

**УДК 612:615.9**

## **МОДИФИКАЦИЯ ПСИХОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ АСПИРИНА ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ОРГАНИЗМА КРЫС СУЛЬФАТОМ РТУТИ**

*Коренюк И.И., Хусаинов Д.Р., Гамма Т.В., Катюшина О.В., Лямина А.М.,  
Яковчук Т.В., Черетаев И. В., Шульгин В.Ф.*

*Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Украина  
E-mail: katsea87@mail.ru*

С помощью поведенческих тестов установлено, что изолированное введение крысам аспирина приводит к увеличению тревожности и уменьшению уровня депрессии. Семидневная интоксикация организма крыс ртутью (20 мг/кг в сутки) модифицирует эти эффекты, изменяя их на противоположные. Рассмотрены возможные механизмы модифицирующего действия ртути.

**Ключевые слова:** аспирин, ртуть, тест открытого поля, тест Порсолта.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Проблема загрязнения окружающей среды волнует общество уже не один десяток лет. Развитие промышленности и распространение технических средств привело к тому, что даже многие курортные зоны, предназначенные для восстановления здоровья и отдыха, в последние десятилетия по уровню экологической нагрузки не уступают самым промышленно развитым и загрязненным регионам [1]. Антропогенное загрязнение естественно отражается на качестве воды, воздуха, почвы и пищевых продуктов [2], в которых отмечено повышенное содержание тяжелых металлов, в особенности солей ртути [3]. Они способны накапливаться в организме человека: в печени, в почках и селезенке. Соли ртути, попадая в мозг, вызывают нейротоксические эффекты [4], а также негативно воздействуют на процессы развития [5]. Высказано мнение, что повышенная концентрация в организме ионов ртути заметно изменяет его реакцию на влияние различных препаратов [3]. В наших исследованиях было выявлено модифицирующее влияние ртути на противовоспалительную активность аспирина (Asp) [6]. Учитывая то, что Asp широко применяется в медицинской практике, в том числе в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и обладает психотропными свойствами [7], в данной работе мы поставили цель сравнить направленность и выраженность психотропных эффектов Asp при изолированном введении и на фоне интоксикации организма крыс ионами ртути.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Исследования проводились на 30 белых беспородных крысах-самцах, массой 200-250 г, которые были разделены на три группы по 10 особей в каждой. Контрольной и первой экспериментальной группе крыс внутрибрюшинно в течение 7 дней вводили

физиологический раствор, а второй экспериментальной –  $\text{HgSO}_4$  (20 мг/кг), растворенной в физиологическом растворе [6]. На 8-ой день крысам контрольной группы вновь инъектировали физиологический раствор, а крысам экспериментальных групп вводился Asp в дозе 40 мг/кг [7]. Через 30 мин в тесте «открытое поле» [8] оценивали эмоциональность и в какой-то степени тревожность животных, а в тесте Порсолта уровень депрессии [9]. Достоверность отличий относительно контрольной группы и между экспериментальными определялась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни (при  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$ ).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В тесте «открытое поле» после введения Asp крысам первой экспериментальной группы наблюдалось достоверное уменьшение в 2,5 раза ( $p \leq 0,01$ ) уровня исследовательской активности (ИА) и увеличение в 3 раза ( $p \leq 0,01$ ) уровня дефекаций по сравнению с контролем (рис. 1, А). По классическим представлениям [8] изменение данных показателей можно интерпретировать как повышение тревожности у животных. Остальные параметры изменялись недостоверно. Во второй экспериментальной группе при интоксикации организма крыс ионами ртути Asp не изменял достоверно показателей ИА и уровня дефекаций (рис.1, Б). Однако при этом было отмечено повышение количества актов груминга ( $p \leq 0,05$ ), что, по мнению В.П. Самохвалова [10] является свидетельством снижения тревожности, так как груминг относится к категории комфортного поведения. Таким образом, на фоне интоксикации организма крыс ионами ртути Asp не оказывает характерного для него анксиогенного действия.

