

УСТИН М. А., ЗОРЬКИН М. В., ДАВЫДОВА Е. А., КУРЫНОВ П. А.
ВЛИЯНИЕ АНАПРИЛИНА И КАРДИОКСИПИНА НА ПОВЕДЕНИЕ КРЫС
С МЕДИКАМЕНТОЗНЫМ ГИПЕРТИРЕОЗОМ И АНЕМИЕЙ
В ТЕСТЕ «ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ»

Аннотация. На модели сочетания железодефицитной анемии и гипертиреоза исследовано влияние анаприлина и его комбинации с кардиоксипином (3-оксипиридина хлоридом) на двигательно-поведенческие реакции белых крыс. Показано, что введение анаприлина снижает горизонтальную и вертикальную двигательную активность и исследовательскую активность. Дополнительное применение кардиоксипина предотвращает это снижение.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, гипертиреоз, двигательная активность, анаприлин, кардиоксипин.

USTIN M. A., ZORKIN M. V., DAVYDOVA E. A., KURYNOV P. A.
THE EFFECT OF ANAPRILIN AND CARDIOXYPINE ON THE BEHAVIOR OF RATS
WITH DRUG-INDUCED HYPERTHYROIDISM AND ANEMIA
IN THE "OPEN FIELD" TEST

Abstract. The effect of anaprilin and its combination with cardioxypine (3-oxypyridine chloride) on the motor-behavioral reactions of white rats was studied using the model of combination of iron deficiency anemia and hyperthyroidism. It has been shown that the administration of anaprilin reduces horizontal and vertical motor activity and research activity. The additional use of cardioxypine prevents this decrease.

Keywords: iron deficiency anemia, hyperthyroidism, motor activity, anaprilin, cardioxypine.

Введение. В последние десятилетия особое внимание клиницистов и исследователей привлекает поиск эффективных методов коррекции сочетанной патологии. Нарушение функции щитовидной железы является одной из наиболее распространенных эндокринных заболеваний [1]. При этом ряд исследователей обращает внимание на нарушение обмена железа и частое развитие анемий различного генеза у пациентов как с гипо-, так и с гипертиреозом [2; 3]. Основное внимание при постановке экспериментов и в клинических исследованиях вполне обоснованно обращается на оценку функции сердечно-сосудистой системы. Ранее было показано, что в условиях сочетания анемии и гипертиреоза наблюдается достоверное снижение показателей вариабельности сердечного ритма, но введение анаприлина не предотвращает это изменение [4].

В настоящее время как дополнительные критерии эффективности лечения как медикаментозного, так и хирургического используются показатели качества жизни [5; 6], которые не всегда напрямую коррелируют с клиническими данными, а при высоком уровне тревожности пациентов оказывают негативное влияние на сердце. В экспериментальных же исследованиях условным аналогом служат данные двигательной активности животных, оцениваемые в специальных поведенческих тестах, в качестве одного из которых используется тест «Открытое поле» [7; 8].

Цель работы: исследование влияния сочетания медикаментозного гипертиреоза и железодефицитной анемии на двигательно-поведенческие реакции белых крыс в тесте «Открытое поле» и их изменение на фоне введения анаприлина и кардиоксипина.

Материалы и методы. Исследования проведены в учебном виварии Медицинского института МГУ им. Н. П. Огарева. Железодефицитная анемия моделировалась на белых беспородных неполовозрелых крысах в течение 10 суток по методу Дыгай А. М. с соавт. с соблюдением правил работ на экспериментальных животных [9]. Гипертиреоз достигался путем введения зондовым способом L-тироксина (50 мкг/кг) с 11 по 20 сутки эксперимента. В контрольную группу вошли животные, не получавшие каких-либо других лекарственных препаратов. Опытную группу 1 составили животные, получавшие с 11 по 20 сутки анаприлин (10 мг/кг). Опытную группу 2 составили животные, получавшие анаприлин в вышеуказанной дозе и кардиоксипин (3-оксипиридина гидрохлорид) (5 мг/кг) внутримышечно с 11 по 20 сутки эксперимента.

На 21 сутки оценивались двигательно-поведенческие реакции в тесте «Открытое поле» по стандартной методике. Продолжительность опыта для каждой отдельной крысы составила 15 минут.

