

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ ХЛОРАЛГИДРАТА И ТРИБРОМЭТАНОЛА НА ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У МЫШЕЙ

В.А. Приходько^{1,2,*}, Т.М. Матузок^{1,2}, Н.О. Селизарова¹, С.В. Оковитый^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Минздрава России

197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А

² ФГБУН Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН

197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, лит. А

Выбор оптимального режима общей анестезии является актуальной проблемой при проведении электрофизиологических исследований на лабораторных животных. В настоящей работе проведена сравнительная оценка влияния двух часто используемых в доклинической практике общих анестетиков — хлоралгидрата (ХГ) и трибромэтанола (ТБЭ) — на показатели функции нейромышечного аппарата у беспородных мышей. Установлено, что ХГ и ТБЭ оказывают различное влияние на проводимость периферических нервов и восстановление сократимости скелетной мышцы после утомления электростимуляцией.

Ключевые слова: хлоралгидрат, трибромэтанол, общие анестетики, электронейромиография

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Приходько В.А., Матузок Т.М., Селизарова Н.О., Оковитый С.В. Сравнительная характеристика влияния хлоралгидрата и трибромэтанола на электронейромиографические параметры у мышей. *Биомедицина*. 2024;20(3E):89–93. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-89-93>

Поступила 15.04.2024

Принята после доработки 05.08.2024

Опубликована 01.11.2024

COMPARATIVE ANALYSIS OF EFFECTS OF CHLORAL HYDRATE AND TRIBROMOETHANOL ON ELECTRONEUROMYOGRAPHIC PARAMETERS IN MICE

Veronika A. Prikhodko^{1,2,*}, Tatyana M. Matuzok^{1,2},
Natalya O. Selizarova¹, Sergey V. Okovitiy^{1,2}

¹ Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia
197376, Russian Federation, Saint Petersburg, Professora Popova Str., 14, lit. A

² N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences
197376, Russian Federation, St. Petersburg, Akademika Pavlova Str., 12, lit. A

Selection of an optimal general anesthesia regimen is an essential prerequisite for the conduction of electrophysiological tests in laboratory animals. In this work, we compared the effects of two general anesthetic drugs commonly used in preclinical studies, i.e., chloral hydrate (CH) and tribromoethanol (TBE), on the parameters of neuromuscular function in outbred mice. CH and TBE were found to distinctly affect peripheral nerve conductivity and skeletal muscle contractility recovery following electrical stimulation-induced fatigue.

Keywords: chloral hydrate, tribromoethanol, general anesthetics, electroneuromyography

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Prikhodko V.A., Matuzok T.M., Selizarova N.O., Okovitiy S.V. Comparative Analysis of Effects of Chloral Hydrate and Tribromoethanol on Electroneuromyographic Parameters in Mice. *Journal Biomed.* 2024;20(3E):89–93. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-89-93>

Submitted 15.04.2024

Revised 05.08.2024

Published 01.11.2024

Введение

Общая анестезия и анальгезия являются необходимым условием при проведении большинства электрофизиологических исследований на мелких лабораторных животных. Используемые при этом препараты оказывают существенное влияние на получаемые результаты путём изменения спонтанной и вызванной электрической активности головного мозга, проводимости нервных волокон, сократимости скелетной мускулатуры, дыхательной и сердечной функции, оксигенации крови, температуры тела и других параметров [3]. Таким образом, выбор способа и режима анестезии является важнейшим аспектом дизайна экспериментов, включающих электрофизиологические исследования *in vivo*.

Хлоралгидрат (2,2,2-трихлорэтандиол-1,1; ХГ) и 2,2,2-трибромэтанол (Авертин®; ТБЭ) — галогенированные производные спиртов, широко используемые для проведения общей анестезии у грызунов путём инъекционного (внутрибрюшинного, реже — внутривенного) введения. Их преимуществами являются быстрота индукции и достаточная глубина наркоза, доступность и простота в использовании [3]. В настоящей работе приведены результаты сравнительной оценки влияния ХГ и ТБЭ в стандартных режимах введения на некоторые электронеуромиографические (ЭНМГ) показатели у беспородных мышей.

Материалы и методы

Исследование проводили в соответствии с Базельской декларацией и Правилами

надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств после одобрения биоэтической комиссией ФГБОУ ВО СПбФУ Минздрава России. Эксперименты были выполнены на 10 взрослых (4 мес.) белых беспородных мышак-самках массой 22–30 г, полученных из ФГУП НИЦ «Курчатовский институт» — питомник лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.) одной партией и прошедших карантин в течение 14 дней.

