

## ВЛИЯНИЕ ХЛОРАЛГИДРАТА НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ У СТАРЫХ КРЫС

© 2019 г. Н. С. Щербак<sup>1, 2, \*</sup>, Н. В. Кузьменко<sup>1, 2</sup>, М. Г. Плисс<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова,  
Санкт-Петербург, Россия

\*E-mail: ShcherbakNS@yandex.ru

Поступила в редакцию 02.04.2019 г.

После доработки 14.05.2019 г.

Принята к публикации 15.05.2019 г.

У старых крыс линии Вистар исследовали влияние наркотизации хлоралгидратом на уровень систолического артериального давления (САД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), летальность, неврологический статус и поведение в тестах “светло-темновая камера”, “открытое поле”, “сужающаяся дорожка”. Показано, что внутрибрюшинное применение хлоралгидрата в дозе 400 мг/кг у крыс линии Вистар в возрасте 24 мес. приводит к существенному снижению САД, учащению ЧСС, нарастанию неврологического дефицита, летальности, угнетению ориентировочно-исследовательской деятельности и увеличению психоэмоционального напряжения в тесте “открытое поле”. Проведение экспериментальных исследований с участием старых крыс линии Вистар с целью эффективного внедрения новых протективных воздействий в клиническую практику требует внимательного выбора средств наркотизации и набора тестов для оценки поведенческих реакций.

*Ключевые слова:* хлоралгидрат, систолическое артериальное давление, неврологический дефицит, старые крысы линии Вистар, тесты: светло-темновая камера, открытое поле, сужающаяся дорожка

DOI: 10.1134/S0869813919070094

Увеличение продолжительности жизни населения приводит к повышению риска развития инфаркта миокарда и инсульта головного мозга, во многом обусловленных возрастным спадом метаболических процессов и функционирования систем организма. Наиболее уязвимыми к неблагоприятным воздействиям внешней и внутренней среды старого организма являются нервная и сердечно-сосудистая системы. Для разработки способов профилактики и ограничения степени повреждения сердца и головного мозга у лиц пожилого возраста необходимо проведение доклинических экспериментальных исследований на животных соответствующего возрастного диапазона для последующей экстраполяции полученных результатов в клиническую практику. Экспериментальные модели требуют глубокой анестезии животных, чтобы вызвать инсульт или инфаркт миокарда хирургическим путем. К анестетикам, применяемым в экспериментальной физиологии при проведении хирургических манипуляций на грызунах, предъявляются определенные требования: анестезия должна быть достаточно долгой, чтобы проведение хирургического вме-

шатательства было успешным, быстрое пробуждение, минимальное воздействие на функционирование сердечно-сосудистой системы или рефлексы. Кроме того, препарат не должен обладать нейропротективным эффектом во избежание синергизма в исследованиях способов защиты мозга при инсульте, а также иметь невысокую стоимость. Исходя из вышеперечисленных требований, во всем мире и в нашей стране в качестве средства наркотизации у различных видов грызунов (крысы, мыши, песчанки монгольские) наиболее широко используют хлоралгидрат [1–3]. Однако возрастные особенности изменения показателей гемодинамики и функционирования нервной системы при применении хлоралгидрата как средства анестезии у старых крыс остаются малоизученными.

Цель исследования – изучить влияние хлоралгидрата на изменения показателей гемодинамики и поведенческие реакции у старых крыс линии Вистар.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все эксперименты были проведены в соответствии с принципами Базельской декларации и рекомендациями Этических комитетов ФГБОУ ВО “ПСПбГМУ им. И.П. Павлова”, ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России, а также в соответствии с требованиями документа: Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 29.08.2014 № 51 “Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)”.

*Экспериментальные животные.* Эксперименты выполнены на самцах крыс линии Вистар (питомник “Рапполово” РАН, Ленинградская область) в возрасте 24 мес. и массой тела  $381 \pm 19.3$  г. Животных содержали в стандартных условиях вивария при 12/12-часовом свето-темновом режиме, температуре  $22 \pm 1^\circ\text{C}$  и свободном доступе к стандартному корму и питьевой воде.

