



О. Ю. Тозюк

ХАРАКТЕРИСТИКА ЕМОЦІЙНО-ПОВЕДІНКОВИХ РЕАКЦІЙ ЩУРІВ В УМОВАХ ХРОНІЧНОГО ІМОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ НА ТЛІ ДІЇ ПОХІДНОГО 5-R-ТІО-ТЕТРАЗОЛО[1,5-С]ХІНАЗОЛІНУ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Ключові слова: хронічний імобілізаційний стрес, похідне 5-R-тіо-тетразоло[1,5-с]хіназоліну, емоційно-поведінкові реакції.

Встановлено, що курсове 18-денне введення щурам в умовах хронічної гіпокінезії натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (сполука KB-28) у дозі 1,7 мг/кг в/ч, як і бемітилу (32 мг/кг в/ч), сприяє відновленню показників емоційно-поведінкових реакцій у заданих умовах експерименту. На це вказувало покращення показників горизонтальної та вертикальної рухової активності, дослідницької поведінки, вегетативного балансу у «відкритому полі». Найбільшу антистресорну дію сполуки KB-28 визначили на 4 і 12 добу експерименту, а референс-препарату – на 4 добу спостереження.

Характеристика эмоционально-поведенческих реакций крыс в условиях хронического иммобилизационного стресса на фоне применения производного 5-R-тио-тетразоло[1,5-с]хиназолина

Е. Ю. Тозюк

Установлено, что курсовое 18-дневное введение крысам в условиях хронической гипокинезии натрия 2-(тетразоло[1,5-с]хиназолин-5-илтио)ацетата (соединение KB-28) в дозе 1,7 мг/кг в/б, как и бемитила (32 мг/кг в/б), сопровождается нормализацией показателей эмоционально-поведенческих реакций животных в заданных условиях эксперимента. Об этом свидетельствовало улучшение показателей горизонтальной и вертикальной двигательной активности, исследовательского поведения, вегетативного баланса в «открытом поле». Самое высокое антистрессорное действие соединения KB-28 проявилось на 4 и 12 сутки эксперимента, а референс-препарата – на 4 сутки наблюдения.

Ключевые слова: хронический иммобилизационный стресс, производное 5-R-тио-тетразоло[1,5-с]хиназолина, эмоционально-поведенческие реакции.

Characteristics of the emotional and behavioral reactions of rats under chronic stress immobilization during treatment with 5-r-thio-tetrazol [1,5-c] quinazoline derivatives

О. Ю. Тозюк

It was found that 18-day course of sodium 2 - (tetrazol-[1,5-c] quinazolin-5-ylthio) acetate (compound KB-28) (1,7 mg/kg i/p), as bemetyl (32 mg/kg i/p), is accompanied by normalization of emotional and behavioral reactions of animals in the given experimental conditions. Evidence of this was improvement of the horizontal and vertical motor activity indexes in rats, their exploratory behavior, autonomic balance in the "open field". The highest antistress effect of the compound HF-28 occurred at the 4th and 12th day of the experiment, and such activity of the reference drug was founded only at the 4 th day of observation.

Key words: chronic immobilization stress, derivative of 5-R-thio-tetrazol [1,5-c] quinazoline, emotional and behavioral responses.

Однією з необхідних умов пристосування людського організму до змін зовнішнього середовища, забезпечення життєво важливих потреб, а отже і виживання, є висока рухова активність [5]. Однак сьогодні вона значно знижена, що пов'язано з автоматизацією технічних процесів, використанням транспорту для пересування, одноманітного та стереотипного трудовою діяльністю, а в деяких випадках – травмами і хворобами, що потребують постільного режиму [2,4,8].

Низька рухова активність може зменшувати фізичну працездатність і погіршувати здоров'я людини, що виявляється значними морфофункціональними змінами в організмі. Так, при гіпокінезії порушується гемодинаміка в результаті чого виникає гіпоксія тканин, що є пусковим механізмом для активації каскаду вільнорадикального окислення, значних ушкоджень зазнають серцево-судинна і травна системи, виникає атрофія м'язів, порушується координація рухів [2,8]. Тому профілактика та лікування негативних наслідків гіпокінезії є сьогодні одним із актуальних завдань медицини та фармакології.

