed in 24 hours after the injection of ethanol and was  $11.3 \pm 1.1$  act/5 min versus  $30.3 \pm 4.3$  act/5 min in the control group (injection of normal saline) (Table).

Heparin injection at a dose of 500 IU/kg after the previous ethanol injection (test dose) reverses the picture of locomotor activity, increasing the indices of behavioral acts both in relation to the control and in relation to the data obtained with ethanol injection. Administration of preparations according to the scheme “heparin, then ethanol” differs from the previous series as horizontal activ-

Инъекция гепарина в дозе 500 МЕ/кг на фоне действия этанола (тестовая доза) реверсирует картину локомоторной активности, увеличивая показатели поведенческих актов как относительно контроля, так и относительно данных, полученных при инъекции этанола. Введение по схеме «гепарин, затем этанол» отличается от предыдущей серии тем, что через 1 ч после применения гепарина и этанола горизонтальная активность снижается до  $16.7 \pm 1.7$  акта/5 мин (в предыдущей серии  $52.0 \pm 4.8$  акта/5 мин), а к 24 ч восстанавливаются высокие показатели локомоции (см. таблицу).

Введение инкубированной при 37 °C в течение 30 мин *in vitro* смеси гепарина с этанолом в соотношении 1 : 20 вызывает снижение локомоции через 1 час после инъекции, а через 6 и 24 ч — ее увеличение до 46–47 актов/5 мин (см. таблицу).

Согласно гипотезе Я. Буреша и соавт. [10], помещение животного в новое окружение ведет к возникновению исследовательского поведения, которому в то же время препятствуют условия, вызывающие страх. Две антагонистические тенденции характеризуются разной протяженностью во времени. По этой причине, несмотря на уменьшение страха, горизонтальная активность животного к концу первой серии опытов снижается. В наших экспериментах через 24 ч после введения этанола показатели локомоции резко снижаются, а при сочетании действия этанола с гепарином наблюдается достоверное повышение горизонтальной активности, что, видимо, связано со снижением тревожно-фобической реакции и потенцирова-

ity is reduced to  $16.7 \pm 1.7$  act/5 min in 1 hour after heparin and ethanol injections (in the previous series  $52.0 \pm 4.8$  act/5 min), and by 24 hours high indices of locomotion are restored (Table).

Administration of mixture of heparin and ethanol in 1 : 20 ratio incubated at 37°C for 30 min *in vitro* causes a decrease in locomotion in 1 hour after injection, and an increase up to 46–47 acts/5 min in 6 and 24 hours (Table).

According to the hypothesis of J. Buresh et al. [10], placing an animal in a new environment leads to the emergence of exploratory behavior which at the same time is hindered by the conditions causing fear. The two antagonistic tendencies differ in length over time. Therefore, despite reduced fear, the horizontal activity of the animal is reduced by the end of the first series of experiments. In our experiments, 24 hours after the injection of ethanol, the locomotion indices are sharply decreased, and with ethanol and heparin combined action, a significant increase in horizontal activity is observed, which is probably due to a decrease in the anxiety-phobic response and potentiation of the orientation exploratory reflex.

One of the indicators of the exploratory behavior of rats is the evaluation of the number of upright postures within 5 minutes, given that the experimental conditions are similar to those taken into account in the study of horizontal activity. On ethanol intraperitoneal administration at a dose of 5 g/kg, the number of upright postures decreased relative to the control values, and no recovery was observed in 24 hours after its administration (see Fig.).

Локомоция крыс в тесте «Открытое поле» при введении этанола и гепарина (актов/5 мин)  
Rats locomotion in Open field test on ethanol and heparin administration (acts/5 min)