*Дизайн исследования.* Хлоралгидрат (Sigma-Aldrich, США) в дозе 400 мг/кг массы тела животного, разведенный в 0.9%-ном растворе натрия хлорида (ОАО НПК “ЭСКОМ”, Россия) из расчета 10 мл/кг массы тела животного, вводили внутривентриально. Животные случайным образом были распределены на экспериментальные группы: 1) “Контроль” – крысы, которым вводили 0.9%-ный раствор натрия хлорида в объеме, эквивалентном объему раствора хлоралгидрата ( $n = 7$ ); 2) “Опыт” – крысы с применением хлоралгидрата ( $n = 7$ ). Животных из групп “Контроль” и “Опыт” включали в эксперимент одновременно. У животных до и через 25 мин после введения физиологического раствора или хлоралгидрата соответственно проводили неинвазивную регистрацию параметров гемодинамики. Через 48 ч оценивали летальность, неврологический статус и поведенческие реакции.

*Неинвазивная регистрация параметров гемодинамики.* Регистрация систолического артериального давления (САД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) проводилась на хвостовой артерии у бодрствующей крысы, зафиксированной в рестрейнере, и затем после введения физиологического раствора или хлоралгидрата соответственно. Регистрация параметров гемодинамики осуществлялась с использованием компьютерной программы Chart на базе системы NIBP неинвазивного измерения кровяного давления (ADInstruments Pty Ltd), включающей ML125 NIBP контроллер, MLT125R датчик пульса и хвостовую манжетку для крыс. Частота опроса – 100 Гц, FFT – 1024. Данная система позволяет регистрировать неинвазивным способом САД на хвостовой артерии крысы, а также рассчитывать ЧСС. При проведении измерений на хвосте животного фиксировались манжетка и датчик. Нагнетание воздуха вызывало сжатие хвостовой артерии манжеткой и исчезновение пульсаций, затем воздух автоматически медленно спускался, начало пульсаций соответствовало значению САД. Во время каждой регистрации пара-

метры измерялись по 3–5 раз, а затем рассчитывались их средние арифметические значения.

*Оценка летальности.* Летальность вычисляли как отношение количества невыживших животных через 48 ч от начала эксперимента к общему числу животных в группе.

*Оценка неврологического дефицита.* Для оценки неврологических нарушений, вызванных введением хлоралгидрата, применяли метод оценки неврологического дефицита по шкале С.Р. McGraw с модификациями предложенными К. Ohno с соавт. [1]. Итоговый балл высчитывали как сумму баллов, оценивающих отдельные неврологические симптомы. При этом значение итогового балла 23 свидетельствовало о максимальной выраженности неврологических нарушений, а 0 баллов – об их отсутствии [2].

*Поведенческие тесты.* Изучение поведенческих реакций старых крыс линии Вистар проводили в тестах: “светло-темная камера”, “открытое поле” и “сужающаяся дорожка” с использованием одноименных установок (ООО “НПК Открытая наука”, Россия).

Установка “светло-темная камера” представляла собой две соединенные камеры: светлую и темную, между этими камерами установлена перегородка с отверстием, размеры каждой камеры  $30 \times 30 \times 30$  см. Животное помещали в светлый отсек и 5 мин фиксировали его поведение. Регистрировали следующие показатели: латентный период первого захода в темный отсек, число перемещений между отсеками, выглядывание из темного в светлый отсек, время, проведенное в темном и светлом отсеках, число вставаний на задние лапы в светлом отсеке.

Установка “открытое поле” представляла собой круглую арену белого цвета диаметром 97 см, с высотой стенок 42 см, диаметр отверстий в полу 2 см. Арена была разделена на 12 периферических и 7 центральных квадратов. Крысу аккуратно помещали в центр “поля” и в течение 5 мин регистрировали следующие показатели: латентный период выхода из центра (с), число пересеченных периферических квадратов, количество пристеночных и свободных подъемов на задние лапы, продолжительность реакции замирания (с), число обследований отверстий, количество эпизодов и общая продолжительность (с) актов груминга, число уринаций, количество дефекаций (по числу дефекационных болюсов).

