

**original article** | UDC 614.9:636.09:636.09-051:615.615. | doi: 10.31210/visnyk2022.02.28**THE EFFECT OF A₂-ADRENOCEPTOR AGONISTS ON THE BODY OF LABORATORY MICE WITH ITS LONG-TERM USE**

A. Omelyanenko

ORCID  [0000-0002-6119-6460](https://orcid.org/0000-0002-6119-6460)

Poltava State Agrarian University, 1/3, Skovorody Str., Poltava, 36003, Ukraine

E-mail: eposy199111@gmail.com

How to Cite

Omelyanenko, A. (2022). The effect of α_2 -adrenoceptor agonists on the body of laboratory mice with its long-term use. *Bulletin of Poltava State Agrarian Academy*, (2), 239–247. doi: 10.31210/visnyk2022.02.28

Virtually all drugs used in anesthesia in both veterinary and human medicine, to some extent, have a variety of side effects on body functions. This is what motivates scientists to search for and implement new, safer and more effective schemes of combined anesthesia. To this end, new anesthetics undergo a large number of trials and tests, and only then they are launched on the pharmaceutical market. In particular, the safety of such drugs is relevant in severe cases, when the animal needs long-term administration. Therefore, this study aimed to determine the effect of Sedazine and Dexmedetomidine with their long-term use on the general clinical condition and functions of the internal organs of white mice, and the changes they cause. The work was performed on the basis of the Regional State Laboratory of the State Food and Consumer Service in Poltava region. To study the effects of Sedazin (Biovet Bulavi, Poland) and Dexmedetomidine (Orion Pharma, Finland) on the functions of internal organs and changes that occur under their influence with prolonged use, two groups of white mice of the same age group were formed. Mice in both groups were administered intramuscular anesthetics at a dose of 0.1 ml once a day for five consecutive days: Sedazine in the control group; experimental - Dexmedetomidine. During the experiment, animals of both groups were observed, in particular: coordination of mouse movements; changes in the respiratory function of the body (the number of respiratory movements and their depth), metabolic parameters (changes in appetite, problems with the act of defecation or urination); the time spent waking the animal. Monitoring of vital signs was performed in 3 stages: 1) before drug administration; 2) 15 minutes after administration; 3) after waking up. Studies show that long-term use of Dexmedetomidine increases the frequency of respiratory movements in mice by an average of 5% with each passing day, and Sedazin – by 6.7%, which may indicate a negative effect of these drugs with long-term use on respiratory function. It was found that the time of awakening with each subsequent administration of drugs lengthens, with the use of Dexmedetomidine – by 8 %, and Sedazine – by 8.4 %. Also in both groups there were problems with appetite (towards its reduction) and the act of defecation, which is a sign of deterioration of the general condition of animals.

Keywords: Dexmedetomidine, Sedazine, α_2 -adrenergic receptor agonists, laboratory mice, veterinary anesthesiology.

ВПЛИВ АГОНІСТІВ А₂ – АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ НА ОРГАНІЗМ ЛАБОРАТОРНИХ МИШЕЙ ЗА УМОВИ ТРИВАЛОГО ВИКОРИСТАННЯ

О. Є. Омеляненко

Полтавський державний аграрний університет, м. Полтава, Україна

Практично всі препарати, що використовуються в анестезіологічній практиці як ветеринарної, так і гуманної медицини, тією чи тією мірою мають різноманітні побічні ефекти на функції організму. Саме це спонукає науковців до пошуку та впровадження у практику нових, більш

безпечних та ефективних схем комбінованого наркозу. З цією метою нові анестезіологічні препарати проходять велику кількість апробацій та досліджень, і лише після цього випускаються на ринок лікарських засобів. Особливо питання безпечності таких препаратів актуальне у важких випадках, коли тварині необхідне тривале їх введення. Тому метою цього дослідження було встановити вплив Седазину і Дексметомідину при їх тривалому застосуванні на загальний клінічний стан та функції внутрішніх органів білих мишей та змін, що вони спричиняють. Роботу виконували на базі Регіональної державної лабораторії Держпродспоживслужби в Полтавській області. Для вивчення впливу препаратів Седазин (Біовет Булави, Польща) та Дексметомідин (Orion Pharma, Фінляндія) на функції внутрішніх органів та змін, що виникають під цим впливом за умови тривалого застосування сформовано дві групи білих мишей однієї вікової групи. Мишам обох груп п'ять днів поспіль один раз на добу вводили внутрішньом'язово анестезіологічні препарати в дозі 0,1 мл: контрольній групі – Седазин; дослідній – Дексметомідин. Упродовж дослідження за тваринами обох груп спостерігали, зокрема за координацією рухів мишей; змінами в дихальній функції організму (кількістю дихальних рухів і їх глибиною), метаболічними параметрами (зміни апетиту, проблеми з актом дефекації чи сечовиділенням); часом, який витрачали на пробудження тварини. Моніторинг життєво важливих показників проводили у 3 етапи: 1) перед введенням препарату; 2) через 15 хвилин після введення; 3) після пробудження. Дослідження доводять що тривале застосування препарату Дексметомідину сприяє збільшенню у мишей частоти дихальних рухів з кожною наступною добою у середньому на 5 %, а Седазину – на 6,7 %, що може свідчити про негативний вплив цих препаратів при довготривалому застосуванні на функцію дихання. Зафіксовано, що час пробудження з кожним наступним введенням препаратів подовжується за умови використання Дексметомідину – на 8 %, а Седазину – на 8,4 %. Також у обох групах виявлено проблеми з апетитом (у бік його зменшення) та актом дефекації, що слугує ознакою про погіршення загального стану тварин.

