

УДК 591.11:547.78

ВЛИЯНИЕ БЕМИТИЛА НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКУЮ РЕАКЦИЮ КРЫС

Коренюк И.И., Гамма Т.В., Баевский М.Ю., Подмареев И.Р.

ВВЕДЕНИЕ

Бемитил – новое психотропное средство, которое в настоящее время разрешено к медицинскому применению в психиатрической практике, обладает метаболическим типом действия [1]. В основе такого действия бемитила лежит его положительное влияние на процессы окисления и энергообразования [1, 2]. Установлено также, что в зависимости от концентрации препарата в крови и его фармакокинетических параметров у больных в спектре психотропной активности проявляется либо мягкое психостимулирующее и антиастеническое действие, либо транквилизирующее, при котором наряду с ослаблением астении наблюдаются снижение уровня тревоги, степени эмоциональной лабильности, раздражительности и нарушения сна – основных симптомов невротических расстройств [2].

Ранее в экспериментах на нейронах моллюска нами было установлено [3], что бемитил оказывает угнетающий нейротропный эффект на электробиогенез нейронов. Очевидно, что установленный эффект должен находить свое отражение и в поведении животных. В связи с этим, представлялось интересным выяснить оказывает ли бемитил при системном введении в организм влияние на нервную систему высших животных, а именно на физиологическую реакцию крыс.

МЕТОДИКА

Эксперименты были проведены на 20 белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г, которых содержали в помещениях, имеющих хорошую вентиляцию, достаточное освещение и равномерную температуру (20-22 °С). Влажность в помещении не превышала 40-45 %. Животных кормили вечером после проведения эксперимента. Доступ к воде не ограничивался.

Оценка влияния бемитила и физиологического раствора на активность животных проводилась с помощью теста «открытого поля» (ОП), который находит широкое применение в исследованиях интегральных функций мозга и позволяет оценить целостную физиологическую реакцию животного на те или иные воздействия [4-6]. Тестирование проводилось при освещенности 90 Лк на площадке с начерченными 21 квадратом, на которых в шахматном порядке были расставлены фишки. При этом регистрировали:

- горизонтальную двигательную активность (ГДА) по числу горизонтальных пересечений линий, засчитывающихся при переходе линии всеми четырьмя лапами;

- вертикальную двигательную активность (ВДА) по числу подъемов на задние лапы;
- исследовательскую активность (ИА) по числу заглядываний и обнюхиванию фишек;
- груминговые реакции (Гр) по числу очистительных реакций;
- число дефекаций (Дф) по количеству фекальных болюсов;
- число урэнаций (Ур).

Для эксперимента были отобраны крысы со средней двигательной активностью [7], которые были разделены на две группы по 10 крыс. Первоначально в ОП регистрировали показатели поведенческой реакции животных обеих групп, не подвергая их воздействию препаратов (фон). Затем одной группе животных вводили по 0,2 мл физиологического раствора (плацебо), а другой – по 0,2 мл бемитила в дозах 50, 100 и 150 мг/кг. Введение растворов осуществлялось по [8] следующим образом: вначале однократно инъецировали тестируемый раствор и в течение 5 дней через 1,5, 3, 24, 27, 30, 48, 51, 72, 75 и 120 ч от момента инъекции регистрировали параметры активности крыс. Затем делался двухдневный перерыв, после которого животным также однократно вводили бемитил в дозе 100 мг/кг и аналогично осуществлялась процедура эксперимента при дозе бемитила и 150 мг/кг. Кроме того, для выяснения изменялось ли после инъекций физиологического раствора и бемитила пищевое и питьевое поведение за крысами велось наблюдение в условиях вивария.

Обработка результатов проводилась с использованием непараметрических критериев Крускала-Уоллиса и Фридмана в программе Statistica 5.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении фоновых показателей поведенческой реакции животных с таковыми показателями после введения плацебо достоверных изменений не обнаружено. Анализ данных после введения бемитила показал, что тестируемое вещество в диапазоне применяемых доз вызывает однонаправленного угнетающего характера эффекты, выраженность которых была различной (рис. 1-3).

Так, в дозе 50 мг/кг бемитил достоверно угнетал показатели ГДА (рис. 1). Из рисунка видно, что через 1,5 ч от момента инъекции бемитила значительно снизилась ГДА и через 3 часа достигла максимума, то есть равнялась $1,4 \pm 0,7$ ($p < 0,006$) по сравнению с $20,4 \pm 4,3$ в фоне.