Установка “сужающаяся дорожка” состояла из сужающейся дорожки и темной камеры, установленной у ее узкой части, высота установки над уровнем пола составляла 100 см. Дорожка длиной 165 см состояла из узкого верхнего и нижнего широкого луча. Верхний луч был приподнят над нижним на 2 см. Изменение ширины дорожки для верхнего луча составляет от 6 до 1.5 см, для нижнего луча от 10 до 5.5 см. Верхний луч предназначен для перемещения животных, нижний предотвращает падение животных при соскальзывании с верхнего луча. В тесте “сужающаяся дорожка” регистрировали следующие параметры: количество постановок конечности на нижний луч (число ошибок), количество соскальзываний конечности с верхнего луча на нижний (когда кисть или стопа размещена на обоих лучах) и общее количество шагов, произведенных от стартовой линии до захода животного в темную камеру. Для передней и задней конечностей подсчет производили отдельно. Данные представляли в виде коэффициента соскальзывания для передней и задней конечностей [4]. Крыс предварительно обучали пересекать всю длину установки. Тесты проводили в порядке возрастания их стрессорности: “светло-темная камера”, “открытое поле” и “сужающаяся дорожка”. Известно, что при такой последовательности тестов предшествующее тестирование не оказывает существенного влияния на результаты следующего за ним теста [5].

*Статистический анализ.* Результаты обрабатывались статистически с использованием программ “STATISTICA 6.0” (StatSoft, Inc.) и Microsoft Excel 2003. После

**Таблица 1.** Параметры гемодинамики и их изменение у старых крыс линии Вистар при наркотизации хлоралгидратом

Параметры	Экспериментальные группы			
	Контроль		Опыт	
	до введения физиологического раствора	после введения физиологического раствора	до введения хлоралгидрата	после введения хлоралгидрата
АД сист., мм рт. ст.	100.2 ± 3.7	101.3 ± 3.7	101.2 ± 3.5	53.8 ± 7.7*
ЧСС	341 ± 14	343 ± 12	340 ± 14	397 ± 15*

\*  $p < 0.05$  при сравнении с группой “Опыт” до введения хлоралгидрата.

проверки распределения на нормальность значимость различий между группами оценивали с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. В случае ненормального распределения данных статистическую обработку проводили с использованием  $U$ -критерия Манна–Уитни. Оценку различий также проводили при помощи точного критерия Фишера. Результаты представлены в виде среднего арифметического и его стандартной ошибки. Различия учитывались как значимые при  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех животных до начала эксперимента отмечалась редкость волосяного покрова, местами облыселость, дряблость мышц и некоторая замедленность движений. Выраженных неврологических нарушений не наблюдалось, индекс неврологического дефицита в группах “Контроль” и “Опыт” составил 0.29 (min 0—max 1) и 0.43 (min 0—max 1) соответственно. Наши наблюдения за крысами в возрасте 24 месяцев подтверждаются сведениями о том, что по мере старения организма отмечается выбор поведения с минимальными энергозатратами [6]. Установленный в нашем исследовании показатель массы тела у старых крыс линии Вистар согласуется с результатами объединяющего анализа данных по связи между возрастом и массой тела для беспородных и линейных крыс [7]. Исходные параметры гемодинамики у крыс двух экспериментальных групп значимо не отличались между собой (табл. 1).

Следует отметить, что показатели гемодинамики были несколько ниже параметров, регистрируемых у крыс данной линии в более молодом возрасте [8, 9]. Незначительное понижение САД у крыс к 24 мес. также было зарегистрировано в другом экспериментальном исследовании [10] и может объясняться замедлением протекания метаболических процессов с увеличением возраста. Для исключения получения искаженного результата при измерении параметров гемодинамики животных на протяжении 24 мес. еженедельно приучали к рестрейнеру, так как известно, что фиксирование животного или помещение его в камеру ограниченного размера приводит к эмоциональному стрессу с сопровождающейся перестройкой работы ряда систем организма.

При введении крысам физиологического раствора в группе “Контроль” достоверных различий в показателях гемодинамики не наблюдалось (табл. 1). Применение хлоралгидрата у крыс в группе “Опыт” приводило к достоверному снижению САД на 46.8% и значимому учащению ЧСС на 16.4% по сравнению с исходными показателями (табл. 1). В нашем исследовании у старых крыс Вистар применение хлоралгидрата способствовало существенному понижению САД, которое, в свою очередь, приводило к развитию компенсаторной реакции в виде учащения ЧСС в ответ на критическое понижение кровяного давления. В исследовании, проведен-