Полученные данные подвергались статистической обработке с использованием t-критерия Стьюдента, χ^2 , критерия Фишера. Вычисления выполнялись в приложении Excel.

Результаты. В контрольной группе регистрировалось увеличение горизонтальной двигательной активности животных (табл. 1). Введение анаприлина привело к снижению горизонтальной активности животных в основной группе 1 за первые 5 минут наблюдения на 47%, с 6 по 10 минуту – на 31% и с 11 по 15 минуту – на 62% по сравнению с показателями контрольной группы. В целом за 10 минут наблюдения снижение составило 42%, за 15 минут – 46%. Дополнительное применение кардиоксипина в основной группе 2 не только предотвратило это снижение, но и позволило достоверно увеличить количество пересекаемых клеток (рис. 1). При этом доля животных, не проявляющих двигательной горизонтальной активности в динамике теста, достоверно не отличалась в сравниваемых группах.

Таблица 1

**Влияние анаприлина и кардиоксипина на показатели горизонтальной активности
белых крыс в тесте «Открытое поле» (клетки) ($M \pm m$)**

Условия эксперимента	n	за 1-5 мин	за 6-10 мин	за 11-15 мин	За 10 мин всего	за 15 мин, всего
Интактная группа	10	35,50±1,95	3,60±0,65*#Δ	6,00±1,11*	39,1±2,36*#	45,1±2,41*#
Контрольная группа	10	38,20±3,27	15,40±3,59*	14,00±3,57*	53,60±4,63*	67,60±5,82*
Опытная группа 1	15	20,40±4,12*#	10,60±2,14*	5,27±0,76#	31,00±5,37#	36,27±5,18#
Опытная группа 2	10	51,70±4,78*#Δ	30,30±4,00*#Δ	4,60±1,22#	82,10±4,01*#Δ	86,70±4,72*#Δ

Примечания: достоверность различий $p < 0,05$ с данными интактной группы – *; с данными контрольной группы – #, с данными основной группы 1 – Δ.

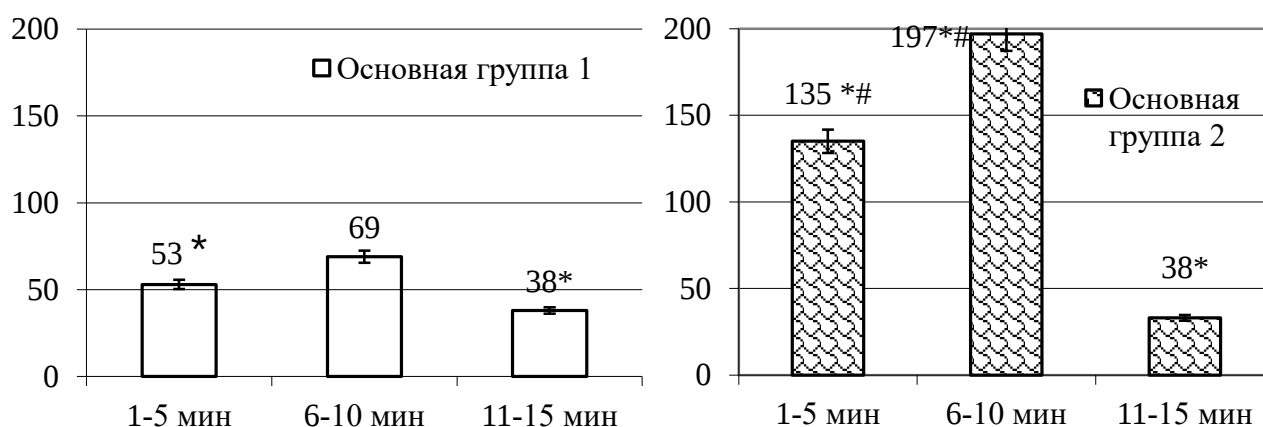


Рис. 1. Динамика количества клеток в тесте «Открытое поле» (в % к контрольной группе).

Примечания: достоверность различий $p < 0,05$ с данными контрольной группы – *, с данными опытной группы 1 – #.