Кроме того, угнетение физиологической реакции животных выражалось и в снижении ВДА, ориентировочно-исследовательской активности и эмоционального статуса. Так, значительно снизились ВДА (от $3,4 \pm 1,5$ до 0 ($p < 0,03$)), ИА (от $9,4 \pm 3,0$ до $3,4 \pm 0,9$), Гр (от $1,6 \pm 0,5$ до $1,2 \pm 0,2$) и Деф (от $1,8 \pm 1,5$ до $0,8 \pm 0,4$). Для показателей Ур отмечена тенденция их увеличения (от $0,2 \pm 0,1$ до $0,6 \pm 0,4$). В дальнейшем происходило постепенное восстановление поведенческой активности животных до фонового уровня. Причем, к пятым суткам наблюдалась тенденция к увеличению ГДА до $25 \pm 5,6$, ВДА – до $4,6 \pm 1,7$, ИА – до $15,4 \pm 4,05$, Гр – до $2,4 \pm 1,1$, Ур – до $0,6 \pm 0,2$, а количество Деф снизилось до $1 \pm 0,2$ по сравнению с исходным. Следует указать и на то, что в первые сутки от момента инъекции бемитила в дозе 50 мг/кг у всех

ВЛИЯНИЕ БЕМИТИЛА НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКУЮ РЕАКЦИЮ КРЫС

исследуемых крыс наблюдалось отсутствие интереса к еде и питью, повышенная сонливость, отсутствие перемещений по клетке. На вторые сутки наблюдений появился слабый интерес к питью, а на третьи сутки появился интерес и к еде.

Поскольку к пятым суткам происходило восстановление исходных показателей поведенческой активности животных, то этим же крысам вводили бемитил в дозе 100 мг/кг. При этом, в течение первых суток отмечено достоверное снижение показателей ГДА до $7.9 \pm 2,3$ ($p < 0,03$) от исходных $25 \pm 8,3$ (рис. 2) и максимальный эффект отмечался уже через 1.5 часа от момента инъекции. Наблюдалась тенденция и к снижению ВДА (от $4,6 \pm 1,7$ до $0,2 \pm 0,1$), ИА (от $15,4 \pm 4,5$ до $6,6 \pm 1,5$), Гр (от $2,4 \pm 1,1$ до 0), Деф (от $1,1 \pm 0,1$ до 0) и Ур (от $0,6 \pm 0,2$ до $0,2 \pm 0,1$). На третьи,

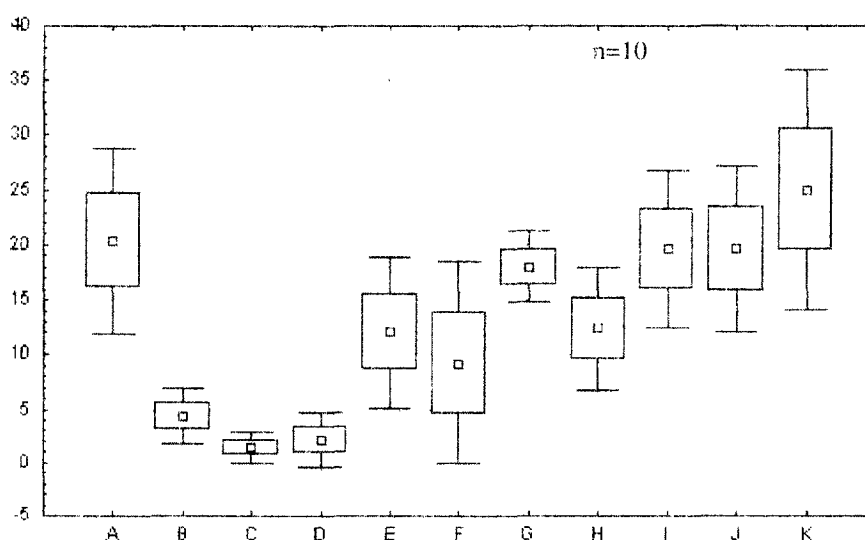


Рис. 1. Динамика горизонтальной двигательной активности после введения бемитила в дозе 50 мг/кг на крыс:

А – фоновая активность, В-К – 1.5, 3, 24, 27, 30, 48, 51, 72, 75 и 120 ч от момента инъекции соответственно.

По оси абсцисс – время, по оси ординат количество пересеченных квадратов.

четвертые и пятые сутки наблюдаемые показатели как и при дозе 50 мг/кг постепенно приближались к фоновым (рис. 2).

Анализ пищевого и питьевого поведения показал, что после применения бемитила в дозе 100 мг/кг отсутствовал интерес к еде и питью, наблюдалась повышенная сонливость, отсутствие перемещений по клетке. Крысы начинали проявлять слабый интерес к питью только к концу вторых, началу третьих суток после инъекции.

Следует отметить, реакция животных на бемитил в этой дозе была менее выраженной, чем при дозе 50 мг/кг. По-видимому, данный факт обусловлен адаптационными механизмами. В связи с этим следует напомнить, что существует два качественно различающихся подхода к адаптации к экстремальным неадекватным условиям: путем повышения резистентности (сопротивляемости, устойчивости) и посредством увеличения толерантности (переносимости, выносливости) [9, 10]. Мы полагаем, что в нашем случае, по-видимому, могли быть задействованы оба вышеописанных механизма адаптации.