Ключові слова: Дексметомідин, Седазин, агоністи α_2 – адренорецепторів, лабораторні миші, ветеринарна анестезіологія.

Вступ

В умовах накопиченого за тривалі роки досвіду в теорії і практиці загального знеболення диких і домашніх тварин залишається проблема «ідеальності» щодо безпеки здоров'я анестезіолога і пацієнта. Дослідження усіх ризиків анестезії наразі дуже активно обговорюється у людській медицині [1]. Основною ціллю дослідження анестезії частіше є виявлення рецепторів і ділянок головного мозку, які опосередковують різні поведінкові компоненти стану анестезії, включаючи нерухомість, знеболювання [2, 3].

Анестезіологічні препарати, які використовуються для інгаляційного і неінгаляційного наркозу, мають побічні ефекти на різноманітні функції організму. У такій ситуації продовжують розробляти та освоювати нові схеми комбінованого наркозу для досягнення належного знеболювального результату при виконанні складних і тривалих оперативних втручань. Для більш безпечного використання препарати проходять безліч експериментів, у яких визначається гостра, хронічна токсичність, кумулятивні дії препаратів, алергізуючі властивості, тератогенні ефекти, канцерогенні властивості тощо [4–6]. У диких тварин, взагалі, проведення навіть незначних хірургічних процедур здебільшого потребує застосування загальної анестезії [7].

Основним питанням, що постає перед лікарем ветеринарної медицини, є вибір виду анестезії та премедикації. На сьогодні запропоновано низку препаратів для наркозу у тварин, так, агоністи α_2 – адренорецепторів близько 40 років дозволені для ветеринарного користування у країнах ЄС, Канади, США, хоча перші родоначальники цього класу використовували в медицині як препарати для лікування гіпертонії і патологій центральної нервової системи. Для агоністів α_2 – адренорецепторів були відкриті такі клінічні ефекти, як аналгезія, анксиолізис, седация, міорелаксація, які послужили основою їх подальшого широкого застосування у ветеринарії для знерухомлення диких екзотичних тварин, так і в хірургії домашніх тварин. Крім зазначених клінічних ефектів застосування цієї групи препаратів призводить до значного зменшення дози ін'єкційної й інгаляційної анестезії, необхідної для індукції та підтримання анестезії. Агоністи α_2 – адренорецепторів також послаблюють реакцію стресу при травмі, знижують рівень катехоламінів і кортизолу у крові після операцій. У літературі досить докладно описані негативні клінічні ефекти для агоністів у різних видів тварин. Через це застосування цих препаратів має обмеження у старих тварин, у яких в анамнезі прослідковуються проблеми з боку серцево-судинної системи [8].

Як і у всіх препаратах у агоністи α_2 – адренорецепторів є побічні реакції внаслідок деякого токсичного впливу на організм, зокрема при дослідженнях на людях були виявлені зміни з боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія, брадикардія, артеріальна гіпертензія [9].

Дослідження токсичності завжди мають проходити клінічні випробовування на здорових тваринах, для цього використовують лабораторних мишей. Експерименти на тваринах необхідні для кращого розуміння захворювань і розробки нових стратегій використання. Процедури візуалізації тварин все частіше використовуються в біомедичних дослідках тому, що вони краще дозволяють проводити моніторинг *in vivo* і легко доступні для малоінвазивних експериментів [10].

Також у одному експерименті були проведені дослідження нейротоксичного впливу використовуваних нині анестетиків на молодих тварин та встановлено, що у 3 експериментах не було виявлено негативного впливу дексметомідину на результат експерименту. При дослідженні гістологічного матеріалу з мишей у 3 випадках з 11 було виявлено активацію каспази – 3 або апоптоз [11].

