

**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СОЕДИНЕНИЯ К-8 НА УСТОЙЧИВОСТЬ КРЫС  
К ИММОБИЛИЗАЦИОННО-БОЛЕВОМУ СТРЕССОРНОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ  
ПРИ БЛОКАДЕ NO-СИНТАЗ**

<sup>1</sup> **И.И. Прокофьев,** <sup>2</sup> **К.В. Николаева,** <sup>2</sup> **А.В. Шумадалова,** <sup>2</sup> **В.В. Катаев**

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Волгоградский Государственный Медицинский Университет, г. Волгоград  
<sup>2</sup> ГБОУ ВПО Башкирский Государственный Медицинский Университет, г. Уфа

**STUDY FOR THE EFFECT OF K-8 COMPOUND ON THE RATS RESISTANCE  
TO IMMOBILIZATION AND NOCICEPTIVE STRESS INFLUENCE  
IN THE SETTING OF NO-SYNTHASES BLOCKING**

<sup>1</sup> **I.I. Prokofyev,** <sup>2</sup> **K.V. Nikolayeva,** <sup>2</sup> **A.V. Shumadalova,** <sup>2</sup> **V.V. Katayev**

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd  
<sup>2</sup> Bashkir State Medical University, Ufa

При стрессе значительное повышение концентрации гормонов (катехоламинов, глюкокортикоидов и др.) в крови приводит к развитию различных патологических состояний, в том числе артериальной гипертензии, нарушениям сердечного ритма, снижению сократимости миокарда и т.д. Нежелательные эффекты избыточной активации стресс-реализующих систем модулируются стресс-лимитирующими, основной из которых является система оксида азота. В связи с этим представляется перспективным создание и разработка новых веществ для ограничения стрессорного повреждения миокарда, влияющих на NO-ергическую систему.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение влияния (4-бромфенил)этилиденгидразид 2-[6-метил-1-(тиетан-3-ил)урацил-3-ил] уксусной кислоты – соединения под лабораторным шифром К-8 – на устойчивость животных к 24-х часовому иммобилизационно-болевному стрессорному воздействию в условиях блокады синтеза NO.

**Материалы и методы исследования:** Эксперименты проведены на беспородных крысах-самках массой 200-250 г. Стресс моделировался подвешиванием животного за дорсальную кожную шейную складку на 24 часа. Было сформировано 5 групп: 1) интактные животные (n=8); 2) стрессированные самки, получавшие физиологический раствор (n=8); 3) стрессированные крысы, получавшие неселективный блокатор NO-синтаз L-NAME в дозе 10 мг/кг (n=9); 4) стрессированные животные, получавшие исследуемое соединение в дозе 15 мг/кг (n=5) и 5) стрессированные самки, получавшие и L-NAME, и исследуемое соединение (n=8). Все вещества вводились внутривентрально до и через 12 часов после подвешивания.

In the setting of stress, a significant augmentation of hormones concentration (catecholamines, glucocorticoids etc) in blood leads to the development of various pathological conditions, including hypertension, cardiac arrhythmias, decreased myocardial contractility, etc. Adverse effects of excessive activation of stress implementing systems are modulated with stress-limiting, the principal one of which is the system of nitric oxide. In this regard, it seems promising the creation and development of new agents to limit the stress myocardial damage which affects a NO-ergic system.

**Purpose of this work** was to investigate the influence of (4-bromophenyl) ethylidene hydrazide 2- [6-methyl-1-(thiethanes-3-yl) uracil-3-yl] acetic acid, a compound with a laboratory code K-8, on the animals resistance to 24 hour immobilization and nociceptive stress influence in the conditions of NO synthesis blocking.

**Materials and methods of the study:** the runs involved outbred female rats weighed 200-250 g. Stress was modeled by the hanging up of an animal for the dorsal skin neck fold for 24 hours. We have formed 5 groups: 1) intact animals (n=8); 2) stressed female rats which were given with a physiological solution (n=8); 3) stressed animals which were given with the compound under study at dose of 15 mg/kg (n=5) and 5) stressed female rats which were given with L-NAME and the compound under study (n=8). All the substances were injected abdominally before and after the 12 hours of hanging up. Arterial tension was measured with the use of noninvasive measurer Kent Scientific Corporation (Canada).

**Results:** we have found that the blocking of nitric oxide synthesis leads to the reduction of animal resistance to stress. After 24-hour immobilization nociceptive stress 7 of 9 rats treated with L-NAME

Артериальное давление измерялось с помощью прибора для неинвазивного измерения Kent Scientific Corporation (Канада).

**Результаты:** установлено, что блокада синтеза оксида азота приводит к снижению устойчивости животных к стрессу: при 24-х часовом иммобилизационно-болевым воздействии погибли 7 крыс из 9, получавших L-NAME (77,8%). В группе крыс, которым вводили вещество K-8 на фоне дефицита NO, погибли 3 из 8 самок (37,5%) ( $p \leq 0,05$ ), что свидетельствует о повышении у них под влиянием исследуемого соединения устойчивости к стрессу. Случаев гибели не наблюдалось у интактных животных, стрессированных самок контрольной группы и крыс, подвергавшихся стрессорному воздействию на фоне введения соединения K-8.

В группе стрессированных крыс контрольной группы ср. АД увеличивалось через 24 часа стрессорного воздействия на 7,4 % по сравнению с исходными данными ( $p \leq 0,05$ ), в то время как у интактных самок показатель снижался на 7,3%. У стрессированных животных, получавших исследуемое соединение, срАД практически не изменялось по сравнению с исходным уровнем. У единственно выжившей самки, получавшей L-NAME, артериальное давление не определялось. В группе животных, которым вводили соединение K-8 на фоне блокады NO-синтаз, срАД снижалось на 5,8 % относительно исходного уровня и было достоверно ниже по сравнению со стрессированными крысами ( $p \leq 0,05$ ), что, вероятно, указывает на способность исследуемого соединения нивелировать срыв процессов адаптации вследствие дефицита NO.

**Выводы:** соединение K-8 повышает устойчивость животных к иммобилизационно-болево-му стрессорному воздействию в условиях блокады NO-синтаз.

(77.8%) died. The group of rats treated with K-8 substance 3 of 8 female rats died in the setting of NO deficiency (37.5%) ( $p \leq 0.05$ ). This showed the stress resistance augmentation with the effect of the compound under study. There were no deaths observed in the intact animals, stressed females in the control group, and rats subjected to emotional stress in the setting of injection of the K-8 compound.

In the group of stressed rats from the control group AT increased after 24 hours of stress exposure by 7.4% compared with the original data ( $p \leq 0.05$ ), whereas intact female rats figure decreased by 7.3%. In stressed animals, which were given with a compound under study, AT did not changed compared with the outcome of the original level. Arterial tension was not measured in the only one survived rat which was given with L-NAME. The group of animals treated with K-8 compound had AT decreased by 5.8% concerning the original level in the setting of NO-synthases blocking. This index was significantly lower than the index of the stressed rats ( $p \leq 0.05$ ), which probably indicates the ability of the test compound to level the failure of adaptation processes due to the lack of NO.

**Conclusions:** K-8 compound increases the resistance of animals to immobilization nociceptive stress in the condition of NO-synthases blocking.