Для корекції зазначених порушень і запобігання їх виникненню у клініці застосовують актопротектори, зокрема

бемітил, який, крім здатності підвищувати фізичну витривалість організму, має протиастенічні, протигіпоксичні ефекти та пришвидшує процеси регенерації та репарації тканин [10]. Однак його широкому використанню в клініці перешкоджають побічні ефекти: зміни структури поведінки людини і тварин як у звичайних умовах, так і після фізичного навантаження [9,10]. У зв'язку з цим сьогодні здійснюється інтенсивний пошук речовин з актопротекторною дією, придатних для створення нового лікарського засобу.

У попередніх дослідженнях [6] встановили, що похідні 5-R-тіо-тетразоло[1,5-с]хіназоліну доволі виразно підвищували фізичну працездатність щурів за плавальним тестом в умовах нормо-, гіпо- та гіпертермії. За показником актопротекторної активності сполука-лідер KB-28 (натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетат) вірогідно переважала еталонний препарат бемітил. Оскільки препарати групи актопротекторів ефективніше діють в умовах екстремальних станів, цікаво було дослідити вплив сполуки KB-28 порівнюючи з бемітилом на індивідуальну поведінку щурів при хронічному імобілізаційному стресі як моделі гіпокінезії.

**МЕТА РОБОТИ**

Охарактеризувати вплив курсового введення натрію 2-(тетразолол[1,5-с]хіназолін-5-ілтію)ацетату порівнюючи з бемітилом на поведінкові реакції щурів в умовах 18-денної гіпокінезії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хронічний іммобілізаційний стрес (ХІС) моделювали шляхом утримування щурів у тисних дерев'яних пеналах по 16 год/добу протягом 18 діб. З метою усунення коливань гормонального фону експерименти виконували на нелінійних білих статевозрілих щурах-самцях масою 170–180 г. Усі дослідження здійснені відповідно до міжнародних правил поводження з тваринами (Директива 86/309 Європейської спільноти від 24 грудня 1986 р.).

Тварин поділили на 4 групи по 6 особин у кожній: I – інтактні тварини; II – щури, стресовані гіпокінезією, без корекції (контроль); III і IV – гіпокінетичні щури, яким щоденно одноразово протягом 18 днів внутрішньочеревино (в/ч) вводили відповідно KB-28 (1,7 мг/кг) і бемітил (32 мг/кг) у дозах, що дорівнювали їхній ЕД₅₀ за плавальним тестом. Тварини інтактною та контрольною групи отримували еквівалентну кількість ізотонічного розчину NaCl.

Орієнтувально-пошукову й емоційну активність оцінювали за нейроетологічним тестом «відкрите поле» [1] на 4-, 12- та 18-ту добу експерименту, що характеризують відповідно стадію тривоги, резистентності та виснаження загального адаптаційного синдрому [7]. Для аналізу поведінки використовували нейрофізіологічні показники (горизонтальна рухова активність (кількість перетнутих квадратів), вертикальна активність (кількість стійок), кількість оглянутих нірок) і вегетативний баланс (кількість умивань (грумінг) і актів дефекацій (кількість болюсів та уринацій)). Тривалість спостереження становила 3 хв.

Цифрові дані опрацьовували за методом варіаційної ста-

тистики з визначенням t-критерію Стьюдента, вірогідними вважали зміни при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Протягом експерименту виявили достовірні зміни рухової активності контрольних тварин в умовах іммобілізаційного стресу порівнюючи з інтактною групою, на що вказувало прогресуюче зменшення (з негативним піком на 18 добу дослідження) кількості локомоцій, стійок і зазирань у нірки у 2–2,8 раза. Визначено також збільшення кількості актів грумінгу і дефекації в середньому вдвічі. Враховуючи значне зниження кількості амбуляцій у стресованих тварин, акт грумінгу слід розцінювати не як звичну «косметичну» поведінку, а як захисну реакцію відволікання [3]. Отже, негативна кореляція орієнтувально-дослідницької активності і показників вегетативного балансу у щурів контрольною групи свідчить про пригнічення пошукової діяльності та високий рівень тривожності, що характеризує негативний вплив стресорного фактора. Певне зниження показників рухової активності інтактних щурів у «відкритому полі» пояснюється звиканням тварин до умов тестування і зменшенням зацікавленості у дослідженні довкілля [5].

