

4. Кравченко, Е. В. Регуляция ультрадианных ритмов поведенческой активности олигопептидами, структурно родственными окситоцину / Е. В. Кравченко, Н. А. Бизунок, Б. В. Дубовик // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2021. – Т. 65, № 2. – С. 191–198.

5. Максимова, Л. В. Влияние генетически обусловленного уровня тревожности на неассоциативное обучение животных / Л. В. Максимова // Вестник БГУ. – 2008. – Т. 2, № 3. – С. 54–58.

6. Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств с ноотропным типом действия. / Т. А. Воронина [и др.] // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А. Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – Гл. 17. – С. 276–296.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЛИТИЯ ТАУРАТА И ЛИТИЯ КАРБОНАТА НА УЛЬТРАДИАННЫЕ БИОРИТМЫ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ В ТЕСТЕ АКТОМЕТРИИ

Саванец О.Н.¹, Кравченко Е.В.¹, Ольгомец Л.М.¹, Зильберман Р.Д.¹, Каранкевич Е.Г.², Куваева З.И.²

¹Институт биоорганической химии НАН Беларуси;

*²Институт физико-органической химии НАН Беларуси,
г. Минск, Республика Беларусь*

Актуальность. Биполярное аффективное расстройство (БАР) является хроническим рецидивирующим заболеванием из категории психических расстройств аффективной сферы. Распространенность БАР по зарубежным данным составляет от 0,5 до 2% (в среднем около 1%), риск развития в течение жизни достигает 5%, а с учетом субсиндромальных форм – до 12 % [2]. Соли лития включены в клинические рекомендации последних лет при терапии БАР [2]. Тест актометрии позволяет выявить общее депримирующее действие [1]. В то же время он не является специфическим, поскольку вещества различных фармакологических групп (снотворные, седативные, транквилизаторы, нейролептики) способны угнетать ориентировочно-двигательную реакцию и локомоторную активность животных [1]. Актуальными и перспективными являются разработка отечественного препарата на основе органической соли лития и его максимально полное фармакологическое исследование, в том числе – с использованием новых методических подходов. Целесообразно применение нового хронофармакологического подхода к оценке эффектов солей лития с использованием данных актометрии.

Цель. Изучение влияния лития таурата (ЛТ) и лития карбоната (ЛК) на 48-минутные биоритмы двигательной активности в тесте актометрии.

Материалы и методы исследования. Эксперименты по сравнительной оценке ЛТ и ЛК проводились в условиях актометрии с использованием лабораторных крыс-самцов Wistar. Определение двигательной активности (горизонтальная двигательная активность – ГДА; вертикальная двигательная активность – ВДА) животных проводили в 2 этапа: адаптация к

экспериментальной камере в течение 30 мин (для исключения ориентировочной компоненты двигательной активности) и тестирование на протяжении 30 мин с поминутной регистрацией активности. Целесообразно было использование нового подхода к оценке психотропных эффектов обеих солей лития – изучение их хронофармакологического действия в отношении 48-минутных ультрадианных ритмов. Показатели локомоторной и исследовательско-ориентировочной активности определяли с помощью многоканального регистратора «Activity Cages» с вертикальными и горизонтальными ИК-сенсорами «Ugo Basile» (Италия). Крыс размещали поодиночке в камерах размером 41 см × 44 см × 32 см.

Крысам контрольной группы (КГ) интрагастрально (и/г) вводили воду для инъекций (ОАО «Несвижский завод медицинских препаратов», РБ; годен до 01.05.2025); животным основных групп назначали лития таурат – ЛТ (субстанция, ИФОХ НАН Беларуси, РБ, с. 280722) в дозах 1,0; 2,0 и 3,0 мЭкв/кг соответственно; лития карбонат – ЛК (литий углекислый, х. ч., ТУ 6-09-3728-83) в дозах 1,0; 2,0 и 3,0 мЭкв/кг соответственно. Введение образцов осуществлялось 6-кратно (на этапе адаптации) или 7-кратно (на этапе тестирования).

