

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ХРОНИЧЕСКОГО ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ КАЛЬЦИЕВОЙ СОЛИ ГОПАНТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ В ДОЗЕ 500 МГ/КГ НА НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС И ПАРАМЕТРЫ ИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ ПОЛОВОЗРЕЛЫХ И НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС ОБОЕГО ПОЛА

Абисалова И.Л.¹, Сергеева Е.О.¹, Приходько М.А.¹

¹*Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пятигорск, e-mail: maklea@yandex.ru*

Гопантенная кислота принадлежит к группе церебропротекторов. С точки зрения химической структуры эта кислота является высшим гомологом пантотеновой кислоты, в которой бета-аланин замещается на ГАМК. Изучено влияние кальция гопантената в дозе 500 мг/кг на неврологический статус и биоэлектрическую активность миокарда половозрелых и неполовозрелых крыс обоего пола при 30-дневном интрагастральном введении. У половозрелых крыс обоего пола в опыте «открытое поле» на 7-й, 14-й, 21-й, 28-й дни достоверно по отношению к контрольной группе снижались показатели горизонтальной и вертикальной активности, а также актов груминга. Это может указывать на снижение исследовательской активности в целом и интенсивности смещенного поведения. У неполовозрелых особей обоего пола зафиксированы противоположные эффекты по показателям исследовательской активности и грумингу. Зафиксировано значительное повышение показателей груминга, отражающих конфликт мотиваций страха и исследования. Исследование функционального состояния сердца у экспериментальных животных на 30-й день введения кальция гопантената не выявило нарушений проведения возбуждения и ритма сердца (в виде аритмий, тахикардий, брадикардий, экстрасистол и др.), гипертрофии предсердий и желудочков, дистрофических изменений в миокарде.

Ключевые слова: нейропротекторы, гопантенная кислота, неврологический статус, биоэлектрическая активность, миокард.

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF CHRONIC TOXIC EFFECTS OF CALCIUM SALT OF HOPANTHENIC ACID AT A DOSE OF 500 MG/KG ON THE NEUROLOGICAL STATUS AND PARAMETERS OF BIOELECTRIC ACTIVITY OF THE HEART MUSCLE OF MATURE AND IMMATURE RATS OF BOTH SEXES

Abisalova I.L.¹, Sergeeva E.O.¹, Prihodko M.A.¹

¹*Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – a branch of the Federal State Educational Institution of Higher Education “The Volgograd State Medical University of Public Health Ministry of the Russian Federation”, Pyatigorsk, e-mail: maklea@yandex.ru*

Hopanthenic acid belongs to the group of cerebroprotectors. From the point of view of the chemical structure, this acid is the highest homologue of pantothenic acid, in which beta-alanine is replaced by GABA. The effect of calcium hopanthenate at a dose of 500 mg/ kg on the neurological status and bioelectric activity of the myocardium of sexually mature and immature rats of both sexes with 30-day intragastric administration was studied. In sexually mature rats of both sexes in the «open field» experiment, indicators of horizontal and vertical activity, as well as grooming acts, significantly decreased in relation to the control group on day 7, 14, 21, 28. This may indicate a decrease in research activity in general and the intensity of biased behavior. In immature individuals of both sexes, opposite effects were recorded in terms of research activity and grooming. There was a significant increase in grooming indicators reflecting the conflict of motivations of fear and research. The study of the functional state of the heart in experimental animals on the 30th day of administration of calcium gopantenate did not reveal any disturbances in the excitation and rhythm of the heart (in the form of arrhythmias, tachycardia, bradycardia, extrasystoles, etc.), hypertrophy of the atria and ventricles, dystrophic changes in the myocardium.

Keywords: neuroprotectors, hopanthenic acid, neurological status, bioelectric activity, myocardium.