При дослідженнях у 6–7-и денних мишей, у яких виявляли токсичну індуковану гіпероксію і досліджували нейропротективний ефект дексметомідину на головний мозок, було зроблено висновок, що досліджуваний препарат має ефект зменшення нейродегенерації і впливає на рівень параметрів окисного стресу і протизапального цитокіну [12].

При огляді інших статей було виявлено, що α_2 -агоністи виконують антиоксидантну дію в головному мозку [13, 14].

Тому *метою* роботи було встановити вплив Седазину і Дексметомідину при їх тривалому застосуванні на загальний клінічний стан та функції внутрішніх органів білих мишей та змін, що вони спричиняють.

Матеріали і методи досліджень

Дослідження проводили на базі Регіональної державної лабораторії Держпродспоживслужби в Полтавській області у період з 17.05 по 21.05 2021 року.

Для проведення експерименту було сформовано дві групи білих мишей, вагою 20–25 грам, однієї вікової групи – 40–50 діб, по 5 голів у кожній, на хутрі кожної миші було зроблено помітку різними кольорами (синій, жовтий, червоний, чорний, зелений), для виявлення індивідуальних реакцій і більшої чистоти експерименту, годівлю здійснювали повноцінним комбікормом, воду не обмежували. *Першій групі* (контрольній) – було введено внутрішньом'язово у ділянку задньої тазової кінцівки препарат Седазин (Біовет Булави, Польща) у дозі 0,01 мл [15] 1 раз на добу протягом 5 діб.

Другій групі (дослідній) вводили Дексметомідин (Ogion Pharma, Фінляндія) внутрішньом'язово у ділянку задньої тазової кінцівки в дозі 0,1 мл [15] 1 раз на добу протягом 5 діб.

Перед експериментом усі тварини були оглянуті на предмет захворювань (слизові оболонки, температура тіла, частота дихальних рухів, апетит), які можуть загрожувати об'єктивності отриманих даних. У перший день мишей розмістили у два загоны, в кожному по 5 дослідних мишей.

Під час досліду спостерігали за такими показниками життєдіяльності: координація рухів; зміни роботи в дихальній системі (кількість дихальних рухів за 1 хвилину, глибина дихальних рухів); зміни в метаболічних функціях організму (погіршення апетиту, проблеми з актом дефекації чи сечовиділення); частота дихальних рухів (ЧДР); час, який витрачали на пробудження тварини [16].

Контроль показників проводили у 3 етапи:

1. За 15 хвилин до введення препаратів.
2. Через 15 хвилин після введення препаратів і час до пробудження.
3. Після пробудження.

Отримані дані реєструвалися у бланку реєстрації експерименту. Дослідження проводили відповідно до «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» [17].

Результати досліджень та їх обговорення

Результати проведених досліджень свідчать, що в першу добу експерименту (до введення препарату) у дослідній групі мишей загальний стан тварин був задовільний – відмови від корму не спостерігалося, акт дефекації і сечовиділення без патологічних змін, частота дихальних рухів у середньому становила 152 дих.рух./хв. (табл. 1). Через 15 хвилин після введення дослідного препарату у мишей спостерігалося значне зниження рухливості (стан анестезії), ЧДР у середньому складав 135,2 дих.рух./хв. ($p < 0,05$).