Обработка данных, представленных за 15 интервалов наблюдения продолжительностью 2 минуты каждый, осуществлялась методом косинор-анализа. Определяли параметры, необходимые для построения эллипсов ошибок, а также амплитуду ритма (A), акрофазу (ϕ), и мезор (h). Наличие или отсутствие статистически достоверных 48-минутных ритмов ($p < 0,05$) определялось графически: существование ритмов считали доказанным, если эллипс не перекрывал начало системы координат. Обработку результатов осуществляли с помощью программного обеспечения Biostat 4.03, Cosinor 2.5 для Excel, CorelDRAW.

Результаты и обсуждение. На этапе адаптации у животных КГ были отмечены статистически значимые 48-минутные ритмы ГДА и ВДА. ЛТ и ЛК в дозах 2,0 и 3,0, но не 1,0 мЭкв/кг, устраняли достоверные ритмы локомоторной активности, что может являться следствием выраженного депримирующего действия солей лития в указанных дозах [5]. Субстанция ЛТ в дозах 2,0 и 3,0 мЭкв/кг способствовала элиминации ритмов исследовательско-ориентировочной активности, субстанция ЛК устраняла ритмы ВДА только в дозе 3,0 мЭкв/кг (табл. 1).

Мезор статистически значимых 48-минутных ритмов ГДА достоверно снижался при применении ЛТ и ЛК в дозе 1,0 мЭкв/кг. Применение ЛТ в дозе 1,0 мЭкв/кг и ЛК в дозе 2,0 мЭкв/кг способствовало снижению значений мезора ВДА ($p < 0,05$). Эти изменения h ГДА и ВДА, по-видимому, связаны со снижением реактивности в отношении внешних стимулов, характерных для солей лития [5]. Отмечено снижение амплитуды достоверных ритмов ВДА с 48-минутной гармоникой ($p < 0,05$) на фоне введения ЛК 2,0 и 3,0 мЭкв/кг. Показатель ϕ на обоих этапах исследования не претерпел существенных изменений под действием тестируемых образцов.

Таблица 1. – Влияние 7-кратного интрагастрального введения лития таурата и лития карбоната в дозах 1,0; 2,0 и 3,0 мЭкв/кг на параметры 48-минутных ритмов ГДА и ВДА крыс-самцов Wistar

АДАПТАЦИЯ								
Группа, доза (мЭкв/кг)	ГДА				ВДА			
	<i>h</i>	<i>A</i>	φ	<i>p</i>	<i>h</i>	<i>A</i>	φ	<i>p</i>
КГ	51,6±6,2	27,4	-0,2	$p<0,05$	48,5±6,2	24,8	-0,7	$p<0,05$
ЛТ 1,0	28,5±6,0*	13,4	2,5	$p<0,05$	23,2±4,7* ⁰	11,8	4,3	$p<0,05$
ЛТ 2,0	35,3±5,7	16,7	-0,1	-	36,4±6,4	15,9	1,0	-
ЛТ 3,0	35,3±6,4	10,1	-2,8	-	26,9±4,9	4,5	-2,8	-
ЛК 1,0	29,6±5,0*	16,4	5,1	$p<0,05$	27,7±3,4	13,6*	5,2	$p<0,05$
ЛК 2,0	28,0±6,3 ⁰	10,9	-0,6	-	25,5±6,0*	11,3*	0,5	$p<0,05$
ЛК 3,0	22,4±4,4 ⁰	1,9	1,7	-	16,6±3,3 ⁰	1,7	0,3	-
ТЕСТИРОВАНИЕ								
КГ	24,4±2,8 [#]	11,8	2,7	$p<0,05$	22,5±3,7 [#]	8,8	2,6	-
ЛТ 1,0	15,3±5,3 [×]	4,9	-5,1	$p<0,05$	17,5±5,7	5,3	-3,0	-
ЛТ 2,0	13,7±2,4	2,4	0,7	-	11,5±3,0	0,5	7,5	-
ЛТ 3,0	16,5±3,8	6,8	-2,3	-	13,1±3,8	5,4	-1,9	-
ЛК 1,0	22,3±4,6	10,9	-0,6	-	23,4±2,7	11,9	-1,3	$p<0,05$
ЛК 2,0	13,2±4,2	2,4	-0,1	-	13,1±4,2	3,1	-2,1	-
ЛК 3,0	11,7±3,1 ⁰	2,3	3,9	-	9,7±2,8	1,6	8,6	-