Условия эксперимента Experimental conditions	Время после введения, ч / Time after administration, h		
	1	6	24
Физраствор (контроль) / Normal saline (control)	$34.6 \pm 4.9$	$30.0 \pm 3.8$	$30.3 \pm 4.3$
Гепарин (500 МЕ/кг) / Heparin (500 IU/kg)	$28.6 \pm 3.1^*$	$25.0 \pm 2.2$	$24.5 \pm 3.7$
Этанол (5 г/кг) / Ethanol (5 g/kg)	$31.3 \pm 3.6$	$22.7 \pm 2.3$	$11.3 \pm 1.1^*$
Этанол (5 г/кг), затем гепарин (500 МЕ/кг) Ethanol (5 g/kg), then heparin (500 IU/kg)	$52.0 \pm 4.8^{*☆}$	$47.3 \pm 3.9^{*☆}$	$46.0 \pm 3.8^{*☆}$
Гепарин (500 МЕ/кг), затем этанол (5 г/кг) Heparin (500 IU/kg), then ethanol (5 g/kg)	$16.7 \pm 1.7^{*☆}$	$20.3 \pm 1.6^*$	$41.4 \pm 3.7^{*☆}$
Гепарин + этанол (1 : 20) / Heparin + ethanol (1 : 20)	$26.3 \pm 2.2^*$	$47.5 \pm 3.5^{*☆}$	$46.7 \pm 3.2^{*☆}$

\*Различия между контрольной и экспериментальными группами статистически значимы ( $p \leq 0.05$ ).  
Differences between the control and the experimental groups are statistically significant ( $p \leq 0.05$ ).

☆Различия между группами «Этанол» и «Этанол, затем гепарин», «Гепарин, затем этанол», «Гепарин + этанол» статистически значимы ( $p \leq 0.05$ ).  
Differences between the following groups “Ethanol” and “Ethanol, then Heparin”, “Heparin, then ethanol”, “Heparin + ethanol” are statistically significant ( $p \leq 0.05$ ).

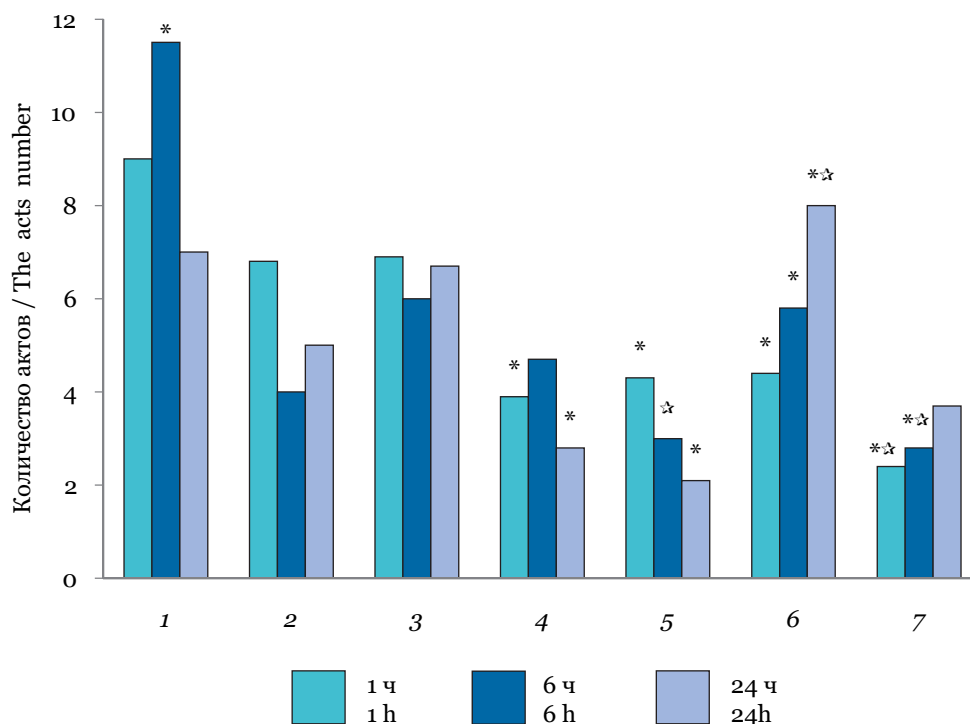
нием ориентировочно-исследовательского реф-  
лекса.

Одним из показателей исследовательского поведения крыс является оценка количества вертикальных стоек в течение 5 мин, причем условия экспериментов аналогичны тем, которые учитывались при исследовании горизонтальной активности. При внутрибрюшинном введении этанола в дозе 5 г/кг количество вертикальных стоек снижается относительно контрольных величин, причем восстановления через 24 ч после введения не наблюдалось (рисунок).