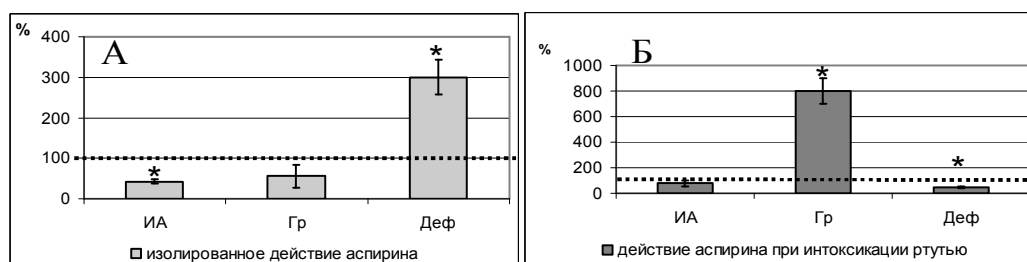


Рис. 1 Влияние аспирина на поведенческие реакции крыс в норме (А) и после интоксикации их организма ионами ртути (Б) в тесте «открытое поле»  
 Примечание: ■■■■ - контроль = 100%; ИА – исследовательская активность, Гр – груминг, Деф – количество болюсов; \* –  $p \leq 0,05$ , \*\* –  $p \leq 0,01$

В тесте Порсолта Asp увеличивал на 17 % ( $p \leq 0,05$ ) время активного плавания по сравнению с контролем и, соответственно, уменьшал в среднем на 22 % ( $p \leq 0,05$ ) время пассивного плавания, что характеризует Asp как антидепрессант [9]. На фоне накопления ртути в организме крыс Asp уменьшал на 9 % ( $p \leq 0,05$ ) время активного плавания относительно контроля и увеличивал на 16 % время пассивного, что указывает на повышение депрессивности у животных [9]. Таким образом, после

интоксикации организма крыс ионами ртути, наблюдается инверсия эффекта Asp, то есть (рис. 2, А) антидепрессантное действие Asp изменяется на противоположное.

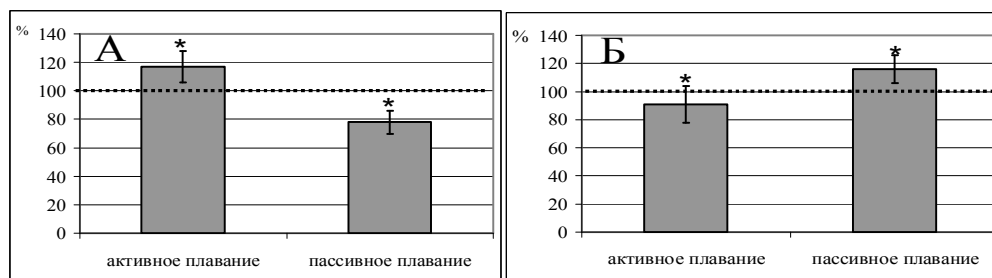


Рис. 2 Влияние аспирина на время активного плавания крыс в норме (А) и после интоксикации их организма ионами ртути (Б) в тесте Порсолта

Примечание: ■■■■ - контроль = 100%; \* –  $p \leq 0,05$

Итак, результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что после накопления в организме крыс ионов ртути происходит инверсия эффектов Asp. Иными словами, повышение содержания ртути в организме крыс приводит к модификации анксиогенного и антидепрессантного эффектов Asp на противоположные.

В отношении механизмов, наблюдаемых эффектов, можно высказать следующие предположения. Известно, что ртуть, накапливаясь в ткани мозга, способна вызвать биохимические повреждения, подобные нарушениям, наблюдаемым в патологии и биохимии мозга при болезни Альцгеймера [11]. В связи с этим можно предположить, что после накопления в мозге ртути, как и при болезни Альцгеймера усиливается высвобождение  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных депо и  $Ca^{2+}$ -зависимая калиевая проводимость, что приводит к уменьшению вклада NMDAR-опосредованного входа  $Ca^{2+}$  и буферной способности цитозоля, и следовательно к активации кальциейрина и кальпаинов [12]. Активированные кальпаины расщепляют разнообразные белки, необходимые для нормального функционирования нейронов, что приводит к дисфункции нервной системы и клеточной гибели, что нередко наблюдается под влиянием ионов ртути. Такие изменения в нейрональной  $Ca^{2+}$ -динамике, вероятно, и приводят к индукции долгосрочной депрессии [8]. Следствием такой патологии являются гистологические нарушения, в частности разрушения тубулина, постепенно приводящее к дегенерации аксонов [13]. Не исключено, что именно такие сложные биохимические нарушения под действием ртути приводят к модификации психотропных эффектов Asp.

## ВЫВОД

1. Выяснено, что повышение содержания ионов ртути в организме крыс приводит к модификации анксиогенного и антидепрессантного эффектов Asp на противоположные.
2. Возможным механизмом модифицирующего действия ртути является влияние ее на  $Ca^{2+}$ -систему, которая запускает механизмы, разрушающие нервные клетки и приводящие к развитию депрессии.