Сходная картина наблюдалась при оценке вертикальной активности животных, критерием которой было количество свободных и пристеночных стоек. Количество свободных стоек в опытной группе 1 снизилось с $5,40 \pm 0,67$ до $1,47 \pm 0,42$ за 10 минут наблюдения ($p < 0,05$) и с $7,30 \pm 0,92$ до $1,60 \pm 0,46$ ($p < 0,05$) за весь период наблюдения. Кроме этого наблюдался достоверный рост количества животных, вообще не делавших свободные стойки. Так, если в контрольной серии за первые 5 минут наблюдения стойки делали все животные, в 1-й опытной серии количество животных, не совершавших свободные стойки, составило 7 из 15 ($p < 0,05$). Количество животных, не делавших свободные стойки, за весь

период наблюдения в опытной группе 1 также возрастало по сравнению с контролем (с 0 из 10 до 6 из 15, по критерию $\chi^2=5,26$, $p=0,0337$).

В опытной группе 2 наблюдался рост вертикальной активности: количество свободных стоек возросло за 1-5 минуты с $0,733 \pm 0,206$ до $4,30 \pm 0,65$ ($p < 0,05$), за 10 минут – с $1,47 \pm 0,42$ до $5,80 \pm 0,83$ ($p < 0,05$) и за 15 минут – с $1,60 \pm 0,46$ до $6,40 \pm 0,86$ ($p < 0,05$) (рис. 2). В опытной группе 2 количество животных, не совершавших свободные стойки, достоверно уменьшалось по сравнению с опытной группой 1. За первые 5 минут и, соответственно, за весь период наблюдения все животные делали свободные стойки ($p < 0,05$).

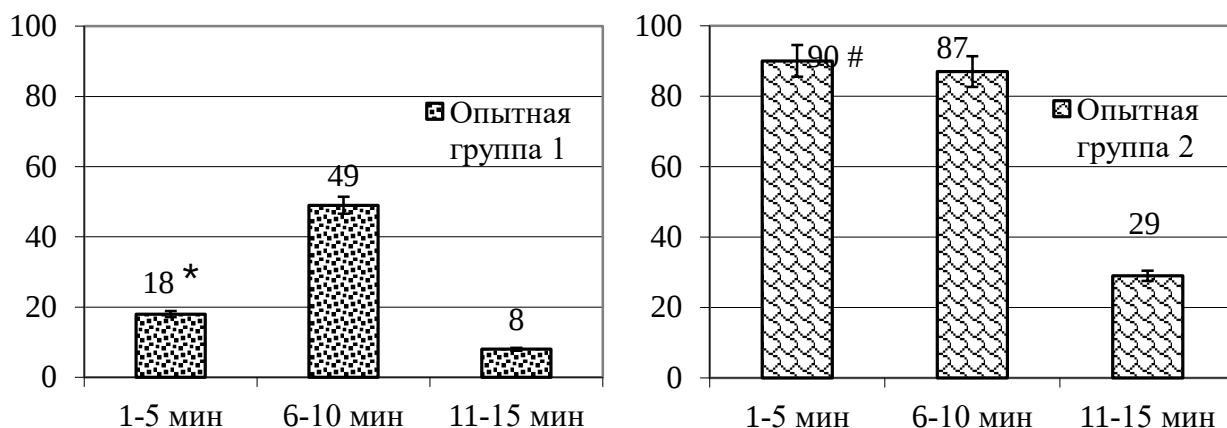


Рис. 2. Динамика количества свободных стоек в тесте «Открытое поле»

(в % к контрольной группе).

Примечания: достоверность различий $p < 0,05$ с данными контрольной группы – *, с данными опытной группы 1 – #.

По количеству животных, не совершавших пристеночные стойки, наблюдалась достоверная разница между показателями интактной (2 из 10) и контрольной групп (8 из 10) на 11-15 минутах наблюдения ($p < 0,05$). В опытной группе 1 показатели достоверно не отличались от контроля. В опытной группе 2 число животных, не совершавших пристеночные стойки, достоверно снижалось по сравнению с показателями контрольной группы на 6-10 минуте с 6 из 10 до 1 из 10 и на 11-15 минуте с 8 из 10 до 2 из 10 ($p < 0,05$). При этом количество пристеночных стоек в опытной группе 2 увеличилось по сравнению с опытной группой 1 за 1-5 минуты в 3,7 раза ($p < 0,01$), за 6-10 минуты – в 4,4 раза ($p < 0,05$). За весь период наблюдения рост показателя составил 3,5 раза ($p < 0,05$).