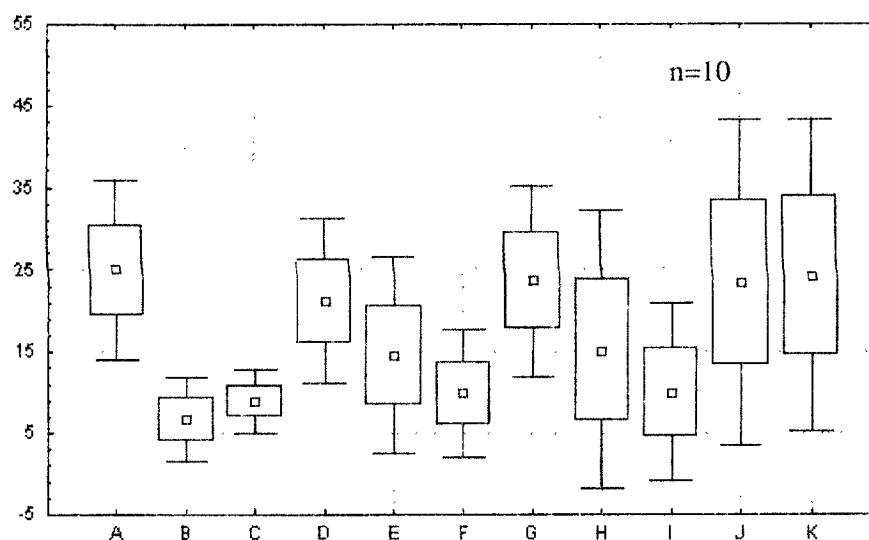


Рис. 2. Влияние бемитила в дозе 100 мг/кг на ГДА крыс: Обозначения такие же как на рис. 1.

Необходимо указать на «побочный эффект бемитила, сопровождающий его основное действие. Так, на четвертые сутки от момента введения вещества в дозе 100 мг/кг у 40 % животных в месте укола наблюдалась перфорация передней брюшной стенки. При обработке раны стрептоцидом и бриллиантовым зеленым через 25-30 дней происходило ее заживление. Однако эти крысы в дальнейшем эксперименте уже не использовались.

После инъекции оставшимся шести крысам бемитила в дозе 150 мг/кг поведенческая реакция животных была наиболее четко выраженной по сравнению с предыдущими дозами и выражалась в снижении исследуемых показателей. Так, снизились: ГДА от $23,6 \pm 6,7$ до $3 \pm 2,2$ (рис. 3), ВДА (от $2 \pm 1,2$ до $0,4 \pm 0,2$), ИА (от $8,4 \pm 3,3$ до $1,6 \pm 1,1$), Деф (от $2 \pm 0,8$ до 0), Ур (от $0,2 \pm 0,12$ до 0). В отношении груминговой активности следует заметить, что в течение 48 ч от момента инъекции она не изменялась, а затем ингибировалась.

Отметим, что в первые сутки от момента инъекции бемитила в дозе 150 мг/кг также как и при введении вышеописанных доз вещества у всех исследуемых крыс

ВЛИЯНИЕ БЕМИТИЛА НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКУЮ РЕАКЦИЮ КРЫС

наблюдалось отсутствие интереса к еде и питью, повышенная сонливость, отсутствие перемещений по клетке. На вторые сутки наблюдений появился слабый интерес только к питью. На третьи сутки зарегистрирована смерть 1 крысы. При вскрытии животного обнаружен некроз кишечника. Полученные данные согласуются с исследованиями Бугаевой Л.И., Спасова А.А. и др. [11], в которых описано преобладание трофотропных эффектов бемитила в дозах более 100 мг/кг. К пятым суткам не наблюдалось улучшений в поведении животных. По истечении 120 ч от момента инъекции бемитила исследованные параметры не восстанавливались, что может указывать на токсичность бемитила в этой дозе. Отметим, что регистрируемые показатели у оставшихся в живых животных приближались к фоновым только через 15-20 дней от момента инъекции бемитила в дозе 150 мг/кг.