ВЕТЕРИНАРНА МЕДИЦИНА

1. Показники життєдіяльності в контрольній групі до введення Дексмедетомідину

Дослідні тварини	Доба досліді				
	перша	друга	третя	четверта	п'ята
Синій	ЧДР – 150; координація не порушена; метаболических змін не виявляється	ЧДР – 160; координація не порушена; погіршився апетит	ЧДР – 157; місяцями зменшення рухливості; погіршення апетиту і дефекації	ЧДР – 180; зменшення рухливості; погіршення апетиту; затримка дефекації	ЧДР – 196; зменшення рухливості; апетит відсутній
Жовтий	ЧДР – 145; координація не порушена; метаболических змін не виявляється	ЧДР – 140; координація не порушена; метаболических змін не виявлено	ЧДР – 178; місяцями зменшення рухливості; погіршення апетиту і дефекації	ЧДР – 189; зменшення рухливості; погіршення апетиту, затримка дефекації	ЧДР – 200; зменшення рухливості; апетит відсутній
Червоний	ЧДР – 160; координація не порушена; метаболических змін не виявляється	ЧДР – 156; координація не порушена; метаболических порушень не виявляється	ЧДР – 170; координація не порушена; метаболических порушень не виявляється	ЧДР – 150; координація не порушена; метаболических порушень не виявляється	ЧДР – 154; координація не порушена; метаболических порушень не виявляється
Чорний	ЧДР – 165; координація не порушена; метаболических змін не виявляється	ЧДР – 154; координація не порушена; погіршився апетит	ЧДР – 179; місяцями зменшення рухливості; погіршення апетиту	ЧДР – 195; зменшення рухливості; погіршення апетиту, затримка дефекації	ЧДР – 190; зменшення рухливості; відсутній апетит
Зелений	ЧДР – 140; координація не порушена; метаболических змін не виявляється	ЧДР – 167; координація не порушена; погіршився апетит	ЧДР – 178; місяцями зменшення рухливості; погіршення апетиту і дефекації	ЧДР – 200; зменшення рухливості; погіршення апетиту, затримка дефекації	ЧДР – 200; зменшення рухливості; апетит погіршений
Середня ЧДР	152,0±5,1	155,4±4,9	172,4±4,6	182,8±9,9	188±9,7

Примітки: ЧДР – частота дихальних рухів.

Варто відмітити, що пробудження тварин зафіксовано через 14,8 хвилин (табл. 2). Після пробудження у тварин відмічено деяке пригнічення (дизкоординація рухів), проте згодом рухи ставали більш точними і приходили до норми, метаболическі функції не змінювалися.

На другу добу експерименту (до введення препарату) у загальному стані тварин виявляли зміни – у 3-х (синій, чорний, зелений) з 5-ти мишей. Зокрема, виявлено зниження апетиту, але через деякий час апетит поліпшився, частота дихальних рухів у середньому становить 155,4 за 1 хв. Після введення препарату зафіксовано зменшення рухової активності, ЧДР – 137 ($p < 0,05$), пробудження наставало в середньому через 13,7 хв., що на 7,4 % менше, ніж у першу добу (14,8 хв.). Після пробудження у тварин спостерігали дискоординацію рухів, яка відбувалася досить швидко і жодним чином не впливала на загальний стан.

На третю добу (до введення препарату) у 4-х з 5-ти мишей було виявлено зменшення рухливості, виявлено зниження апетиту порівняно з другою добою досліді, також виявлено погіршення акту дефекації, підвищення ЧДР до 172,4 на 1 хв., що на 9,8 % більше, ніж на другу добу (155,4). Після введення препарату ЧДР знижувалося до 135,8 ($p < 0,05$) дихальних рухів за 1 хв., пробудження наставало через 15 хвилин, що на 8,6 % більше, ніж на другу добу (13,7 хв.). Окрім того, після пробудження апетит у тварин не покращився, метаболическі процеси також були порушені (зменшилась кількість акта дефекації і сечовиділення).

На четверту добу досліді (до введення препарату) у всіх мишей (окрім червоної) зафіксовано відмову від корму, досить виражену апатію, частота дихальних рухів у середньому становила – 182,8 за 1 хв., що

ВЕТЕРИНАРНА МЕДИЦИНА

було більше, ніж на третю добу на 5,6 %. Також у мишей з чорною та зеленою фарбою відмічено прояви ознак задишки (більш глибокі дихальні рухи грудною клітиною). Після введення препарату як і перед цим рухова активність відсутня, ЧДР – 133,6 ($p < 0,05$) за 1 хв., час пробудження становив – 17,1 хв., що на 12,2 % більше, аніж на третю добу досліду (15 хв.). Після пробудження апатія у тварин збереглася.

На п'яту добу (до введення препарату) рухова активність мишей (окрім червоної), досить слабка – майже не пересуваються, апетит відсутній, дихання глибоке і часте, частота дихальних рухів – 188 за 1 хв.

На 2-й стадії – змін з боку рухової активності у тварин не виявлено, ЧДР становила – 127,4 ($p < 0,05$) за 1 хвилину, час пробудження – 17,8 хв. Після пробудження загальний стан не змінився.

Якщо звернути увагу на різницю між першою і останньою добою у дослідній групі, то різниця між ЧДР у I період становила вже 19,1 %, у II – 5,7 %, час пробудження збільшився на 16,8 %, при цьому загальний стан тварин погіршувався з кожним днем.