ном на самцах крыс линии Вистар в возрасте 5–6 мес., применение хлоралгидрата в аналогичной дозе приводило к иному изменению параметров гемодинамики [9]. Так, при исходном значении САД  $121 \pm 10.1$  мм рт.ст. и ЧСС  $306.7 \pm 70.8$  уд/мин введение хлоралгидрата способствовало снижению САД на  $25.9 \pm 10.3\%$  и ЧСС на  $17 \pm 20.4\%$  [9]. Понижение артериального давления при наркотизации различными дозами хлоралгидрата было показано еще в нескольких исследованиях на самцах крыс различных линий [11]. Понижение среднего артериального давления до  $\sim 80$  мм рт. ст., измеренного при помощи канюли на хвостовой артерии, также было установлено при внутрибрюшинном введении хлоралгидрата в дозе 360 мг/кг в исследовании, проведенном на самцах крыс линии Sprague–Dawley массой 250–300 г. К сожалению, авторы в своей работе не указали исходное артериальное давление и возраст животных [11]. В другом исследовании, в котором также не указан возраст животных, проведенном на самцах крыс линии CD(BR) массой 225–250 г и исходном среднем значении артериального давления 128 мм рт.ст., измеренного инвазивным способом, применение хлоралгидрата в дозах 300 и 400 мг/кг через 30 мин приводило к его достоверному ( $p < 0.05$ ) понижению до 88 и 67 мм рт.ст. соответственно [12]. На основании полученных нами результатов и сведений литературы следует, что у самцов крыс наркотизация хлоралгидратом сопровождается понижением артериального давления, при этом степень понижения и ЧСС существенным образом зависит от введенной дозы и возраста животного.

Через 48 ч после введения физиологического раствора в группе “Контроль” все животные были живы, выраженных неврологических нарушений обнаружено не было, индекс неврологического дефицита составил 0.57 (min 0–max 2) и значимо не отличался от исходного значения ( $p > 0.05$ ). В группе “Опыт” через 48 ч после внутрибрюшинного введения хлоралгидрата летальность составила 42.9% (3 из 7 животных). Из литературных источников следует, что хлоралгидрат, применяемый в дозах 300–450 мг/кг для анестезии у крыс, не приводит к летальности [9, 12]. Известно, что летальный исход при ишемическом повреждении головного мозга наступает в первые несколько суток, что обусловлено развитием отека и феноменом отсроченной гибели нейронов [3]. У животных группы “Опыт”, выживших после введения хлоралгидрата, отмечались симптомы неврологического дефицита в виде вялости, замедленности движений, тремора, слабости конечностей, одностороннего полуптоза, индекс неврологического дефицита составил 2.87 (min 1–max 4) и был значимо выше исходного значения ( $p < 0.05$ ). Достоверное нарастание симптомов неврологического дефицита и увеличение летальности объясняется развитием ишемического повреждения головного мозга при критической церебральной гипотонией, вызванной анестезией хлоралгидратом.

У крыс группы “Опыт” в тесте “открытое поле” ориентировочно-исследовательская деятельность характеризовалась угнетением всех ее составляющих по сравнению с животными группы “Контроль” (табл. 2): отмечалось достоверное уменьшение числа пересеченных периферических квадратов на 51.7%, числа вертикальных стоек на 58.6%, количества обследований отверстий на 69.9%. Животные группы “Опыт” более длительное время находились в неподвижности, чем животные в группе “Контроль”, что свидетельствует о снижении исследовательской активности и повышении уровня эмоционального напряжения крыс (табл. 2). Также у крыс группы “Опыт” отмечалось повышение уровня тревожности и психоэмоционального напряжения через 48 ч после существенной церебральной гипотонии, вызванной однократным введением хлоралгидрата. Об изменении этих состояний в тесте “открытое поле” судили по значимому снижению времени нахождения в центральном квадрате на 51.4%, увеличению количества эпизодов груминга на 96.8% и в увеличению его общей продолжительности в 2.9 раза, по значи-

**Таблица 2.** Показатели поведенческих реакций старых крыс линии Вистар через 48 ч после применения хлоралгидрата в тесте “открытое поле”

Показатель	Экспериментальные группы	
	Контроль	Опыт
Латентный период выхода из центра, с	2.6 ± 0.5	1.2 ± 0.4*
Число пересеченных периферических квадратов	15.1 ± 0.7	7.3 ± 0.7*
Число пристеночных и свободных подъемов на задние лапы	5.4 ± 0.5	2.2 ± 0.7*
Время замирания, с	5.3 ± 1	13 ± 2*
Число обследований отверстий	4.3 ± 0.4	1.2 ± 0.7*
Количество эпизодов груминга	3.4 ± 0.5	6.7 ± 1.2*
Общее время груминга, с	47.6 ± 8	135.7 ± 22.7*
Число уриаций	1.4 ± 0.5	1.5 ± 0.5
Количество дефекаций (по числу болюсов)	1.9 ± 0.5	4.25 ± 0.4*

\*  $p < 0.05$  при сравнении с группой “Опыт”.