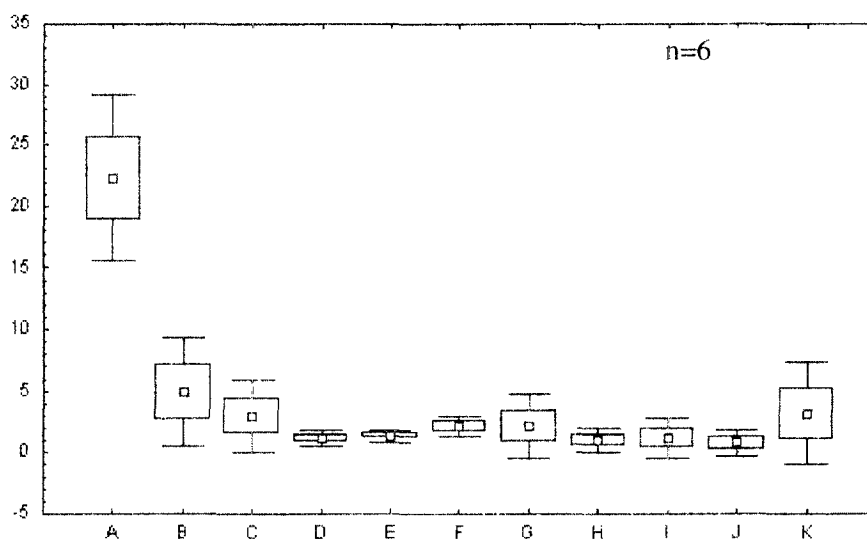


Рис. 3. Влияние бемитила в дозе 150 мг/кг на ГДА крыс: Обозначения такие же как на рис. 1.

ВЫВОДЫ

Результаты исследования показали, что бемитил в дозах 50, 100 и 150 мг/кг угнетал практически все регистрируемые поведенческие показатели. В первую очередь проявлялись двигательный дефицит и неспецифичное состояние стереотипии. Такой эффект бемитила позволяет ожидать наличие у него анксиогенных свойств. Однако, некоторые авторы указывают на анксиолитические свойства бемитила [12].

Поскольку хорошо известно, что серотонин, норадреналин, дофамин и ГАМК участвуют в регуляции многих форм поведения и физиологических реакций, то можно полагать, что бемитил может воздействовать на ту или иную медиаторную систему.

Описанные выше эффекты бемитила при его системном введении, полученные в настоящей работе, могут быть обусловлены гидрофобными свойствами его молекулы, благодаря которым препарат проникает через гематоэнцефалический барьер и может взаимодействовать с рецепторами мембран нейронов. Ранее нами было установлено [3], что при непосредственном подведении бемитила к нейронам у них снижаются максимумы скоростей нарастания и спада потенциала действия. Исходя из вышесказанного, можно предположить, что бемитил, проникнув через гематоэнцефалический барьер, взаимодействует с нейронами центральной нервной системы, благодаря чему может реализовываться угнетающее влияние вещества на поведенческую реакцию животных.

Список литературы

1. Бойко С.С., Жердяев В.П., Незнамов Г.Г. Роль фармакокинетики бемитила в реализации его терапевтической эффективности // Фармакология и токсикология – 1991ю -Т.54, №2ю - С.64-66.
2. Киричек Л.Т., Бобков Ю.Г. Действие бемитила на состояние систем саморегуляции при кратковременной иммобилизации // Фармакология и токсикологияю - 1991. - Т.54, №6. - С.42-44.
3. Гамма Т.В., Коренюк И.И., Баевский М.Ю. Функциональное состояние нейронов П1а1 под влиянием дибазола и бемитила // Ученые записки ТНУ, серия «Биология, Химияю – 2003. - Т. 16 (55), №4. - С. 20-27.
4. Маркель А. Л. К оценке основных характеристик поведения крыс в тесте открытого поля // Журн. высш. нервн. деятельности. – 1981. - Т.31, №2. - С. 301-307.
5. Hall C.S. Emotional behavior in the rat // J. Comp. Psychol. – 1936. - V.18. – P.385-403.
6. Hall k.R.L. Social organization of the old world monkeys and apes // Sympos. Zool. Soc., London. – 1965. - V.14. - P.265-289.
7. Кулагин Д.А., Болондинский Б.К. Нейрохимические аспекты эмоциональной реактивности и двигательной активности крыс в новой обстановке // Успехи физиологических наук. – 1986. – №1. – С. 92-110.
8. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. – Киев. «Вища школа», 1974. - 304 с.
9. Агаджян Н.А. Материалы X международного симпозиума «Экологофизиологические проблемы адаптации» 29-31 января 2001 г. -М.: Издательство Российского университета дружбы народов, – 2001 – 685 с.
10. Акляринский Б.С. Философские теории адаптации // Космическая биология и авиакосмическая медицина – М.: Наука, 1986.- Т.20, №2.- С. 6-15.
11. Бугаева Л.И., Спасов А.А., Веровский В.Е., Иежица И.П. Исследование от острой токсичности бемитила и брометала // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2000. - Т.63, №6, - С. 53-57.
12. Спасов А.А., Иежица И.Н., Бугаева Л.И., Анисимова В.А. Спектр фармакологической активности и токсикологические свойства производных бензимидазола (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. – 2000. – Т.33, №5. - С.6-17.

Поступила в редакцию 13.11.2004 г.