Щоденне введення щурам із ХІС натрію 2-(тетразолол[1,5-с]хіназолін-5-ілтію)ацетату (сполука KB-28) сприяло підвищенню локомоторної та пошукової активності тварин у 1,5–2 рази щодо контролю протягом усього терміну спостереження з практично повною нормалізацією, за винятком показника «зазирання у нірки», який залишався вірогідно нижчим у 1,5 раза стосовно інтактних щурів. Отримані дані можуть бути ознакою зниження психо-емоційного напруження тварин, які отримували сполуку KB-28, на тлі дії стресорного фактора, що найвиразніше виявилось на 4-ту і 12-ту добу експерименту. На 18-ту добу спостереження ефективність натрію 2-(тетразолол[1,5-с]хіназолін-5-ілтію)ацетату (сполука KB-28) була менш виражена, ніж у попередні терміни.

Таблиця 1

Вплив натрію 2-(тетразолол[1,5-с]хіназолін-5-ілтію)ацетату в порівнянні з бемітилом на емоційно-поведінкові реакції щурів при ХІС ($M \pm m$, $n=6$)

Група тварин	Доба спостереження	Показники емоційно-поведінкових реакцій				
		Рухова активність і дослідницька поведінка			Показники вегетативного балансу	
		ГРА (кількість квадратів)	ВРА (кількість стійок)	Зазирання у нірки, кількість	Грумінг, кількість	Болюси, кількість
Інтактні	4 доба	15,83±0,71	4,17±0,35	11,50±0,71	0,83±0,35	0
	12 доба	13,17±0,53	3,67±0,35	9,50±0,53	1,50±0,35	0,33±0,18
	18 доба	12,50±0,53	3,83±0,71	8,33±0,53	1,50±0,53	0
ХІС (контроль)	4 доба	5,50±0,53*	1,83±0,35*	2,50±0,53*	2,00±0,53	1,00±0,35
	12 доба	7,33±0,53*	1,17±0,18*	2,83±0,35*	2,00±0,35	0,50±0,18
	18 доба	6,33±0,53*	1,33±0,53*	3,00±0,35*	1,67±0,18	0,67±0,18
ХІС + KB-28	4 доба	13,17±0,53*#	4,00±0,35#	7,17±0,35*#	1,67±0,35	0,67±0,18
	12 доба	11,33±0,71#	3,50±0,53#	5,83±0,53*#	1,33±0,18	0,17±0,18
	18 доба	9,00±0,35*#	2,50±0,53	4,33±0,53*#	1,17±0,18	0,50±0,18
ХІС + Бемітил	4 доба	11,67±0,71*#	3,33±0,18#	5,33±0,53*#	2,17±0,35	0,50±0,18
	12 доба	7,50±0,35*	2,83±0,35#	5,83±0,88*#	1,67±0,18	0,33±0,18
	18 доба	6,50±0,53*	1,83±0,35*	4,00±0,53*	1,33±0,18	0,67±0,18

Примітки: * – $p \leq 0,05$ щодо відповідної інтактною групи; # – $p \leq 0,05$ щодо відповідного контролю; ХІС – хронічний іммобілізаційний стрес; ГРА – горизонтальна рухова активність; ВРА – вертикальна рухова активність.



Позитивну динаміку показників «відкритого поля» визначили і при курсовому введенні бемітилу шурам в умовах гіпокінезії. На це вказувало, перш за все, підвищення горизонтальної та вертикальної рухової активності на 112% та 82% ($p \leq 0,05$), дослідницької – на 100% ($p \leq 0,05$) щодо контролю. Проте отримані результати були нижчими, ніж при введенні натрію 2-(тетразолол[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату і мали вірогідне значення лише на 4-ту добу експерименту. На 12- і 18-ту добу дослідження нормалізація показників «відкритого поля» на тлі бемітилу була незначною.

На тлі дії сполуки КВ-28 і референс-препарату зафіксували зниження кількості актів грумінгу та дефекацій (наближались до показників інтактної групи), що, за даними спеціалізованої літератури [1,3], можна розцінювати як здатність речовин зменшувати емоційне напруження.