тому увеличению числа болюсов на 128% по сравнению с аналогичными показателями в группе “Контроль” (табл. 2).

Результаты, полученные при проведении теста “открытое поле”, были проанализированы и интерпретированы в соответствии с общепринятыми принципами трактовки наблюдаемых данных [13, 14]. Анализ поведенческих реакций в тесте показал, что ориентировочно-исследовательская деятельность, проявляемая в вертикальной и горизонтальной двигательной активности, длительности времени замирания, в исследовании отверстий, а также устойчивость психоэмоционального статуса и вегетативных реакций, выявляемых по длительности нахождения в центральном квадрате, по количеству и длительности актов груминга, числа болюсов при применении хлоралгидрата у старых крыс линии Вистар существенно снижается, что объясняется недостаточностью мозгового кровообращения, вызванного анестезией. Известно, что низкая двигательная активность и повышенная дефекация являются отражением повышенной эмоциональной реактивности [14], а увеличение длительности и частоты груминга указывает на нахождение животного в стрессе [15]. Результаты позволяют предположить, что вызванная путем введения хлоралгидрата церебральная гипоперфузия у крыс группы “Опыт” способствует значительному изменению функциональной активности структур головного мозга, входящих в состав лимбической системы, а также приводит к дисфункции структур, обеспечивающих локомоторную активность. Полученные нами результаты согласуются с результатами исследования на крысах молодого возраста, в котором было показано, что ишемия головного мозга, сформированная путем необратимой двухсторонней окклюзии общих сонных артерий, через 24 ч приводила к понижению двигательной и ориентировочно-исследовательской активности и повышению психоэмоционального напряжения животных [16]. Кроме того, известно, что существует положительная корреляция между высокой горизонтальной двигательной активностью, регистрируемой в тесте “открытое поле”, и повышенным кровяным давлением [17].

Для оценки поведенческих симптомов тревожности у старых крыс после применения хлоралгидрата был использован общепринятый тест свето-темнового выбора [18]. В тесте “светло-темновая камера” ни по одному из оцениваемых показателей поведение крыс группы “опыт” не отличалось от таковых у крыс группы “контроль”. Исходя из этих результатов, а также учитывая данные, полученные в ходе

исследования уровня тревожности крыс групп “Контроль” и “Опыт” в тесте “открытое поле”, можно предположить, что примененные тесты обладают неодинаковой чувствительностью особенно при тестировании старых животных. Следовательно, во избежание получения ложноположительного результата для оценки уровня тревожности у старых крыс после ишемического повреждения головного мозга, применение теста “светло-темновая камера” целесообразно не использовать.

В данной работе для оценки опорно-двигательных нарушений у крыс линии Вистар в возрасте 24 мес. после применения хлоралгидрата использовали тест “сужающаяся дорожка”. Тест широко используется для анализа моторного дефицита конечностей при моделировании различных патологических состояний мозга, связанных с повреждением сенсомоторной коры [19]. Схема проведения анализа для получения результатов теста “сужающаяся дорожка” предполагает проведение обучения животных в течение 2-х дней по 3 попытки по 1 мин пересекать длину установки. В группе “Опыт” после полного выхода животных из наркоза и одновременно для животных группы “Контроль” был осуществлен первый сеанс обучения, второй – через 24 ч, через 48 ч проводили тестирование. В период обучения и в процессе тестирования животные обеих экспериментальных групп в подавляющем большинстве случаев устанавливали передние и задние конечности на нижний широкий луч дорожки, продвигались по нему не более 10–15 см в сторону сужения и падали на пол. Падения осуществлялись как на левую, так и на правую стороны дорожки, что не позволяет предположить сторону преимущественного повреждения полушария мозга. При этом необходимо отметить, что все животные не демонстрировали “оцепенение” или “примерзание” к дорожке, а совершали перемещение, что свидетельствует о тактике поведения в виде активной защиты в ответ на изменение внешних условий. Полученные наблюдения могут указывать на четко выраженную моторную дисфункцию, однако нельзя исключать высокую степень тревожности у старых крыс, возникающую в результате сильного стресса, вызванного высотой и необычностью ситуации. Возможно, что для старых крыс процесс обучения для последующего тестирования необходимо увеличивать, однако также необходимо учитывать, что у старых крыс прежде всего страдает краткосрочная память. Кроме того, известно, что на процессы обучения и памяти у крыс влияют эмоциональный фон и тревожность, которые с увеличением возраста нарастают [6]. На основании наблюдений можно сделать заключение, что тест “сужающаяся дорожка” в примененном протоколе исследования не обладает достаточной чувствительностью и не может быть использован для проведения оценки асимметричности функционирования передних и задних конечностей у крыс в возрасте 24 мес.