Список литературы

1. Зубарев В.Л. Экология и экопатология населения Крыма / В.Л. Зубарев, С.Э. Шибанов [и др.]. – Симферополь: Таврия, 1997. – 56 с.
2. Костова С.К. Многолетние исследования загрязнения ртутью Севастопольских бухт (Черное море) / С.К. Костова, В.Н. Егоров, В.Н. Поповичев // Экология моря. – 2001. – Вып. 56. – С. 99–103.
3. Артамонова В.Г. Ртуть проблема XX века / В.Г. Артамонова, В.П. Медведев // Сборник научных трудов. – СПб. – 1994. – С. 20–27.
4. Мудрый И.В. Тяжелые металлы в окружающей среде и их влияние на организм / И.В. Мудрый, Т.К. Короленко // Врачебное дело. – 2002. – Т. 5/6. – С. 6–9.
5. Толстая М.С. Морфологические изменения в нервной системе при профессиональных нейротоксикозах / М.С. Толстая. – М.: Медицина, 1988. – С. 135–148.
6. Husainov D.R. Modifying action of heavy metal salts on anti-inflammatory aspirin action / D.R. Husainov, V.V. Shylyna, I.I. Korenyuk [et al.] // Health. – 2010. – Vol.2, №6. – P. 630–633.
7. Влияние ацетилсалициловой кислоты, ацетилсалицилатов кобальта и цинка на поведение крыс / Т.В. Яковчук, О.В. Катюшина, Д.Р. Хусаинов [и др.] // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия: «Биология, химия» – 2010. – 23 (62), №2. – С. 200–208.
8. Маркель А.Л. К оценке основных характеристик поведения крыс в тесте открытого поля / А.Л. Маркель // Журн. высш. нервн. деятельности. – 1981. – Т. 31, № 2. – С. 301–307.
9. Porsolt R.D. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments / R.D. Porsolt, M.Le Pinchon, M. Jalfre // Nature. – 1977. – Vol. 266. – P. 730–732.
10. Самохвалов В.П. Эволюционная психиатрия / Самохвалов В.П. – Симферополь: Движение, 1993. – 286 с.
11. Abeta oligomers induce neuronal oxidative stress through an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism that is blocked by the Alzheimer drug memantine / F.G. De Felice, P.T. Velasco, M.P. Lambert [et al.] // J. Biol. Chem. – 2007. – Vol. 282. – P. 11590–11601.
12. Foster T.C. Calcium homeostasis and modulation of synaptic plasticity in the aged brain / T.C. Foster // Aging Cell. – 2007. – Vol. 6. – P. 319–325.
13. Leong C.W. Retrograde degeneration of neurite membrane structural integrity and formation of neurofibrillary tangles at nerve growth cones following in vitro exposure to mercury / C.W. Leong, N.I. Syed, F.L. Lorscheider // Neuro Reports. – 2001. – Vol. 12(4). – P. 733–737.

**Кореньюк І.І. Модифікація психотропної дії аспірину в умовах інтоксикації організму щурів сульфатом ртуті / І.І. Кореньюк, Д.Р. Хусаїнов, Т.В. Гамма, О.В. Катюшина, А.М. Ляміна, Т.В. Яковчук, І.В. Черетаєв, В.Ф. Шульгін // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2012. – Т. 25 (64), № 1. – С. 114–117.**

За допомогою поведінкових тестів встановлено, що ізольоване введення щурам аспірину призводить до збільшення тривожності та зменшення рівня депресії. Семиденна інтоксикація організму щурів ртуттю (20 мг/кг на добу) модифікує ці ефекти, змінюючи їх на протилежні. Розглянуто можливі механізми модифікуючої дії ртуті.

**Ключові слова:** аспірин, ртуть, тест відкритого поля, тест Порсолта.

**Korenyuk I.I. Modification of the psychotropic effect of aspirin intoxication sulphates mercury in rats / I.I. Korenyuk, D.R. Husainov, T.V. Gamma, O.V. Katyushina, A.M. Lyamina, T.V. Yakovchuk, I.V. Cheretaev, V.F. Shulgin // Scientific Notes of Taurida V.I. Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2012. – Vol. 25 (64), No 1. – P. 114–117.**

With using of behavioral tests it is set, that isolated administration of aspirin increasing anxiety and diminishing of depression level. Septain mercury intoxication of rat's organism (20 mgs/kg for a day) was modifying these effects and changing them on opposite. The possible mechanisms of mercury modifying action are considered.

**Keywords:** aspirin, mercury, open field test, test of Porsolt.

*Поступила в редакцію 17.01.2012 г.*