В 1950 г. была открыта гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) в ЦНС и осуществлен ее синтез. Молекулы ГАМК действуют на две группы молекулярных рецепторов – ионотропные

рецепторы типа ГАМК – А и С – и метаболитные рецепторы типа ГАМК-Б [1, 2]. Гопантевая кислота принадлежит к группе церебропротекторов. С точки зрения химической структуры эта кислота является высшим гомологом пантотеновой кислоты, в которой бета-аланин замещается на ГАМК. Главной физиологической ролью ГАМК являются изменение активности глутамата, создание стойкого равновесия между возбуждающими и тормозными системами. Спектр заболеваний, при которых возможно применение гопантевой кислоты наравне с другими препаратами с церебропротекторной активностью, весьма широк. К ним относятся: нарушения памяти различного генеза, связанные с хроническим сосудистым процессом, последствия черепно-мозговых травм и нейроинфекции, дегенеративный процесс. Преимуществом гопантевой кислоты является возможность ее применения у пожилых пациентов вследствие оказания мягкого седативного эффекта, а также отсутствия негативного влияния на сосуды миокарда. Назначение гопантевой кислоты больным с легкими и умеренными мнестическими нарушениями оказывается наиболее оправданным [3, 4, 5].

Цель исследования: провести сравнительную оценку неврологического статуса и параметров электрокардиограмм у половозрелых и неполовозрелых крыс обоего пола при хроническом токсическом воздействии кальция гопантената в дозе 500 мг/кг.

Материалы и методы исследования. В исследовании использовалась фармацевтическая субстанция кальциевая соль гопантевой кислоты, которая вводилась экспериментальным животным ежедневно в желудок через зонд в виде водного раствора в дозе 500 мг/кг в течение 30 дней. Для определения экспериментальной дозы использовали максимальную суточную дозу препаратов на основе кальциевой соли гопантевой кислоты, рекомендуемую для клинического применения, которая составляет 3000 мг с учетом коэффициента пересчета для крыс 6,5 и для человека 39,0 соответственно. Продолжительность введения соответствует минимальному сроку терапии 0,5 месяца, что в пересчете на экспериментальных животных составляет 30 дней [7]. В качестве контрольного вещества использовалась вода очищенная. Животных делили на 8 групп: 1 – контрольная половозрелые крысы самцы, 2 – контрольная половозрелые крысы самки, 3 – контрольная неполовозрелые крысы самцы, 4 – контрольная неполовозрелые крысы самки, 5 – опытная половозрелые крысы самцы, 6 – опытная половозрелые крысы самки, 7 – опытная неполовозрелые крысы самцы, 8 – опытная неполовозрелые крысы самки (табл. 1). Исследование проводили на половозрелых крысах линии Wistar, возраст 10–12 недель, масса 180–220 г, неполовозрелых крысах линии Wistar, возраст 3–4 недели, масса 60–80 г (табл. 1). Оценка неврологического статуса проводили еженедельно на 7-й, 14-й, 21-й и 28-й дни введения опытного образца, применяя методику «открытого поля» [6, 7]. «Открытое поле» – это квадратная деревянная

арена, у которой длина каждой стороны 100 см и высота 25 см. Дно арены разделено перпендикулярными линиями на 25 квадратов. Квадраты, расположенные вдоль стен арены (количество 16), называются внешними, остальные, расположенные в центре (количество 9), являются центральными. На пересечении линий имеются 16 отверстий, приходящихся на центр арены. В ходе эксперимента оценивали следующие поведенческие характеристики: уринации, дефекации, умывание (груминг), замирание, количество стоек, пересеченные квадраты и заглядывание в отверстия. Обработку результатов проводили методом вариационной статистики: нормальность распределения определяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова, вычисляли среднее значение (M) и стандартную ошибку среднего значения (m), в качестве параметрического критерия использовали критерий Стьюдента, в качестве непараметрического критерия – U-критерий Манна–Уитни [7]. Анализ работы сердца проводили путем оценки показателей функциональной активности миокарда на портативном электрокардиографе «HeartMirror 1» (INNOMEDMEDICAL, Венгрия). Проводилась регистрация следующих показателей: «амплитуда зубцов P, R, T и длительность интервалов P-Q, QRS, Q-T, R-R во II стандартном отведении при скорости движения ленты 50 мм/сек» [8]. Эксперимент выполнялся с учетом Национального стандарта РФ ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и приказа Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Таблица 1

Схема распределения животных, участвующих в эксперименте, по группам

Порядковый номер группы	Количество животных в группе (n), пол (♂, ♀)	Доза активного вещества
1 (контроль половозрелые)	10♂	0
2 (контроль половозрелые)	10♀	0
3 (контроль неполовозрелые)	10♂	0
4 (контроль неполовозрелые)	10♀	0
5 (опыт половозрелые)	10♂	500 мг/кг
6 (опыт половозрелые)	10♀	500 мг/кг
7 (опыт неполовозрелые)	10♂	500 мг/кг
8 (опыт неполовозрелые)	10♀	500 мг/кг

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование ориентировочно-познавательной активности животных в результате 30-дневного введения кальция гопантената показало, что изменения наблюдаются по показателям

вертикальной и горизонтальной двигательной активности, грумингу и времени «замирания» в центре.