Результаты исследования показали, что системная гипотензия, вызванная однократным введением хлоралгидрата у крыс линии Вистар в возрасте 24 мес., через 48 ч приводила к летальности животных, изменению функционального состояния нервной системы в виде развития симптомов неврологического дефицита и сопровождалась подавлением двигательной активности и повышением уровня эмоциональной напряженности.

Проведение трансляционных исследований для поиска способов профилактики и защиты сердца и головного мозга на старых животных вообще, а также в условиях общей анестезии представляет определенные сложности. Во-первых, наиболее уязвимыми к неблагоприятным воздействиям внешней и внутренней среды старого организма являются нервная и сердечно-сосудистая системы. Установлено, что применение анестетиков способствует угнетению функционирования сердечно-сосудистой системы и формированию нейрокогнитивных дисфункций. Это может исказить эффекты кардио- и нейропротективных препаратов при их исследовании на анестезированных животных, особенно старшей возрастной группы. Во-вто-

рых, в публикациях достаточно часто не указывается возраст крыс, а оценка возраста оценивается, исходя из массы тела, что не всегда является точным критерием возраста и не позволяет сопоставлять результаты, полученные исследователями в разных лабораториях. Ситуация неполного описания проведения физиологического эксперимента в публикациях приводит к невозможности его воспроизведения, сопоставления данных и уменьшает возможности транслирования результатов в клиническую практику. Известно, что в экспериментальных исследованиях показана высокая нейропротективная эффективность многих субстанций, однако в клинических исследованиях, особенно при использовании принципов доказательной медицины, результаты часто бывают недостоверными [20]. Поэтому исследователи во всем мире сходятся в мнении о том, что проявившие эффективность препараты необходимо проверять дополнительно в сериях с пожилыми животными и животными обоего пола [21].