Количество обследованных норок отражает исследовательскую активность животных в тесте «Открытое поле». В контрольной группе животных наблюдалось достоверное сокращение исследовательской активности подопытных крыс за 10 минут наблюдения на 36% ($p < 0,05$) и за 15 минут – на 37% ($p < 0,05$) по сравнению с данными интактных животных. Исследовательская активность в опытной группе 1 не отличалась от показателей контроля,

оставаясь ниже данных интактной группы на 43,5% уже на 1-5 минутах и на 32% за весь период наблюдения ($p < 0,05$). В опытной группе 2 наблюдался достоверный рост показателя и на 90,4% за весь период наблюдения, причем наиболее выраженным он был на 1-5 минутах (с $5,60 \pm 0,57$ до $10,40 \pm 1,95$, $p < 0,05$) и на 6-10 минутах (с $2,70 \pm 0,64$ по $5,70 \pm 0,56$, ($p < 0,05$), достигнув при этом уровня интактной группы, а на 6-10 минуте даже достоверно превысив его в 2,1 раза (рис. 3).

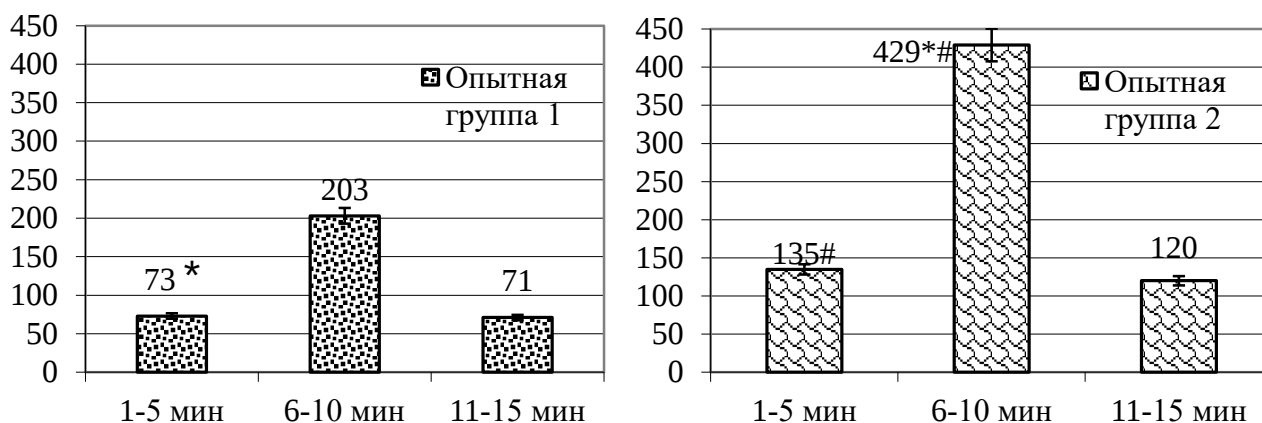


Рис. 3. Динамика количества исследованных норок в тесте «Открытое поле»
(в % к контрольной группе).

Примечания: достоверность различий $p < 0,05$ с данными контрольной группы – *, с данными опытной группы 1 – #.

По количеству выходов в центр опытная группа 1 ($2,20 \pm 0,40$) и опытная группа 2 ($2,73 \pm 0,61$) достоверно превышали показатель контроля ($0,40 \pm 0,16$, $p < 0,05$).

Отражением тревожности животных в тесте «Открытое поле» являются количество оставленных меток и продолжительность груминга (табл. 2).