Перед проведением первого ЭНМГ-исследования мышей наркотизировали ХГ («MilliporeSigma», США; 400 мг/кг внутривенно). Исследование проводили методом стимуляционной ЭНМГ с помощью 4-канальной электронеуромиографа Нейро-МВП-4 и программы Нейро-МВП.NET® 3.7.3.7 (ООО «Нейрософт», Россия). Регистрировали моторные ответы (М-ответы) икроножной мышцы *m. gastrocnemius* на стимуляцию седалищного нерва *n. ischiadicus* слева и двуглавой мышцы плеча *m. biceps brachii* на стимуляцию мышечно-кожного нерва *n. musculocutaneus* справа [4]. Стимуляцию нервов осуществляли при прямоугольной форме стимула и длительности 0,1 мс в диапазоне сил тока от 1 до 10 мА с последовательным увеличением с шагом 1 мА до достижения супрамаксимальной величины. Измеряли значения максимальной амплитуды (мВ) и площади (мВ×мс), средней латентности и длительности М-ответа (мс), а также сил тока, вызывавших М-ответы с минимальной и максимальной амплитудами (мА).

Измерение скорости проведения импульса (СПИ) (м/с) по левому *n. ischiadicus* проводили в соответствии с методикой [5]. Анализ декрементов амплитуды М-ответов при ритмической стимуляции нерва, а также восстановления сократимости *m. gastrocnemius* после электростимуляционного утомления проводили в соответствии с опубликованными ранее протоколами [1, 2]. Через 1 неделю повторяли ЭНМГ-исследование с предварительной наркотизацией ТБЭ («MilliporeSigma», США; 500 мг/кг внутривенно).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программного обеспечения Prism 10.2.0 («GraphPad Software», США). Нормальность распределения количественных признаков проверяли с помощью критерия Шапиро — Уилка. При нормальном распределении количественных признаков значимость различий оценивали с помощью критерия Стьюдента для парных выборок, при распределении, отличном от нормального, — с помощью

критерия знаковых рангов Уилкоксона. Порог статистической значимости устанавливали на уровне $p < 0,05$. Числовые данные на графиках представлены в виде средних арифметических; планки погрешностей отражают стандартные ошибки средних.

Результаты исследований

При использовании в качестве анестетика ХГ или ТБЭ не было обнаружено значимых различий параметров М-ответов *m. gastrocnemius*. При наркотизации ТБЭ полученные значения СПИ по *n. ischiadicus* значительно превышали таковые при использовании ХГ ($p < 0,01$) (рис.). Единственным значимым различием при проведении ритмической стимуляции было более высокое среднее значение инкремента амплитуды 10-го М-ответа при использовании ТБЭ, нежели ХГ (частота стимуляции 1 Гц; $p < 0,05$), однако оба значения при этом находились в границах физиологического диапазона, что позволяет данное изменение считать несущественным.

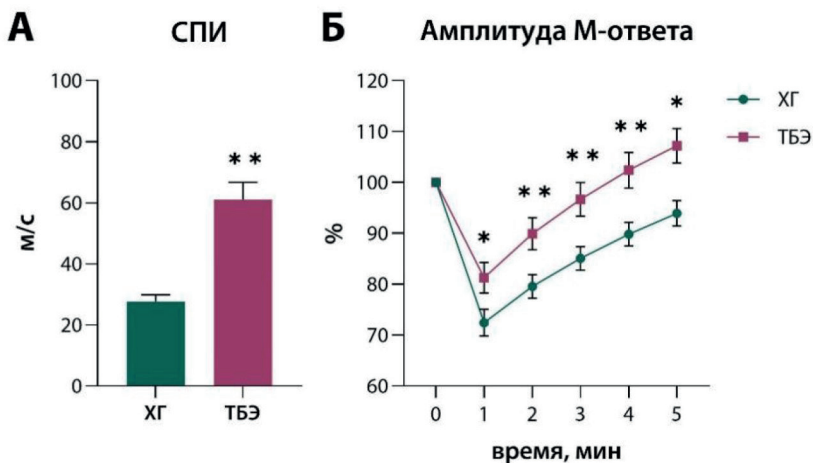


Рис. Скорость проведения импульса (СПИ) по седалищному нерву (А) и динамика восстановления амплитуды М-ответа икроножной мышцы после её электростимуляционного утомления (Б) при использовании в качестве анестетика хлоралгидрата (ХГ) или 2,2,2-трибромэтанола (ТБЭ). * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Fig. Sciatic nerve conduction (СПИ) velocity (А) and M-wave amplitude recovery rates following electrical stimulation-induced fatigue of the gastrocnemius muscle (Б) using either chloral hydrate (ХГ) or 2,2,2-tribromoethanol (ТБЭ) for anaesthesia. * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$.