Таким образом, проведение трансляционных исследований с участием старых крыс линии Вистар с целью эффективного внедрения новых способов профилактики и защиты в клиническую практику требует внимательного выбора средств наркотизации и набора тестов для оценки поведенческих реакций.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках тем государственного задания: № госрегистрации АААА-А18-118070690075-6 и № госрегистрации № АААА-А18-118042390122-7.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ohno K., Ito U., Inaba Y. Regional cerebral blood flow and stroke index after left carotid artery ligation in the conscious gerbil. *Brain Res.* 297: 151–157. 1984.
2. Щербак Н.С., Выboldина Т.Ю., Галагудза М.М., Митрофанова Л.Б., Нифонтов Е.М., Баранцевич Е.Р., Шляхто Е.В. Влияние раннего и позднего ишемического прекодиционирования головного мозга на выраженность повреждения нейронов гиппокампа и степень неврологического дефицита у крыс. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 98(8): 990–999. 2012. [Shcherbak N.S., Viboldina T.Yu., Galagudza M.M., Mitrofanova L.B., Nifontov E.M., Barantsevich E.R., Shlyakhto E.V. The impact of early and late ischemic preconditioning on brain damage and degree of neurological deficiency in rats. *Russ. J. Physiol.* 98(8): 990–999. 2012. (In Russ.)].
3. Kirino T. Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia. *Brain Res.* 239: 57–69. 1982.
4. Schallert T. Orienting and placing. *The Behavior of the Laboratory Rat. A Handbook with Tests.* Ed. K.B. Whishaw. N.Y. Oxford Univ. Press. 2005.
5. Саркисова К.Ю., Куликов М.А., Кудрин В.С., Мидзяновская И.С., Бирюкова Л.М. Возрастные изменения в поведении, в содержании моноаминов, их метаболитов и в плотности D1 и D2 дофаминовых рецепторов в структурах мозга у крыс линии WAG/RIJ с депрессивноподобной патологией. *Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова.* 64(6): 668–685. 2014. [Sarkisova K.Yu., Kulikov M.A., Kudrin V.S., Midzyanovskaya I.S., Birioukova L.M. Age related changes in behavior, in monoamines and their metabolites content, and in density of D1 and D2 dopamine receptors in the brain structures of WAG/Rij rats with depression-like pathology. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I. P. Pavlova.* 64(6): 668–685. 2014. (In Russ.)].
6. Бахтиярова Ш.К., Капышева У.Н., Аблайханова Н.Т., Баймбетова А.К., Жаксымов Б.И., Корганбаева А.А., Бдырыс А., Болатхан М.Б., Даутова М.Б. Поведение животных в различных тестах. *Международ. журн. приклад. и фундаментал. исслед.* 8: 92–96. 2017. [Bakhtiyarova Sh.K., Kapysheva U.N., Ablaykhanova N.T., Baimbetova A.K., Zhaksymov B.I., Korganbaeva A.A., Ydyrys A., Bolatkhan M.B., Dautova M.B. Behavior of animals in various tests. *Int. J. Appl. Fundament. Res.* 8: 92–96. 2017. (In Russ.)].
7. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С., Вайнсон А.А., Бирюков А.П., Самойлов А.С. Зависимость массы тела от возраста для беспородных белых и восьми линий лабораторных крыс: синтетические исследования данных из экспериментальных работ и питомников в аспекте связи с радиочувствительностью. Некоторые характеристики вида “крыса”. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 63(2): 15–17. 2018. [Koterov A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S., Wainson A.A., Biryukov A.P., Samoylov A.S. Dependence of body weight on age for random-bred albino rat and for eight lines of laboratory