Примечание: КГ – контрольная группа; ЛТ – лития таурат; ЛК – лития карбонат; *p* – статистически значимые эллипсы ошибок; различия статистически значимы: в сравнении с КГ: $P<0,05$, * – критерий Крускалла-Уоллиса с последующей обработкой по критерию Данна (для групп, характеризующихся достоверными ритмами); то же, [×] – критерий Манна-Уитни; то же, ⁰ – критерий Крускалла-Уоллиса с последующей обработкой по критерию Данна (для всех исследуемых групп); различия статистически значимы в сравнении с этапом адаптации: $P<0,05$, [#] – критерий Уилкоксона

В условиях пост-адаптационного тестирования статистически значимые ритмы ГДА присутствовали в контроле и на фоне введения ЛТ (1,0 мЭкв/кг) – это означало, что на этапе тестирования, как и на этапе адаптации, органическая соль лития не вызывала «тонких» нарушений биоритмов, в то же время оказывала депримирующее действие, снижая мезор (на 37,3 % от уровня контроля, $p<0,05$). ЛК, вводимый в той же дозе, с одной стороны, дизрегулировал ультрадианные ритмы локомоторной активности, с другой – не вызывал седации (снижение мезора на 8,6 % относительно контроля, $p>0,05$).

Результаты проведенных экспериментов показали следующее: на этапах адаптации и тестирования ЛТ в дозе 1,0 мЭкв/кг, не нарушая «естественный» рисунок биоритмов ГДА и ВДА (повторяющий таковые на фоне введения растворителя), оказывал существенное успокаивающее действие. Напротив, ЛК в дозе 1,0 мЭкв/кг вызывал дизритмию на этапе «тестирование», что расценивалось

как побочное действие, тогда как целевого седативного эффекта не было выявлено (он проявлялся в существенно более высоких дозах 2,0 и 3,0 мЭкв/кг).

Выводы. Использование нового подхода к оценке изменений параметров 48-минутных ритмов двигательной активности на фоне применения солей лития в тесте актометрии позволяет более полно оценить хронотропные эффекты, неизменно сопровождающие основное фармакологическое действие указанных соединений [3]. Наиболее чувствительным показателем в выбранных нами экспериментальных условиях был мезор ГДА и ВДА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Методические рекомендации по изучению нейролептической активности лекарственных средств / Р.У. Островская [и др.] // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – Гл. 15. – С. 251–263.

2. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder // Lakshmi N Yatham [et al.] // Bipolar Disord. – 2018. – Vol. 20, No 2. – P. 97–170.

3. O'Donnell, K.C. The Behavioral Actions of Lithium in Rodent Models: Leads to Develop Novel Therapeutics / K.C. O'Donnell, T.D. Gould // Neurosci Biobehav Rev. – 2007. – Vol. 31, No 6. – P. 932–962.

ИЗМЕНЕНИЯ В ПУЛЕ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЫ КРЫС ПРИ 28-ДНЕВНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Семенчук А.К.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Введение. На фоне хронического употребления этанола развивается большое количество патологий, одной из которых является алкогольная миопатия. Симптомы мышечной слабости, затруднения при ходьбе, мышечные судороги у лиц, злоупотребляющих алкоголем, были установлены еще в конце 19 века американским доктором Дж. Джексоном. По современным данным, у 40-60% людей, неумеренно употребляющих спиртное, одним из наиболее распространенных повреждений мышечной ткани является алкогольная миопатия [1]. Несмотря на широкое распространение данной патологии, ее патогенетические механизмы до конца не выяснены, что вызывает сложности при постановке диагноза и подборе эффективной терапии.

Алкогольное поражение мышц является многофакторным заболеванием, механизм его возникновения сложен. Основным механизмом данного явления является длительный дисбаланс между накоплением и распадом белка в скелетных мышцах. При этом основным фактором, способствующим такому