2. Показники життєдіяльності мишей за 15 хв. після введення Дексметомідину

Дослідні тварини	Доба досліду				
	перша	друга	третя	четверта	п'ята
Синій	ЧДР – 130 Рухи відсутні, спостерігається розширення очної щілини, пробудження – 15 хв.	ЧДР – 136 Рухи відсутні, розширення очної щілини, пробудження – 14,4 хв.	ЧДР – 150 Рухова активність – відсутня, розширення очної щілини, пробудження – 16,2 хв.	ЧДР – 130 Рухова активність – відсутня, розширення очної щілини, пробудження – 18,2 хв.	ЧДР – 123 Рухова активність – відсутня, розширення очної щілини, пробудження – 19,0 хв.
Жовтий	ЧДР – 134 Значне зниження рухів, розширення очної щілини, пробудження – 16,3 хв.	ЧДР – 143 Зниження рухової активності, розширення очної щілини, пробудження 15 хв.	ЧДР – 129 Рухова активність відсутня, розширення очної щілини, пробудження 15 хв.	ЧДР – 132 Рухова активність відсутня, очна щілина розширена, пробудження – 17,3 хв.	ЧДР – 120 Рухова активність відсутня, очна щілина розширена, пробудження – 20,3 хв.
Червоний	ЧДР – 145, Значне зниження рухів, розширення очної щілини, пробудження – 13,2 хв	ЧДР – 146 Значне зниження рухів, розширення очної щілини, пробудження – 14,1 хв	ЧДР – 135 Рухова активність відсутня, очна щілина розширена, пробудження – 15,2 хв	ЧДР – 138 Рухова активність знижена, очна щілина розширена, пробудження 15,4 хв	ЧДР – 140 Рухова активність знижена, очна щілина розширена, пробудження – 14,1 хв
Чорний	ЧДР – 130, Рухи відсутні, спостерігається розширення очної щілини, пробудження – 15,1 хв	ЧДР – 130 Значне зниження рухів, розширення очної щілини, пробудження – 11,3 хв	ЧДР – 127 Рухова активність відсутня, очна щілина розширена, пробудження – 14,3 хв	ЧДР – 138 Рухова активність відсутня, очна щілина розширена, пробудження – 16,5 хв	ЧДР – 129 Рухова активність відсутня, очна щілина розширена, пробудження – 17,1 хв
Зелений	ЧДР – 137, Значне зниження рухів, розширення очної щілини, пробудження 14,5 хв.	ЧДР – 130 Значне зниження рухів, розширення очної щілини, пробудження – 14,0 хв	ЧДР – 138 Значне зниження рухів, розширення очної щілини, пробудження – 14,3 хв	ЧДР – 130 Рухова активність відсутня, очна щілина розширена, пробудження – 18 хв	ЧДР – 125 Рухова активність відсутня, очна щілина розширена, пробудження – 18,4 хв
Середнє ЧДР	135,2±3,1*	137±3,6*	135,8±4,5*	133,6±2,0*	127,4±3,8*
Час пробудження	14,8	13,7	15	17,1	17,8

Примітки: * – $p < 0,05$ * – відносно I етапу дослідної групи.

ВЕТЕРИНАРНА МЕДИЦИНА

У контрольній групі тварин яким застосовували препарат Седазин, на першу добу досліду миші почували себе задовільно (I етап) – ЧДР у середньому становило 149,2 за 1 хв., координація без патологій, метаболічних порушень не виявили (табл. 3).

3. Показники життєдіяльності до введення Седазину

Дослідні тварини	Доба досліду				
	перша	друга	третя	четверта	п'ята
Синій	ЧДР – 145 Координація – не порушена Метаболічних змін – не виявляється	ЧДР – 167 Координація не порушена Погіршився апетит	ЧДР – 157 Місцями зменшення рухливості Погіршення апетиту і дефекації	ЧДР – 170 Зменшення рухливості Погіршення апетиту, затримка дефекації	ЧДР – 196 Зменшення рухливості, апетит відсутній
Жовтий	ЧДР – 145 Координація – не порушена Метаболічних змін – не виявляється	ЧДР – 162 Координація не порушена Метаболічних змін не виявлено	ЧДР – 165 Місцями зменшення рухливості Погіршення апетиту і дефекації	ЧДР – 190 Зменшення рухливості Погіршення апетиту, затримка дефекації	ЧДР – 200 Зменшення рухливості, апетит відсутній
Червоний	ЧДР – 150 Координація – не порушена Метаболічних змін – не виявляється	ЧДР – 156 Координація не порушена Метаболічних порушень не виявляється	ЧДР – 168 Координація не порушена Метаболічних порушень не виявляється	ЧДР – 160 Координація не порушена Метаболічних порушень не виявляється	ЧДР – 194 Координація не порушена Погіршення апетиту
Чорний	ЧДР – 157 Координація – не порушена Метаболічних змін – не виявляється	ЧДР – 174 Координація не порушена Погіршився апетит	ЧДР – 180 Місцями зменшення рухливості Погіршення апетиту	ЧДР – 195 Відсутність рухливості, відсутність апетиту	Летальний випадок
Зелений	ЧДР – 149 Координація – не порушена Метаболічних змін – не виявляється	ЧДР – 150 Координація не порушена Апетит збережений, акт дефекації і сечовиділення без патології	ЧДР – 168 Місцями зменшення рухливості Погіршення апетиту і дефекації	ЧДР – 190 Зменшення рухливості Погіршення апетиту, затримка дефекації	ЧДР – 200 Зменшення рухливості, апетит погіршений
Середнє ЧДР	149,2±2,4	161,8±4,6	167,6±4,1	181±7,5	197,5±1,7