В группе половозрелых самцов на 7-й, 14-й, 21-й и 28-й дни исследования достоверно относительно контроля уменьшается число стоек и пересеченных квадратов, что может свидетельствовать о снижении двигательной и исследовательской активности. В результате проведенного исследования установили, что число стоек на 7-й день уменьшалось на 43%, на 14-й день – на 73%, на 21-й день – на 57% и на 28-й день – на 63%. По показателю «число пересеченных квадратов» на 7-й день отмечалось уменьшение на 50%, на 14-й день – на 35%, на 21-й день – на 54% и на 28-й день – на 49%. Показатели груминга достоверно уменьшаются относительно контроля следующим образом: на 7-й день эксперимента – на 72%, на 14-й день – на 73% и на 28-й день – на 68% (табл. 2).

Таблица 2

Влияние кальция гопантената в дозе 500 мг/кг на поведение половозрелых крыс самцов в тесте «открытое поле», $M \pm m$

Наименование активности	Число поведенческих актов							
	7-е сутки		14-е сутки		21-е сутки		28-е сутки	
	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт
Число стоек	13,6± 1,74	7,7± 1,37*	13,6± 1,74	3,7± 0,68*	13,6± 1,74	5,9± 1,48*	13,6± 1,74	5,0± 1,13*
Число пересеченных квадратов	50,0± 4,48	25,1± 4,40*	50,0± 4,48	32,7± 3,10*	50,0± 4,48	22,8± 3,91*	50,0± 4,48	25,6± 4,60*
Груминг	13,2± 2,61	3,7± 1,22*	13,2± 2,61	3,6± 1,74*	13,2± 2,61	8,0± 2,53	13,2± 2,61	4,2± 1,41*
Время «замирания» в центре (сек)	2,7± 0,72	3,7± 0,79	2,7± 0,72	3,4± 0,70	2,7± 0,72	1,0± 0,73	2,7± 0,72	3,0± 0,86
Число заглядываний	5,4± 0,72	4,0± 1,00	5,4± 0,72	4,8± 0,90	5,4± 0,72	3,8± 0,79	5,4± 0,72	3,6± 0,73
Число уринаций	0,3± 0,15	0,4± 0,31	0,3± 0,15	0,0± 0,0	0,3± 0,15	0,2± 0,13	0,3± 0,15	0,2± 0,13
Число болюсов	1,1± 0,41	2,1± 0,75	1,1± 0,41	2,2± 0,88	1,1± 0,41	2,9± 1,00	1,1± 0,41	2,7± 0,87
Примечание: n – количество животных в группе; * – достоверно относительно контроля $p < 0,05$; в остальных случаях $p > 0,05$								

На 7-й день введения кальция гопантената в дозе 500 мг/кг в группе половозрелых самок достоверных изменений ни по одному параметру теста «открытое поле» не наблюдается. На 14-й день введения исследуемого вещества в группе самок фиксировалось достоверное относительно контроля снижение числа стоек на 67% и на 46% – числа пересеченных квадратов. На 21-й день исследования достоверно ниже контрольных значений оставался показатель «число пересеченных квадратов» – на 36%; на 89% увеличивалось время «замирания» в центре. На 28-й день эксперимента в группе самок по всем показателям достоверных отличий не наблюдается, за исключением показателей груминга, значения которого достоверно превышали значения контрольной группы – на 129% (табл. 3).