При использовании ТБЭ падение амплитуды М-ответа мышцы в результате электростимуляционного утомления составляло 18,73% против 27,57% при анестезии ХГ ($p < 0,05$). В период восстановления после утомления амплитуда М-ответа возрастала с одинаковой динамикой для обоих препаратов, в связи с чем её значения при использовании ТБЭ во всех контрольных точках превышали таковые при введении ХГ ($p < 0,01$). Характерным для ТБЭ, но не ХГ эффектом было превышение амплитуды, измеренной через 5 мин после окончания периода утомления, фоновой в среднем на 7,2% (рис.).

Выводы

ХГ и ТБЭ не отличаются между собой по влиянию на параметры моторных ответов скелетных мышц при стимуляции одиночными стимулами и ритмической стимуляции, но оказывают различное влияние на СПИ по периферическим нервам и восстановление сократимости мышц после электростимуляционного утомления. Возможности и особенности применения ХГ и ТБЭ в качестве общих анестетиков при проведении ЭНМГ-исследований требуют дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Приходько В.А., Алексеева Ю.С., Болотова В.Ц. Влияние тренировочного режима на восстановление сократительной способности мышц после электростимуляционного утомления у мышей. *Мат-лы XXIII Межд. научно-практ. конф. студентов и молодых учёных «Студенческая медицинская наука XXI века»*. 2023:261–264. [Prihod'ko V.A., Alekseeva Yu.S., Bolotova V.C. Vliyanie trenirovochnogo rezhima na vosstanovlenie sokratitel'noy sposobnosti myshts posle elektrostimulyatsionnogo utomleniya u myshey [Exercise regimen affects muscle contractility recovery following electrical stimulation-induced fatigue in mice]. *Mat-ly XXIII Mezhd. nauchno-prakt. konf. studentov i molodykh uchenykh "Studencheskaya meditsinskaya nauka XXI veka"* [Materials of the XXIII International Scientific and Practical Conference of Students and Young Scientists "Student Medical Science of the XXI Century"]. 2023:261–264. (In Russian)].
2. Приходько В.А., Матюзок Т.М. Резистентность к лептину приводит к изменению чувствительности к ипидакрину у мышей db/db. *Мат-лы III Межд. научно-практ. конф. «Современная фармация: новые подходы в образовании и актуальные исследования»*. 2023:231–235. [Prihod'ko V.A., Matuzok T.M. Rezistentnost' k leptinu privodit k izmeneniyu chuvstvitel'nosti k ipidakrinu u myshey db/db [Leptin resistance confers altered sensitivity to ipidacrine in db/db mice]. *Mat-ly III Mezhd. nauchno-prakt. konf. "Sovremennaya farmatsiya: novye podkhody v obrazovanii i aktual'nye issledovaniya"* [Materials of the III International Scientific and Practical Conference "Modern Pharmacy: New Approaches in Education and Current Research"]. 2023:231–235. (In Russian)].
3. Navarro K.L., Huss M., Smith J.C., Sharp P., Marx J.O., Pacharinsak C. Mouse anesthesia: The art and science. *ILAR J.* 2021;62(1–2):238–273. DOI: 10.1093/ilar/ilab016
4. Pollari E., Prior R., Robberecht W., Van Damme P., Van Den Bosch L. *In vivo* electrophysiological measurement of compound muscle action potential from the forelimbs in mouse models of motor neuron degeneration. *J. Vis. Exp.* 2018;(136):57741. DOI: 10.3791/57741
5. Schulz A., Walther C., Morrison H., Bauer R. *In vivo* electrophysiological measurements on mouse sciatic nerves. *J. Vis. Exp.* 2014;(86):51181. DOI: 10.3791/51181

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Приходько Вероника Александровна*, к.б.н., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, ФГБУН Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН;
e-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

Veronika A. Prihodko*, Cand. Sci. (Biol.), Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia, N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

Матузок Татьяна Максимовна, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, ФГБУН Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН;

e-mail: matuzok.tatyana@pharminnotech.com

Селизарова Наталья Олеговна, к.м.н., доц., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;

e-mail: natalia.selizarova@pharminnotech.com

Оковитый Сергей Владимирович, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, ФГБУН Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН;

e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

Tatyana M. Matuzok, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia, N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences;

e-mail: matuzok.tatyana@pharminnotech.com

Natalya O. Selizarova, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;

e-mail: natalia.selizarova@pharminnotech.com

Sergey V. Okovityi, Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia, N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences;

e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author