Таблица 2

Динамика продолжительности груминга в тесте «Открытое поле» (в секундах) ($M \pm m$)

Условия эксперимента	за 1-5 мин	за 6-10 мин	за 11-15 мин	за 10 мин всего	за 15 мин всего
Интактная группа	$5,8 \pm 2,4$	$12,88 \pm 4,53$	$2,0 \pm 1,3$	$18,6 \pm 5,2$	$20,6 \pm 4,6$
Контрольная группа	$13,9 \pm 3,2$	$20,9 \pm 4,5$	$1,38 \pm 1,12$	$34,8 \pm 2,9$	$36,1 \pm 3,0$
Опытная группа 1	$4,25 \pm 1,5\#$	$13,4 \pm 3,3$	$4,88 \pm 1,81$	$16,13 \pm 4,24\#$	$22,5 \pm 4,1\#$
Опытная группа 2	$11,7 \pm 2,4$	$7,1 \pm 3,1\#$	$7,25 \pm 2,59$	$18,9 \pm 19\#$	$26,1 \pm 3,6\#$

Примечания: достоверность различий $p < 0,05$ с данными интактной группы – *; с данными контрольной группы – #, с данными основной группы 1 – Δ.

По количеству оставленных меток сравниваемые группы не отличались. Продолжительность груминга в опытной группе 1 была достоверно меньше контроля за 1-5 минуты наблюдения, в опытной группе 2 – за 6-10 минуты. За 10 минут наблюдения показатель был меньше данных контроля в опытной группе 1 на 55%, в опытной группе 2 – на 46%, за 15 минут наблюдения – на 48% и 30% соответственно.

Заключение. Введение анаприлина в условиях моделирования сочетания медикаментозного гипертиреоза и железодефицитной анемии снижало уровень тревожности крыс в тесте «Открытое поле», о чем свидетельствует сокращение продолжительности груминга. Но при этом наблюдалось достоверное снижение двигательной и исследовательской активности животных. Комбинированное применение анаприлина и кардиоксипина позволило увеличить показатели горизонтальной и вертикальной двигательной активности, повысить исследовательскую активность животных в тесте «Открытое поле» на всех периодах наблюдения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dorgalaleh A., Mahmoodi M., Varmaghani B. et al. Effect of thyroiddysfunctions on blood cell count and red blood cell indice // Iran J. Ped. Hematol. Oncol. – 2013. – Vol. 3. – P. 73–77.
2. M'Rabet-Bensalah K., Aubert C. E., Coslovsky M. Thyroid dysfunction and anaemia in a large population-based study // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2016. – Vol. 84. – P. 627–631.
3. Szczepanek-Parulska E., Hernik A., Ruchała M. Anemia in thyroid diseases // Polish Archives of Internal Medicine. – 2017. – Vol. 127 (5). – P. 352–360.
4. Устин М. А., Зорькина А. В. Влияние кардиоксипина на некоторые показатели вариабельности сердечного ритма на фоне моделирования железодефицитного состояния и гипертиреоза // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № S6. – С. 16.
5. Новик А. А., Ионова Т. И., Калядина С. А., Никитина Т. П., Федоренко Д. А., Курбатова К. А. Методологические стандарты разработки новых инструментов оценки симптомов в клинической медицине // Вестник Межнационального центра исследования качества жизни. – 2010. – Т. 16, № 15-16. – С. 6–11.
6. Скачко Т. В., Животов В. А., Ветшев П. С. Оценка качества жизни больных с заболеваниями щитовидной железы с синдромом тиреотоксикоза, как критерий эффективности хирургического лечения // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 20–24.
7. Судаков С. К., Назарова Г. А., Алексеева Е. В., Башкатова В. Г. Определение уровня

тревожности у крыс в тестах «открытое поле», «крестообразный приподнятый лабиринт» и тесте Фогеля // Бюл. эксп. биологии и медицины. – 2013. – Т. 155, № 3. – С. 268–270.

8. Пермяков А. А., Елисеева Е. В., Юдицкий А. Д., Исакова Л. С. Поведенческие реакции у экспериментальных животных с различной прогностической устойчивостью к стрессу в тесте «открытое поле» // Вестник Удмуртского университета. Биология. Науки о земле. – 2013. – Вып. 3. – С. 83–90.
9. Дыгай А. М., Удут Е. В., Бурмина Я. В., Сотникова Л. С., Мирошниченко Л. А., Симанина Е. В., Зюзьков Г. Н., Жданов В. В., Удут В. В., Минакова М. Ю. Способ моделирования железодефицитной анемии: патент РФ на изобретение № 2553344 [Электронный ресурс] // Бюл. № 16. – 10.06.2015. – Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2553344C1/ru> (дата обращения 15.05.2023).