Таблица 3

Влияние кальция гопантената в дозе 500 мг/кг на поведение половозрелых крыс самок в тесте «открытое поле», $M \pm m$

Наименование активности	Число поведенческих актов							
	7-е сутки		14-е сутки		21-е сутки		28-е сутки	
	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт
Число стоек	11,1± 1,46	11,9± 1,11	11,1± 1,46	3,7± 0,72*	11,1± 1,46	9,4± 1,21	11,1± 1,46	11,0± 1,80
Число пересеченных квадратов	53,6± 3,98	42,2± 3,56	53,6± 3,98	29,1± 2,10*	53,6± 3,98	34,3± 4,13*	53,6± 3,98	47,7± 3,10
Груминг	3,1± 1,11	2,8± 0,93	3,1± 1,11	1,5± 0,86	3,1± 1,11	6,5± 2,93	3,1± 1,11	7,1± 0,92*
Время «замирания» в центре (сек)	8,7± 3,26	3,4± 0,62	8,7± 3,26	3,5± 1,37	8,7± 3,26	1,0± 0,54*	8,7± 3,26	2,6± 0,22
Число заглядываний	9,4± 0,76	5,9± 1,06	9,4± 0,76	8,7± 1,78	9,4± 0,76	9,1± 1,68	9,4± 0,76	10,3± 0,92
Число уринаций	0,2± 0,13	0,4± 0,22	0,2± 0,13	0,2± 0,13	0,2± 0,13	0,1± 0,10	0,2± 0,13	0,0± 0,0
Число болюсов	0,7± 0,34	1,0± 0,80	0,7± 0,34	1,5± 0,58	0,7± 0,34	0,5± 0,50	0,7± 0,34	0,8± 0,51
Примечание: n – количество животных в группе; * – достоверно относительно контроля $p < 0,05$; в остальных случаях $p > 0,05$								

В группе неполовозрелых самцов, получавших кальция гопантенат, к концу первой недели эксперимента наблюдается увеличение числа пересеченных квадратов на 62% и

увеличение времени замирания в центре на 133% по сравнению с контрольными значениями. На 14-й день эксперимента достоверно ниже нормы: число стоек – на 79%, число пересеченных квадратов – на 65%, число заглядываний – на 51%. На 21-й день достоверно относительно контроля изменялся показатель эмоционального напряжения (груминг), его значение увеличилось на 870%. На 28-й день число пересеченных квадратов возросло на 47% и груминг – на 423% (табл. 4).

Таблица 4

Влияние кальция гопантената в дозе 500 мг/кг на поведение неполовозрелых крыс самцов в тесте «открытое поле», $M \pm m$

Наименование активности	Число поведенческих актов							
	7-е сутки		14-е сутки		21-е сутки		28-е сутки	
	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт
Число стоек	8,1± 0,96	7,3± 1,31	8,1± 0,96	1,7± 0,60*	8,1± 0,96	6,0± 0,94	8,1± 0,96	9,3± 1,17
Число пересеченных квадратов	22,8± 0,84	37,0± 4,89*	22,8± 0,84	8,1± 2,05*	22,8± 0,84	33,2± 4,87	22,8± 0,84	33,5± 3,98*
Груминг	3,0± 1,03	5,8± 1,41	3,0± 1,03	8,4± 2,41	3,0± 1,03	26,1 ±4,14*	3,0± 1,03	15,7± 2,87*
Время «замирания» в центре (сек)	5,8± 1,41	13,5± 1,8*	5,8± 1,41	29,7± 18,33	5,8± 1,41	2,7± 0,50	5,8± 1,41	6,1± 1,60
Число заглядываний	4,1± 0,50	3,7± 0,80	4,1± 0,50	2,0± 0,54*	4,1± 0,50	6,9± 2,33	4,1± 0,50 1,6	3,3± 0,37
Число уринаций	0,1± 0,30	0,1± 0,10	0,1± 0,30	0,0± 0,00	0,1 ±0,30	0,2± 0,13	0,1± 0,30	0,0± 0,00
Число болюсов	0,3± 0,30	1,0± 0,52	0,3± 0,30	0,3± 0,30	0,3± 0,30	1,1± 0,77	0,3± 0,30	0,5± 0,34
Примечание: n – количество животных в группе; * – достоверно относительно контроля $p < 0,05$; в остальных случаях $p > 0,05$								

В группе неполовозрелых самок на 7-й день исследования достоверными были изменения только по показателю исследовательской активности (число пересеченных квадратов), его значение увеличивалось на 79%. На 14-й день снижались показатели числа стоек на 75%, числа пересеченных квадратов – на 65%, показатели груминга увеличивались на 240%. На 21-й день эксперимента число стоек снижалось на 60%, а показатели груминга возрастали на 723%

относительно контрольной группы. На 28-й день наблюдались достоверные увеличения по показателю «число пересеченных квадратов» на 42% и грумингу на 573% (табл. 5).