- rat: synthetic studies of data from experimental works and nurseries in aspect of the relationship with radiosensitivity. Some characteristics of rat species. *Med. Radiol. Radiat. Safety.* 63(2): 15–17. 2018. (In Russ.).
8. Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Рубанова Н.С., Цырлин В.А. Влияние магнитной бури на параметры гемодинамики и вариабельность сердечного ритма у нормотензивных крыс линии Wistar. *Трансляционная медицина.* 4(1): 49–54. 2017. [Kuzmenko N.V., Pliss M.G., Rubanova N.S., Tsyrlin V.A. Influence of magnetic storm on the hemodynamic parameters and heart rate variability in normotensive Wistar rats. *Translat. Med.* 2017; 4 (1): 49–54. (In Russ.)].
  9. Куркин Д.В., Волотова Е.В., Бакулин Д.А., Ханина Ю.А., Верхоляк Д.В., Тюренков И.Н. Влияние наркотизации хлоралгидратом на выживаемость животных при перевязке общих сонных артерий. *Совр. пробл. науки и образования.* 1: 23–31. 2017. [Kurkin D.V., Volotova E.V., Bakulin D.A., Khanina Yu.A., Verkholyak D.V., Tyurenkov I.N. Influence of chloral hydrate anesthesia on the survival of experimental rats with bilateral common carotid artery occlusion. *Modern problems of science and education.* 1: 23–31. 2017. (In Russ.)].
  10. Sterman M.B., Weinstein R., Rowe J.W., Maciag T., Fuhro R., Gardner R. Vascular smooth muscle cell growth kinetics in vivo in aged rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 79:3863–3866. 1982.
  11. Hockel K., Trabold R., Schöller K., Török E., Plesnila N. Impact of anesthesia on pathophysiology and mortality following subarachnoid hemorrhage in rats. *Exp. Transl. Stroke Med.* 4(1): 5. 2012.
  12. Field K.J., White W.J., Lang C.M. Anaesthetic effects of chloral hydrate, pentobarbitone and urethane in adult male rats. *Lab. Anim.* 27: 258–269. 1993.
  13. Liebsch G., Montkowski A., Holsboer F., Landgraf R. Behavioural profiles of two Wistar rat lines selectively bred for high or low anxiety-related behaviour. *Behav. Brain Res.* 94: 301–310. 1998.
  14. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М. Высшая школа. 1991. [Bures J.N., Buresova O., Huston J.P. *Metodiki i osnovnie eksperimenti po izucheniju mozga i povedeniya.* [Techniques and basic experiments for the study of brain and behavior]. Moscow. Vyshaya Shkola. 1991].
  15. Kalueff A.V. Measuring grooming in stress and comfort. *Proc. Int. Conf. Measur. Behav.* 3: 148–149. 2000.
  16. Воронков А.В., Шабанова Н.Б., Поздняков Д.И., Луговой И.С., Кодониди И.П. Влияние новых производных пиримидин-4(1H)-ОНА на психоэмоциональный дисбаланс и некоторые нарушения энергетического обмена у крыс на фоне ишемии головного мозга. *Совр. пробл. науки и образования.* 5: 13–23. 2017. [Voronkov A.V., Shabanova N.B., Pozdnyakov D.I., Lugovoy I.S., Kodonidi I.P. Influence of new derivative pirimidin-4(1H)-ОНА on psychoemotional imbalance and some violations of power exchange at rats against the background of brain ischemia. *Modern problems of science and education.* 5: 13–23. 2017. (In Russ.)].
  17. Bernatova I., Puzserova A., Sestakova N., Mach M. Horizontal motor activity of hypertensive rats is associated with level of blood pressure. *Acta Physiologica: Official J. Federat. Eur. Physiol. Soc.* 202(685): 84. 2011.
  18. Calatayud F., Belzung C., Aubert A. Ethological validation and the assessment of anxiety like behaviors: methodological comparison of classical analysis and structural approaches. *Behav. Proc.* 67: 195–206. 2004.
  19. Силачёв Д.Н., Шубина М.И., Янкаускас С.С., Мкртчян В.П., Манских В.Н., Гуляев М.В., Зоров Д.Б. Оценка сенсорного дефицита в отдаленном периоде после ишемии/гипоксии головного мозга неонатальных крыс. *Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова.* 63(3): 405–416. 2013. [Silachev D.N., Schubina M.I., Jankauskas S.S., Mkrthyany V.P., Manskikh V.N., Gulyaev M.V., Zorov D.B. Evaluation of a long-term sensorimotor deficit after neonatal rat brain ischemia/hypoxia. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I.P. Pavlova.* 63(3): 405–416. 2013. (In Russ.)].
  20. Cook D.J., Tymianski M. Translating promising preclinical neuroprotective therapies to human stroke trials. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 9(4): 433–449. 2011.
  21. Fisher M. Initial and updated STAIR preclinical recommendations. *Stroke.* 42: S24–S27. 2011.

### Influence of Chloral Hydrate on Hemodynamic Indicators and Behavior Reactions in Aged Rats

N. S. Shcherbak<sup>a, b, \*</sup>, N. V. Kuzmenko<sup>a, b</sup>, M. G. Pliss<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

<sup>b</sup>Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

\*e-mail: ShcherbakNS@yandex.ru

The effects of chloral hydrate anesthesia on the level of systolic blood pressure (SBP), heart rate (HR), mortality, neurological status, and behavior were investigated in aged

Wistar rats using the set of tests “light-dark chamber”, “open field”, “beam-walking.” It is shown that in 24-month-old rats, the intraperitoneal injection of chloral hydrate at a dose of 400 mg/kg leads to a decrease in SBP, an increase in heart rate. It increased the neurological deficit, mortality, inhibition of exploratory activity, psycho-emotional stress in the open field test. Experimental studies using aged Wistar rats to introduce new protective drugs in clinical practice require careful selection of anesthesia drugs and a set of tests to evaluate behavioral reactions.

*Keywords:* chloral hydrate, systolic blood pressure, neurologic status, open field, light-dark camera, beam-walking, old rats Wistar

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Щербак Н.С., Кузьменко Н.В., Плисс М.Г. Влияние хлоралгидрата на показатели гемодинамики и поведенческие реакции у старых крыс. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 105(7): 913–922.

DOI: 10.1134/S0869813919070094

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Shcherbak N.S., Kuzmenko N.V., Pliss M.G. Influence of Chloral Hydrate on Hemodynamic Indicators and Behavior Reactions in Aged Rats. Russian Journal of Physiology. 105(7): 913–922.

DOI: 10.1134/S0869813919070094