Гепарин и этанол, в зависимости от последовательности введений, разнонаправленно влияют на количество актов вертикальной активности. При инъекции гепарина в дозе 500 МЕ/кг на фоне действия этанола количество вертикальных стоек относительно контроля снижается. При использовании реверсивной последовательности введений, т. е. этанол на фоне гепарина, значительные изменения наблюдаются через 24 ч после инъекции, причем в этот временной промежуток количество вертикальных сто-

Heparin and ethanol, depending on the sequence of administration, have a multidirectional effect on the number of vertical activity acts. When heparin is injected at a dose of 500 IU/kg against the background of ethanol, the number of upright postures in reference to the control decreases. When using a reverse sequence of injections, i.e. ethanol against the background of heparin, significant changes are observed in 24 hours after injection. Notably during this period the number of upright postures reaches  $8.0 \pm 1.2$  act/5 min versus  $5.3 \pm 1.2$  in the control group and  $3.0 \pm 0.3$  act/5 min in the ethanol group administration. When heparin and ethanol are combined as a mixture in 1 : 20, in 1 and 6 hours the number of upright postures is significantly lower in reference to both the control and the ethanol-only groups (see Fig.).

Analyzing the obtained data, it can be concluded that ethanol alters rats' behavioral responses, reducing horizontal and vertical activity, thus partially blocking orientation exploratory reflexes. At the neurochemical level, ethanol is known to se-



Вертикальные стойки (актов/5 мин) крыс в тесте «Открытое поле» при введении этанола и гепарина (1 – интактные крысы; 2 – физраствор (контроль); 3 – гепарин (500 МЕ/кг); 4 – этанол (5.0 г/кг); 5 – этанол, затем гепарин; 6 – гепарин, затем этанол; 7 – гепарин + этанол (1 : 20); \*различия между контрольной и экспериментальными группами статистически значимы ( $p \leq 0.05$ ); ☆различия между группами 4–7 статистически значимы ( $p \leq 0.05$ ))

Rats' upright postures (acts/5 min) in Open field test in ethanol and heparin administration (1 – intact rats; 2 – normal saline (control); 3 – heparin (500 IU/kg); 4 – ethanol (5.0 g/kg); 5 – ethanol, then heparin; 6 – heparin, then ethanol; 7 – heparin + ethanol (1 : 20); \* differences between the control and the experimental groups are statistically significant ( $p \leq 0.05$ ); ☆ differences between groups 4–7 are statistically significant ( $p \leq 0.05$ ))

ек достигает  $8.0 \pm 1.2$  акта/5 мин против  $5.3 \pm 1.2$  в контроле и  $3.0 \pm 0.3$  акта/5 мин — при введении этанола. При сочетанном введении гепарина с этанолом в виде смеси в соотношении 1 : 20 через 1 и 6 ч количество вертикальных стоек достоверно ниже как относительно контроля, так и группы, в которой использовался только этанол (см. рисунок).

Анализируя полученные данные, можно заключить, что этанол изменяет поведенческие реакции крыс, снижая горизонтальную и вертикальную активность, частично блокируя, таким образом, ориентировочно-исследовательские рефлексы. Как известно, на нейрохимическом уровне этанол избирательно воздействует на функцию катехоламинергических, холинергических, ГАМК-ергических и пептидергических нейронных систем. Ранее было показано, что гепарин снижает время наркотического сна, вызванного гамма-оксимасляной кислотой, являющейся функциональным аналогом ГАМК [13]. Очевидно, что острое воздействие этанола усиливает ГАМК-ергическую трансмиссию [5].