Після введення препарату (2 етап) – ЧДР становив уже 123 за 1 хв. ($p < 0,05$), час пробудження – 12 хв. (табл. 4). Після пробудження (3 етап) миші почували себе добре, були активними.

На другу добу ЧДР – 161,8, що на 7,7 % більше, аніж у першу добу, при цьому у синьої і чорної мишей з'явилися проблеми з апетитом. У другому етапі – ЧДР – 124,8 ($p < 0,05$), рухова активність відсутня, очна щілина була розширена, – що свідчило про хороший анестезіологічний ефект, час пробудження вже становив – 13,6 хвилин, що на 11,7 % більше, ніж у першу добу. Під час 3-го етапу змін у координації не виявляли, у синьої і чорної мишей апетит став трохи краще, але не відновився до норми.

На третю добу у всіх мишей, окрім червоної, спостерігається зменшення рухливості, погіршення апетиту, ЧДР – 167,6 за 1 хв. При введенні препарату – ЧДР – 122,4 ($p < 0,05$), рухова активність відсутня, час для пробудження становив у середньому – 14,8 хв., що на 8,1 % більше, ніж на другу добу досліду. Під час 3-го етапу загальний стан тварин не покращився (апетит зменшений або відсутній, активність зменшена).

ВЕТЕРИНАРНА МЕДИЦИНА

На четверту добу – ЧДР становило 181, на 7,4 % більше, ніж на третю добу, у синьої, зеленої і жовтої миші спостерігали проблеми з апетитом, актом дефекації і сечовиділення, чорна – майже не рухалася, відмовилася від їжі, тоді як червона почувала себе добре – метаболічних проблем не спостерігали. Під час 2-го етапу ЧДР становило 124,6 ($p < 0.05$), пробудження відбувалося через 15,1 хв. Після пробудження – стан тварин не змінився.

На останню добу досліду – одна миша (чорна) померла, в усіх інших ЧДР становило – 197,5, виявилось, що на 8,3 % показники більше, ніж на 4-ту добу, зменшилася активність, апетит. Після введення препарату було визначено ще більше зменшення ЧДР – 118,5 ($p < 0,05$) і збільшення часу пробудження – до 17,2 хв., що на 12,2 % більше, аніж на 4-ту добу.

Різниця між показниками 1 і 5 дня у контрольній групі становила: ЧДР у I період – 24,4 %, у II період різниця між ЧДР у першу і останню добу була майже непомітною, але час пробудження вже становив більше на 30,2 %.