Таблица 5

Влияние кальция гопантената в дозе 500 мг/кг на поведение неполовозрелых крыс самок в тесте «открытое поле», $M \pm m$

Наименование активности	Число поведенческих актов							
	7-е сутки		14-е сутки		21-е сутки		28-е сутки	
	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт
Число стоек	8,1±0,96	7,2±0,81 2,6	8,1±0,96 3,04	2,0±0,56*	8,1±0,96	3,2±0,68*	8,1±0,96	9,0±1,05
Число пересеченных квадратов	22,8±0,84	40,7±3,63*	22,8±0,84	8,0±2,31*	22,8±0,84	16,4±3,23	22,8±0,84	32,4±1,73*
Груминг	3,0±1,03	2,7±1,33	3,0±1,03	10,2±2,74*	3,0±1,03	24,7±4,61*	3,0±1,03	20,2±2,82*
Время «замирания» в центре (сек)	5,8±1,41	6,9±1,22	5,8±1,41	5,7±3,10	5,8±1,41	14,5±5,64	5,8±1,41	11,4±2,47
Число заглядываний	4,1±0,50	4,5±0,82	4,1±0,50	1,7±3,16	4,1±0,50	3,5±0,54	4,1±0,50	6,2±1,21
Число уринаций	0,1±0,30	0,2±0,13	0,1±0,30	0,1±0,10	0,1±0,30	0,2±0,13	0,1±0,30	0,1±0,10
Число болюсов	0,3±0,30	1,3±0,62	0,3±0,30	0,9±0,71	0,3±0,30	2,2±0,81	0,3±0,30	0,4±0,40
Примечание: n – количество животных в группе; * – достоверно относительно контроля $p < 0,05$; в других случаях $p > 0,05$								

Для записи электрокардиограммы на 30-е сутки эксперимента (ЭКГ) крыс наркотизировали с целью исключения помех, вызванных двигательной активностью. Результаты изучения биоэлектрической активности сердечной мышцы на фоне введения кальция гопантената в дозе 500 мг/кг представлены в таблицах 6, 7.

Таблица 6

Параметры электрокардиограмм у половозрелых крыс обоего пола после 30-дневного введения кальция гопантената в дозе 500 мг/кг, $M \pm m$

Значения ЭКГ	Контроль ♂ n=10	Контроль ♀ n=10	Опыт ♂ n=10	Опыт ♀ n=10
Амплитуда P (мВ)	0,10±0,01	0,10±0,01	0,10±0,01	0,10±0,01
Амплитуда R (мВ)	0,80±0,03	0,80±0,04	0,70±0,04	0,70±0,02
Амплитуда T (мВ)	0,23±0,02	0,30±0,02	0,20±0,02	0,20±0,02
Интервал P-Q (мс)	58,0±2,00	62,0±2,00	60,0±0,00	60,0±0,00
Интервал QRS (мс)	20,0±0,00	20,0±0,00	20,0±0,00	20,0±0,00
Интервал Q-T (мс)	68,0±3,27	74,0±3,06	80,0±0,00*	77,8±2,22
Интервал R-R (мс)	132,0±4,42	164,0±4,00	140,0±6,67	122,2±4,01*
ЧСС	444,0±9,80	366,0±16,61	414,0±18,87	466,7±16,67*

Примечание: n – количество животных в группе; * – достоверно относительно контроля $p < 0,05$; в других случаях $p > 0,05$

Таблица 7

Параметры электрокардиограмм у неполовозрелых крыс обоего пола после 30-дневного введения кальция гопантената в дозе 500 мг/кг, $M \pm m$

Параметры ЭКГ	Контроль ♂ n=10	Контроль ♀ n=10	Опыт ♂ n=10	Опыт ♀ n=10
Амплитуда P (мВ)	0,10±0,01	0,10±0,01	0,10±0,01	0,10±0,01
Амплитуда R (мВ)	0,80±0,03	0,70±0,03	0,70±0,04	0,60±0,03
Амплитуда T (мВ)	0,20±0,02	0,20±0,02	0,20±0,02	0,30±0,02
Интервал P-Q (мс)	58,0±2,00	60,0±0,00	60,0±0,00	48,0±3,27*
Интервал QRS (мс)	20,0±0,00	20,0±0,00	20,0±0,00	20,0±0,00
Интервал Q-T (мс)	74,0±4,27	75,6±2,94	80,0±0,00	84,0±2,67
Интервал R-R (мс)	146,0±5,21	140,0±8,17	132,5±5,26	118,00±2,00*

