

УДК 615.22:599.323.4

Анализ фармакотоксикологического действия этацизина и димефосфона при хроническом стрессе**В.П. Балашов., П.П. Кругляков, Е.Н. Шувалова**

Мордовский государственный университет, г. Саранск, Россия

В работе исследовали влияние этацизина и димефосфона на смертность белых мышей и динамику поведенческих реакций в условиях хронического гиподинамического стресса. Показано токсическое влияние этацизина: увеличение смертности животных и негативное влияние на поведенческие реакции. Димефосфон не оказывал влияния на летальность и проявлял стресспротекторное

Исследование патогенетических закономерностей стрессорного повреждения организма и разработка принципов его коррекции составляет важное направление современной медицины и биологии. Одной из задач этого направления является исследование побочных эффектов лекарственных средств в условиях стресса. Ее актуальность оформилась в связи с результатами ранее проведенных работ [1, 8], продемонстрировавших принципиальную возможность моделирования итогов длительной антиаритмической терапии у кардиологических больных [10]. В связи с этим целью настоящего исследования явилось оценка фармакотоксикологических свойств этацизина и димефосфона в условиях хронического стресса по тестам летальности животных и их поведения в «открытом поле».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Работа выполнена на 115 нелинейных белых мышах обоего пола массой 19-26 г. Животные были распределены на 4 группы. Мыши 1 группы (n=10) находились в условиях стандартного содержания (контроль 1). Животные 2 группы (n=38) подвергались хроническому стрессу (контроль 2). Животные 3 и 4 групп (n=32 и 35) помимо стресса получали соответственно димефосфон и этацизин.

Имобилизационный стресс воспроизводили ежедневным помещением животных в тесные пеналы (объемом 42 мм³) на 6 часов. Длительность эксперимента составила 28 суток. Препараты вводили ежедневно внутривентриально в объеме 0,1 мл в следующих дозах: этацизин – 0,5 мг/кг, димефосфон – 100 мг/кг. В контрольных сериях опытов вводили 0,1 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Дозы исследуемых препаратов соответствовали эффективным терапевтическим [2, 3, 6]. Ежедневно проводили учет смертности животных.

Тестирование животных (2-4 групп) в «открытом поле» проводили по методу [5, 9] до стресса, на 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки после стресса. Регистриро-

вали: число пройденных квадратов, латентный выход, число стоек, число выходов в центр (исследовательская активность) и грумминг. Статистическую обработку проводили методами χ^2 и t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. На первом этапе работы мы провели оценку летальности животных (рисунок 1).

В первой контрольной серии гибели животных не было отмечено. В контрольной серии 2 смертность составила 31,6 %, причем гибель животных происходила с 8-х по 14-е сутки.

Этацизин вызвал гибель 54,3 % животных, что статистически выше ($p < 0,05$) соответствующего показателя в контроле, причем гибель мышей наблюдалась с 1-х по 17-е сутки. Смертность на фоне введения димефосфона (31,3 %) оказалась близкой к летальности в контрольной серии 2. Динамика смертности мышей также существенно не отличалась от ее динамики в контроле 2. Таким образом, можно отметить отсутствие «летальногенного» эффекта у димефосфона по сравнению с этацизином.

На следующем этапе работы провели сравнительный анализ влияния этацизина и димефосфона на поведенческие реакции мышей при стрессе. Данные приведены в таблице 1.

Таблица 1

Влияние этацизина и димефосфона на динамику поведенческих реакций белых мышей при хроническом стрессе

Условия опыта, доза (мг/кг)	Сутки	Квадраты	Стойки	Грумминг	Выход в центр	Латентный выход
Контроль 2	0	261,3±23,75	25,9±3,73	5,1±0,86	5,4±0,95	3,7±0,38
	7	136,8±20,54*	4,3±1,43*	8,7±1,16*	1,4±0,41*	9,8±2,06*
	14	58,1±14,75*	2,1±0,82*	10,5±1,08*	0,5±0,19*	20,2±4,49*
	21	83,4±15,34*	3,8±1,31*	10,5±1,32*	1,4±0,42*	27,6±14,34
	28	84,0±13,34*	4,1±1,43*	10,2±1,11*	0,8±0,28*	24,2±10,51*
Димефосфон, 100	0	284,8±33,67	26,9±4,13	5,7±1,19	5,6±1,02	4,0±0,59

	7	157,6±29,28*к	7,7±2,39*	7,9±1,11*	2,9±0,94*	8,8±1,71*
	14	91,9±15,57*к	2,6±0,77*	7,4±1,03	0,5±0,19*	7,0±1,83к
	21	89,3±27,92*	4,5±1,62*	6,8±1,26	1,7±0,41*	21,2±10,83
	28	85,6±15,98*	4,6±1,60*	6,6±0,98к	1,1±0,35*	37,4±18,21
Этацизин, 0,5	0	256,5±30,62	26,3±3,96	5,2±1,21	5,5±0,74	3,9±0,91
	7	78,9±13,48*кδ	3,1±1,06*	9,4±1,70*	0,4±0,19*кδ	10,8±2,97*
	14	30,9±6,76*δ	1,1±0,59*	10,7±1,22*	0,2±0,11*	48,7±21,48
	21	47,7±10,18*	1,1±0,48*	11,2±1,24*δ	0,7±0,32*	47,3±22,74
	28	53,3±8,52*	1,5±0,63*	11,9±1,49*δ	0,6±0,21*	70,2±24,61*

Примечания: * - отличия от исходных значений достоверны при $p < 0,05$; к - отличия от соответствующего показателя в контроле достоверны при $p < 0,05$; δ - отличия от соответствующего показателя в серии с димефосфоном достоверны при $p < 0,05$.