Отримані результати дослідження наведені у таблиці 1.

Аналіз отриманих даних засвідчує: курсове введення натрію 2-(тетразолол[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (як і бемітилу) в умовах хронічного стресу, викликаного гіпокінезією, запобігає розвитку емоційно-поведінкових розладів у щурів. Це виявлялось у поліпшенні орієнтувально-дослідницьких реакцій і вказує на наявність у досліджуваних речовин психоактивуючої дії. Слід відзначити також, що покращення значень горизонтальної та вертикальної активності й нормалізація показників вегетативного балансу щурів на тлі сполуки КВ-28 та бемітилу, за даними наукової літератури [5,7], може бути свідченням їхньої здатності до прискорення адаптації тварин в умовах ХІС. Це можна вважати позитивним ефектом досліджуваних речовин.

Отже, результати дослідження дають підставу вважати, що і натрію 2-(тетразолол[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (1,7 мг/кг в/ч), і бемітилу (32 мг/кг в/ч) властива антистрессорна дія, що більшою мірою проявилась у стадії тривоги та резистентності (4- і 12-та доба) загального адаптаційного синдрому. За показником антистрессорного ефекту сполука КВ-28 на 4-ту добу експерименту зіставляється з референс-препаратом, переважаючи його у наступні терміни дослідження у заданих умовах експерименту.

ВИСНОВКИ

Хронічний іммобілізаційний стрес призводить до зниження рухової активності та дослідницької поведінки щурів у тесті «відкрите поле».

Курсове введення шурам на тлі хронічної гіпокінезії натрію 2-(тетразолол[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (1,7 мг/кг в/ч) і бемітилу (32 мг/кг в/ч) сприяє відновленню показників емоційно-поведінкових реакцій тварин у заданих умовах експерименту.

Найбільшу антистрессорну дію сполуки КВ-28 визначили на 4- і 12-ту добу експерименту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Дж.П. Хьюстон. – М: Высшая школа, 1991. – 527 с.
2. Долганова Т.И. Функциональное состояние и обмен основных электролитов у человека при гипокинезии (обзор литературы) / Долганова Т.И., Лунева С.Н., Колчерина В.В. и др. // Современные наукоемкие технологии. – 2008. – №11. – С. 6–10.
3. Калугев А.В. Этологический анализ груминга при стрессе [Электронный ресурс] / А.В. Калугев. – Режим доступа: <http://entology.ru/library/?id=237>.
4. Нарымбетова Т.М. Гипокинезия и гиперкинезия как фактор риска в экспериментальных условиях / Нарымбетова Т.М., Орманбаев К.С., Байзакова Б.У. и др. / Успехи современного естествознания. – 2011. – №5. – С. 64–66.
5. Поведінка самців щурів лінії Вістар при різних світлових режимах [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.bibliofond.ru/view.aspx?id=455859#Точ288737658>.
6. Степанюк Г.І. Вплив похідних тетразол[1,5-с]хіназоліну на фізичну витривалість щурів при різних температурних режимах / Г.І. Степанюк, О.Ю. Тозюк, Н.Г. Чорноіван [та ін.] // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2012. – Т. 7, №4. – С. 81–85.
7. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. реком. / Стефанов О.В. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
8. Тимофеева Т.Г. Соотношение между перекисным окислением липидов и окислительной модификацией белков в крови в динамике тридцатисуточной гипокинезии / Тимофеева Т.Г. // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2011. – №12. – С. 206–209.
9. Цублова Е.Г. Изучение психоэмоционального статуса лабораторных животных под влиянием химического соединения с актопротекторной активностью / Е.Г. Цублова // Фундаментальные проблемы фармакологии: 2 съезд Рос. научного общества фармакологов. – М., 2003. – Ч. I. – С. 267.
10. Шабанов П.Д. Антиастенический нейротропектор Метапрот / П.Д. Шабанов // Справочник поликлинического врача. – 2012. – №10. – С. 15–16.

Відомості про автора:

Тозюк О.Ю., асистент каф. фармації ВНМУ ім. М.І. Пирогова

Поступила в редакцію 26.03.2013 г.