4. Показники життєдіяльності мишей за 15 хв після введення Седазину

Дослідні тварини	Доба досліду				
	перша	друга	третя	четверта	п'ята
Синій	ЧДР – 124, відсутня рухова активність, очна щілина розширена, пробудження – 11,4 хв	ЧДР – 125, рухова активність відсутня, очна щілина розширена, пробудження – 12,1 хв	ЧДР – 120, рухова активність відсутня, очна щілина розширена, пробудження – 12,5 хв	ЧДР – 130, рухова активність відсутня, очна щілина розширена, пробудження 14,3 хв	ЧДР – 120, рухова активність відсутня, очна щілина розширена, пробудження 16,0 хв
Жовтий	ЧДР – 124, рухова активність знижена, очна щілина розширена, пробудження 10 хв	ЧДР – 126, рухова активність відсутня, очна щілина розширена, пробудження – 13,2 хв	ЧДР – 120 хв, рухова активність відсутня, очна щілина розширена, пробудження – 15,3 хв	ЧДР – 132, рухова активність відсутня, очна щілина розширена, пробудження – 14,1 хв	ЧДР – 119, рухова активність відсутня, очна щілина розширена, пробудження – 18,2 хв
Червоний	ЧДР - 123, рухова активність слабка, очна щілина розширена, пробудження – 13 хв	ЧДР – 117, рухова активність відсутня, очна щілина розширена, пробудження – 14,5 хв	ЧДР – 120, рухова активність відсутня, очна щілина розширена, пробудження – 18,2 хв	ЧДР – 120, рухова активність відсутня, очна щілина розширена, пробудження 19 хв	Летальний випадок
Чорний	ЧДР – 121, рухова активність слабка, очна щілина розширена, пробудження – 11 хв	ЧДР – 126, рухова активність відсутня, очна щілина розширена, пробудження – 14,1 хв	ЧДР – 121, рухова активність відсутня, очна щілина розширена, пробудження – 13,4 хв	ЧДР – 120, рухова активність відсутня, очна щілина розширена, пробудження – 13 хв	ЧДР – 115, рухова активність відсутня, очна щілина розширена, пробудження – 15,5 хв
Зелений	ЧДР – 123, рухова активність відсутня, очна щілина розширена, пробудження – 14,5 хв	ЧДР – 130, рухова активність слабка, очна щілина розширена, пробудження – 14 хв	ЧДР – 131, рухова активність слабка, очна щілина розширена, пробудження – 14,4 хв	ЧДР – 121, рухова активність відсутня, очна щілина розширена, пробудження – 15,2 хв	ЧДР – 120, рухова активність відсутня, очна щілина розширена, пробудження – 19 хв
Середнє ЧДР	123±0,6*	124,8±2,3*	122,4±2,4*	124,6±2,9*	118,5±1,3*
Час пробудження	12	13,6	14,8	15,1	17,2

Примітки: * – $p < 0.05$ * – відносно I етапу дослідної групи.

У доступних літературних джерелах серед науковців однозначної думки про токсичність препаратів групи агоністи $\alpha 2$ – адренорецепторів немає [18–20]. При проведенні дослідів було виявлено, що у дослідній групі, у якій використовували Дексмететомідин, у I етап частота дихальних рухів у середньому збільшилася на 19,1 %, у II етап зміни у частоті дихальних рухів змінилися не так видимо – на 5,7 % порівняно з першою добою, також час пробудження після аналгезії порівняно з першою добою зріс на 16,8 %. У контрольній групі, у якій дослідним препаратом був Седазин, зміни також були помітні: у I етап – частота дихальних рухів зросла на 24,4 %, у II етап – частота була майже однаковою, але час пробудження був на 30,2 % більше, аніж у першу добу. Загальний стан тварин у обох групах з кожним днем погіршувався – тварини були менш рухливі і відмовлялися від їжі.

Висновки

Встановлено, що тривале застосування препарату Дексмететомідину сприяє збільшенню у мишей частоти дихальних рухів з кожною наступною добою у середньому на 5 %, а Седазину – на 6,7 % що може свідчити, про негативний вплив цих препаратів при довготривалому застосуванні на функцію дихання. Зафіксовано, що час пробудження з кожним наступним введенням препаратів подовжується за умови використання Дексмететомідину – на 8 %, а Седазину – на 8,4 %.

Перспективи подальших досліджень полягають у більш детальному дослідженні токсичного впливу, виявленні впливу кумулятивної дії і проведенні патологоанатомічного дослідження з гістологічним забором матеріалу.