ЧСС	414,0±6,00	426,7±15,64	442,5±15,78	492,0±8,00*
Примечание: n – количество животных в группе; * – достоверно относительно контроля p<0,05; в других случаях p>0,05				

Проведенное исследование после 30-дневного введения кальция гопантената установило, что в группе опытных крыс-самцов продолжительность R-R интервалов одинакова и разброс между этими величинами не превышал $\pm 10\%$. В группе половозрелых крыс-самок изучение R-R интервалов выявило достоверное уменьшение ниже контрольных значений и достоверное повышение частоты сердечных сокращений. Аналогичные результаты были получены и в группе неполовозрелых крыс-самок. Величина зубцов P колебалась в пределах 0,10–0,22 мВ, что указывает на синусовый ритм и отражает процессы деполяризации предсердий. Высота зубца R колебалась в пределах 0,6–0,8 мВ. Это позволяет констатировать отсутствие воздействия на функциональное состояние сердечной мускулатуры экспериментальных животных. Продолжительностью интервалов P-Q снижалась только в группе половозрелых самок. Показатели проведения возбуждения по желудочкам у контрольных и опытных групп не отличались. Не определялись нарушения в проводящей системе миокарда, так как патологических изменений QRS не установлено. Быстрая и конечная реполяризация миокарда желудочков не изменялась, так как зубцы T на всех ЭКГ положительные. Биохимические процессы в миокарде оценивали по амплитуде зубцов T, которые определялись в значениях 0,19–0,30 мВ и не отличалась во всех исследуемых группах. Распространение и угасание возбуждения в миокарде в опытных и контрольных группах значительно не отличались и колебалась в пределах 74,0–78,0 мс у крыс-самок и 68,0–80,0 мс у крыс-самцов.

Выводы

1. Применение кальция гопантената в дозе 500 мг/кг на протяжении 30 дней приводит к изменениям некоторых показателей неврологического статуса половозрелых и неполовозрелых крыс в тесте «открытое поле».
2. У половозрелых и неполовозрелых животных наблюдаются различные поведенческие реакции в тесте «открытое поле».
3. В группах половозрелых животных фиксировались достоверно значимые снижения показателей вертикальной (стойки) и горизонтальной (пересеченные квадраты) двигательной активности, а также снижение актов груминга, отражающих конфликт мотиваций страха и исследования.
4. В группах неполовозрелых животных достоверно снижались показатели вертикальной двигательной активности и одновременно увеличивались показатели горизонтальной

двигательной активности и груминга, что связано с психостимулирующим и анксиолитическим действием.

5. При анализе кардиограмм крыс-самцов не обнаружено изменений в проведении возбуждения и сердечном ритме, таких как: аритмии, тахикардии, брадикардии, экстрасистолии, гипертрофии предсердий и желудочков, дистрофических изменений в миокарде. В группах половозрелых и неполовозрелых крыс-самок наблюдались достоверные относительно контроля снижение интервала R-R и увеличение ЧСС, что является признаком развития тахиаритмии.

Список литературы

1. Молодавкин Г.М., Воронина Т.А. Сравнительный анализ влияния ГАМКа-и ГАМКб-ергических веществ на поведение беспородных белых крыс в условиях конфликтной ситуации // Психофармакология и биологическая наркология. 2007. Т. 7. № 4. С 10-16.
2. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Перспективы применения гопантеновой кислоты в психиатрической практике // Consilium Medicum. 2018. № 20 (2). С. 112–123. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.2.112-123.
3. Воронина Т.А., Литвинова С.А. Фармакологические эффекты и клиническое применение препаратов пантогам и пантогам актив // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. №117(8).С. 132-139. DOI: 10.17116/jnevro201711781132-139.
4. Пылаева О.А. Перспективы применения препарата Гопантомид в детской неврологии// Русский журнал детской неврологии. 2020. №15(3–4). С. 41–54.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2019. 1216 с.
6. Яковеко А.М., Антоненко Т.И., Селионова М.И. Биометрические методы анализа качественных и количественных признаков в зоотехнии. Ставрополь: Агрус, 2013. 91 с.
7. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
8. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. 560 с.