В контрольной серии опытов, а также в группах животных, получающих этацизин и димефосфон, с 7-х по 28-е сутки стресса число пройденных квадратов достоверно снижалось по сравнению с исходными данными. Однако в группе димефосфона снижение этого показателя было достоверно менее значимым по сравнению с контролем на 7-е и 14-е сутки. Этацизин усиливал стрессопосредованную горизонтальную двигательную депрессию по сравнению с контролем на 7-е сутки и по сравнению с димефосфоном на 14-е сутки.

Во всех группах животных с 7-х по 28-е сутки стресса наблюдалось достоверное снижение числа стоек по сравнению с исходными данными. Достоверных отличий по выраженности данного показателя между 2, 3 и 4 группами животных не отмечали.

Под влиянием стресса у животных существенно возрастал груминг. В группе, получающей этацизин, его увеличение сохранялось на всем протяжении опыта. На фоне терапии димефосфоном данный показатель достоверно увеличивался лишь на 7-е сутки, после чего наблюдалось его снижение и

приближение к исходному уровню. Увеличение грумминга в группе этацизина было достоверно выше, чем в группе димефосфона на 21-е и 28-е сутки.

Во всех исследуемых группах (2 – 4) число выходов в центр поля достоверно снижалось с 7-х по 28-е сутки эксперимента. Этацизин более существенно уменьшал исследовательскую активность животных на 7-е сутки по сравнению с контролем. Достоверных отличий между 2 и 4 сериями опытов не наблюдалось.

В качестве дополнительного критерия для оценки двигательной активности животных использовали время латентного выхода из центрального сектора. Необходимо отметить, что при стрессе у незначительной части животных отмечается выпадение этого вида активности. В контроле у животных, сохранивших способность к выходу из центрального сектора, происходит достоверное увеличение времени выхода на 7, 14 и 28 сутки стресса. В группе димефосфона достоверное увеличение показателя происходило лишь на 7-е сутки, тогда как на 14-е сутки он был достоверно ниже, чем в контроле. Время латентного выхода на фоне терапии этацизином достоверно увеличивалось на 7-е и 28-е сутки эксперимента.

При сравнительном анализе динамики смертности и динамики поведенческих реакций можно отметить интересную особенность - максимальная смертность животных и депрессия поведенческих реакций в группах 2 - 4 наблюдались в сопоставимые сроки. В связи с этим можно предположить единство патогенетических механизмов общетоксического и нейротоксического действия стресса.

Таким образом, полученные нами данные о динамике летальности, грумминга, показателей двигательной и исследовательской активности животных в условиях стресса соответствуют данным литературы [1, 5, 8]. Результаты проведенных экспериментов свидетельствуют, что в условиях хронического стресса димефосфон в отличие от этацизина не оказывает общетоксического действия. Более низкие показатели смертности мышей на фоне терапии этацизином по сравнению с ранее проведенными исследованиями [1, 4] объясняется меньшей продолжительностью эксперимента. Кроме того, димефосфон либо оказывает протективное влияние на стрессопосредованные негативные изменения поведенческих реакций грызунов в тесте «открытое поле», либо не проявляет эффекта в отношении регистрируемых параметров. Напротив, для действия этацизина характерно усиление эффекта стресса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балашов В.П., Шеворакова Т.И., Седова Д.Г. и др. Влияние длительной противоаритмической терапии на смертность в условиях эксперимента./Тез. Докл. IV Международного славянск. конгресса по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца. С.-Петербург. 2000.//Вестник аритмологии. 2000. № 15. С. 94.
2. Балыкова Л.А., Балашов В.П., Школьников М.А., Кемаева Н.Н. Эффективность димефосфона при нарушениях ритма сердца у детей.//Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1999. № 2. С. 35.
3. Балыкова Л.А., Маркелова И. А., Балашов В.П., Котляров А.А. Эффективность димефосфона при синдроме слабости синусового узла у детей.//Казанский медицинский журнал. 2001. Т.82. № 6. С. 424.
4. Балыкова Л.А., Балашов В.П., Подеров В.Н., Шеворакова Т.И., Седова Д.Г., Верещагина В.С., Курмышева Т.В., Маркелова И.А. Влияние длительной противоаритмической терапии на смертность животных и адренергическую регуляцию сердца в эксперименте.//Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины./Материалы II Российской конференции молодых ученых России с международным участием. М. 2001. Т. I. С. 261.
5. Калуев А.В. Стресс, тревожность и поведение (актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных). Киев: Энигма, 1998. 96 С.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух частях. Ч. I. 12-е изд. М.: Медицина, 1993. 736 С.
7. Панферова Н.Е. Гиподинамия и сердечно-сосудистая система. М: Наука, 1977. 259 С.
8. Шеворакова Т.И. Фармакологические эффекты препаратов, обладающих противоаритмической активностью при длительном применении./Дисс. на соискание ученой степени канд. биол. наук. Саранск. 2000. 156 С.
9. Gray J. The psychology of fear and stress.//Me Graw-Hill Book Co. NY. Toronto. 1974. 256 P.
10. Тео К.К., Yusuf S., Furderg C.D. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute miocardial infarction. An

overview of results from randomized controlled clinical trials.//JAMA 1993. V. 270. P. 1589.

THE ANALYSIS PHARMACOTOXYCAL OF ACTION of AETHACIZIN AND DIMEPHOSPHON AT CHRONIC STRESS

Balashov V.P., Krugljakov P.P., Shuvalova E.N.

The influence aethacizin and dimephosphon on mortal of white mice and dynamics of conduct in conditions of chronic hypodinamical stress was investigated. Is shown toxycal influence aethacizin: increase mortal of animals and negative influence on of conduct reaction. Dimephosphon did not render influence on mortal and showing stressprotection action under the tests of impellent and research activity of mice.