Гепарин разнонаправленно действует на реализацию исследовательских рефлексов экспериментальных животных в зависимости от последовательности его введений и времени, прошедшего с момента введения. Так, если при введении этанола восстановления исследуемых показателей в течение 24 часов от момента инъекции не наблюдается, то при сочетанном применении этанола и гепарина в разных вариациях в большинстве случаев регистрируется полное восстановление, а часто и увеличение горизонтальной и вертикальной активности относительно контрольных величин. Одним из возможных механизмов антидотного действия гепарина является его известная способность образовывать комплексные соединения с большим количеством химических соединений различной структуры.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований выявлено, что в присутствии гепарина локомоторная активность крыс снижается в значительно меньшей степени, чем при введении только этанола. Ориентировочно-исследовательское поведение животных (вертикальные стойки) при предварительном введении гепарина изменяют-

lectively affect the function of catecholaminergic, cholinergic, GABAergic, and peptidergic neural systems. It has been previously shown that heparin reduces the time of drug induced sleep caused by gamma-oxibutyric acid, which is a functional analogue of GABA [13]. It is apparent that the acute effect of ethanol enhances the GABAergic transmission [5].

Heparin has a multidirectional effect on the implementation of the exploratory reflexes of experimental animals depending on the sequence of its administration and the time from dosing. So, when ethanol is administered, no recovery of the test values is observed within 24 hours from the moment of injection; then with the combined use of ethanol and heparin in different variations in majority of cases the complete recovery, and often an increase in horizontal and vertical activity in reference to the control values is registered. One possible mechanism of antidote action of heparin is its known ability to form complex compounds with a large number of chemicals of different structure.

## CONCLUSION

As a result of the conducted studies, it was found that in the presence of heparin, rats' locomotor activity decreases to a much lesser extent than when ethanol alone is administered. The orientation exploratory behavior of animals (upright postures) in case of preliminary administration of heparin is changed in similar way. The authors believe that this effect is connected with the interaction of heparin with ethanol, and formation of the complex compound in which ethanol activity is significantly reduced.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

ся аналогичным способом. Авторы считают, что этот эффект связан с взаимодействием гепарина с этанолом с образованием комплексного соединения, при котором активность этанола в значительной степени снижается.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Koob G.F., Roberts A.J., Schulteis G. et al. Neurocircuitry targets in ethanol reward and dependence // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1998. Vol. 22 (1). P. 3–9.

## REFERENCES

1. Koob G.F., Roberts A.J., Schulteis G. et al. (1998). Neurocircuitry targets in ethanol reward and dependence. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 22 (1), 3–9.