References

1. Char, D., Ramamoorthy, C., & Wise-Faberowski, L. (2016). Cognitive dysfunction in children with heart disease: the role of anesthesia and sedation. *Congenital Heart Disease*, 11 (3), 221–229. doi: 10.1111/chd.12352
2. Cheng, V. Y. (2006). 5GABAA Receptors mediate the amnestic but not sedative-hypnotic effects of the general anesthetic etomidate. *Journal of Neuroscience*, 26 (14), 3713–3720. doi: 10.1523/jneurosci.5024-05.2006
3. Ward, C. G., & Loepke, A. W. (2012). Anesthetics and sedatives: toxic or protective for the developing brain?. *Pharmacological Research*, 65 (3), 271–274. doi: 10.1016/j.phrs.2011.10.001
4. Levine, M., Hoffman, R. S., Lavergne, V., Stork, C. M., Graudins, A., Chuang, R., Stellpflug, S. J., Morris, M., Miller-Nesbitt, A., Gosselin S., & for the Lipid Emulsion Workgroup*. (2016). Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for non-local anesthetics toxicity. *Clinical Toxicology*, 54 (3), 194–221. doi: 10.3109/15563650.2015.1126286
5. Lönnqvist, P.-A. (2011). Toxicity of local anesthetic drugs: a pediatric perspective. *Pediatric Anesthesia*, 22 (1), 39–43. doi: 10.1111/j.1460-9592.2011.03631.x
6. Olson, H., Betton, G., Robinson, D., Thomas, K., Monro, A., Kolaja, G., Lilly P., Sanders J., Sipes G., Bracken W., Dorato M., Van Deun K., Smith P., Berger B., & Heller, A. (2000). Concordance of the toxicity of pharmaceuticals in humans and in animals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 32 (1), 56–67. doi: 10.1006/rtph.2000.1399
7. Marunchin, A. A., Stecyura, L. G., Izdepskij, V. J., Seyedyadollah, A. S., & Shulga, A. V. (2012). Suchasnij pidhid do kombinovanogo neingalyacijnogo narkozu tvarin. *Veterinarna Medicina Ukrayini*, 25. [In Ukrainian].
8. Omelyanenko, O. E., & Kulynych, S. M. (2020). Substantiation of administering dexmedetomidine to cats during ovary hysterectomy. *Bulletin of Poltava State Agrarian Academy*, 4, 244–250. doi: 10.31210/visnyk2020.04.31
9. Priskoka, A. O. (2014). Doslidzhennya gostroyi toksichnosti nanochastinok sribla za vnutrishnoocherevinnoho vvedennya. *Farmakologiya ta likarska toksikologiya*, 1, 85–90. [In Ukrainian].
10. Van Hoorn, C. E., Hoeks, S. E., Essink, H., Tibboel, D., & de Graaff, J. C. (2019). A systematic review and narrative synthesis on the histological and neurobehavioral long-term effects of dexmedetomidine. *Pediatric Anesthesia*, 29 (2), 125–136. doi: 10.1111/pan.13553
11. Sifringer, M., von Haefen, C., Krain, M., Paeschke, N., Bendix, I., Bühner, C., Spies, C. D., & Endesfelder, S. (2015). Neuroprotective Effect of Dexmedetomidine on Hyperoxia-Induced Toxicity in the Neonatal Rat Brain. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015, 1–10. doi: 10.1155/2015/530371

12. Eser, O., Fidan, H., Sahin, O., Cosar, M., Yaman, M., Mollaoglu, H., Songur A. & Buyukbas, S. (2008). The influence of dexmedetomidine on ischemic rat hippocampus. *Brain Research*, 1218, 250–256. doi: 10.1016/j.brainres.2008.04.045
13. Gargiulo, S., Greco, A., Gramanzini, M., Esposito, S., Affuso, A., Brunetti, A., & Vesce, G. (2012). Mice anesthesia, analgesia, and care, Part I: anesthetic considerations in preclinical research. *ILAR Journal*, 53(1), E55–E69. . doi: 10.1093/ilar.53.1.55
14. Tse, I., Zhao, H. L., & Ma, D. Q. (2014). Organoprotective effects of Dexmedetomidine: from bench to bedside. *Journal of Perioperative Science*, 1 (3), 1.
15. Pacharinsak, C., & Smith, C. J. (2017). *Handbook of Laboratory Animal Anesthesia and Pain Management: Rodents*. California, USA: Taylor & Francis Group.
16. Bazaka, H. Y., Dukhnytskyi, V. B., & Ishchenko, V. D. (2017). Porivniannia khronichnoi toksychnosti mospilanu ta aktarydliia bilykh myshei. *Ukrainskyi Chasopys Veterynarnykh Nauk*, 265, 8–17. [In Ukrainian].
17. Ryznikov, O. G. (2003). Zagalni etichni principii eksperimentiv na tvarinah. *Endokrynolohiia*, 8 (1), 142–145. [In Ukrainian].
18. *Deksdor (Deksmedetomidin). Monografiya po preparatu*. (2015). Moskva: Orion Farma. Retrieved from: <https://docplayer.ru/85491367-Deksmedetomidin-monografiya-po-preparatu> [In Russian].
19. Nath, S. S., Singh, S., & Pawar, S. T. (2013). Dexmedetomidine overdose: an unusual presentation. *Indian Journal of Anaesthesia*, 57 (3), 289. doi: 10.4103/0019-5049.115617
20. Akpınar, O., Nazıroğlu, M., & Akpınar, H. (2017). Different doses of dexmedetomidine reduce plasma cytokine production, brain oxidative injury, PARP and caspase expression levels but increase liver oxidative toxicity in cerebral ischemia-induced rats. *Brain Research Bulletin*, 130, 1–9.

Стаття надійшла до редакції: 11.04.2022 р.

Бібліографічний опис для цитування:

Омельяненко О. Є. Вплив агоністів α_2 – адренорецепторів на організм лабораторних мишей за умови тривалого використання. *Вісник ПДАА*. 2022. № 2. С. 239–247.

© Омельяненко Александр Євгенійович, 2022