2. Яковлева Л.М., Любовцева Л.А. Динамика содержания нейромедиаторов в структурах тощей кишки при хронической алкогольной интоксикации // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. 2013. Т. 155, № 1. С. 36–39.
3. Ekman A.C., Vakkuri O., Vuolteenaho O., Leppäluoto J. Delayed pro-opiomelanocortin activation after ethanol intake in man // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1994. Vol. 18 (5). P. 1226–1229.
4. Henn C., Löffelholz K., Klein J. Stimulatory and inhibitory effects of ethanol on hippocampal acetylcholine release // *Naunyn-Schmidtsberg's Arch. Pharmacol.* 1998. Vol. 357 (6). P. 640–647.
5. Paille F., Gillet C., Pirollet P. Physiopathology of acute alcoholic intoxication and alcoholic withdrawal // *Rev. Prat.* 1993. Vol. 43 (16). P. 2035–2041.
6. June H.L., Cason C.R., Cheatham G. et al. GABAA-benzodiazepine receptors in the striatum are involved in the sedation produced by a moderate, but not an intoxicating ethanol dose in outbred Wistar rats // *Brain Res.* 1998. Vol. 794 (1). P. 103–118.
7. Шушпанова Т.В. Свойства бензодиазепиновых рецепторов коры головного мозга крыс с разной степенью предпочтения к этанолу // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1989. Т. 89, Вып. 2. С. 122–124.
8. Пурсанов К.А., Хомутов А.Е., Бутылин А.Г., Слободянюк В.С. Влияние гепарина, протамина сульфата, этанола и их сочетанного применения на показатели сна экспериментальных животных // Мед. альманах. 2009. № 3 (8). С. 136–137.
9. Анисимова Н.А., Манвелян Э.А., Батурин В.А. Влияние адrenaлэктомии на поведение самцов и самок крыс в тесте «Открытое поле» на протяжении суточного цикла // Физиологические проблемы адаптации: сб. научных статей. Ставрополь, 2013. С. 6–9.
10. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / пер. с англ. Е.Н. Живописцевой. М.: Высш. школа, 1991. 399 с.
11. Судаков С.К., Назарова Г.А., Алексеева Е.В., Башкатова В.Г. Определение уровня тревожности у крыс: расхождение результатов в тестах «открытое поле», «крестообразный приподнятый лабиринт» и тесте Фогеля // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. 2013. Т. 155, № 3. С. 268–270.
12. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. М.: Практика, 1999. 459 с.
13. Хомутов А.Е., Пахомова М.Е. Торможение гепарином наркотического сна, вызванного ГОМК // Арх. клин. и эксперимент. медицины. 2001. Т. 10, № 2. С. 230–231.
2. Yakovleva L.M., Lubovtseva L.A. (2013). Dynamics of neurotransmitters in the structures of the rat jejunum during chronic alcohol intoxication. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 155 (1), 36–39.
3. Ekman A.C., Vakkuri O., Vuolteenaho O., Leppäluoto J. (1994). Delayed pro-opiomelanocortin activation after ethanol intake in man. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 18 (5), 1226–1229.
4. Henn C., Löffelholz K., Klein J. (1998). Stimulatory and inhibitory effects of ethanol on hippocampal acetylcholine release. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 357 (6), 640–647.
5. Paille F., Gillet C., Pirollet P. (1993). Physiopathology of acute alcoholic intoxication and alcoholic withdrawal. *Rev. Prat.*, 43 (16), 2035–2041.
6. June H.L., Cason C.R., Cheatham G. et al. (1998). GABAA-benzodiazepine receptors in the striatum are involved in the sedation produced by a moderate, but not an intoxicating ethanol dose in outbred Wistar rats. *Brain Res.*, 794 (1), 103–118.
7. Shushpanova T.V. (1989). Properties of benzodiazepine receptors of cerebral cortex of rats with different degrees of preference for ethanol. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 89 (2), 122–124. In Russ.
8. Pursanov K.A., Khomutov A.E., Butylin A.G., Slobodyanuk V.S. (2009). Impact of heparin, protamine sulfate, ethanol and their combined application on sleep parameters of experimental animals. *Medical Almanac*, 3 (8), 136–137. In Russ.
9. Anisimova N.A., Manvelyan E.A., Baturin V.A. (2013). The effect of adrenalectomy on the behavior of male and female rats in the Open field test during the daily cycle (pp. 6–9). In *Physiological Problems of Adaptation: Collected Scientific Articles*, Stavropol. In Russ.
10. Bureš J., Burešová O., Houston J.P. (1991). *Techniques and Basic Experiments for the Study of Brain and Behavior* (E.N. Zhivopistseva, Trans.). Moscow: Vysshaya Shkola Publishers, 399 p. In Russ.
11. Sudakov S.K., Nazarova G.A., Alekseeva E.V., Bashkatova V.G. (2013). Estimation of the level of anxiety in rats: differences in results of open-field test, elevated plus-maze test, and Vogel's conflict test. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 155 (3), 268–270.
12. Glantz S. (1999). *Medical and Biological Statistics*. Moscow: Praktika, 459 p. In Russ.
13. Khomutov A.E., Pakhomova M.E. (2001). Inhibition of heparin drug sleep caused by GHB. *Archive of Clinical and Experimental Medicine*, 10 (2), 230–231. In Russ.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Хомутов Александр Евгеньевич** — д-р биол. наук, профессор кафедры физиологии и анатомии Института биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского».

**Лизунова Алла Сергеевна** — канд. биол. наук, доцент кафедры фармакогнозии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

## ABOUT THE AUTHORS

**Khomutov Aleksandr Evgeniyevich** — Dr. Sci. (Biol.), Professor, Department of Physiology and Anatomy, Institute of Biology and Biomedical Medicine, Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod.

**Lizunova Alla Sergeevna** — Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Pharmacognosy Department, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov.

**Образец цитирования:** Хомутов А.Е., Лизунова А.С. Влияние гепарина и этанола на ориентировочно-исследовательское поведение крыс в тесте «Открытое поле» // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020. № 2. С. 42–49.

**Citation example:** Khomutov A.E., Lizunova A.S. (2020). Effect of heparin and ethanol on orientation exploratory behavior of rats in the Open field test. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 42–49.

