

УДК 591.5:612.014.46

ПСИХОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ СОЛЕЙ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В УСЛОВИЯХ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ТЕСТОВ У КРЫС

Яковчук Т.В., Катюшина О.В., Хусаинова К.Р., Кореньюк И.И., Хусаинов Д.Р., Гамма Т.В.

В экспериментальных стресс-моделях на крысах исследовалась психотропная активность солей салициловой кислоты – салицилата кобальта (СК) и салицилата цинка (СЦ). В тесте «открытого поля» в условиях слабого стресса у СК выявлены седативные свойства, а у СЦ обнаружен анксиолитический эффект. В условиях других поведенческих тестов не выявлено выраженных психотропных эффектов.

Ключевые слова: салицилат кобальта, салицилат цинка, поведенческие тесты, «открытое поле», «черно-белая камера», тест Порсолта, «подвешивание за хвост»

ВВЕДЕНИЕ

В течение почти 200 лет группа салицилатов используется в медицинской практике как болеутоляющее, жаропонижающее и противовоспалительное [1 – 4], а также – антисептическое, отвлекающее, раздражающее и кеталитическое средство [3, 5, 6]. Характерным для действия этих препаратов является стабилизирующее влияние на мембрану лизосом и как следствие - торможение клеточной реакции на флогогенное раздражение, на комплекс антиген-антитело и торможение высвобождения протеаз (такое действие присуще, в частности, идометацину, бутадииону) [2, 5 – 7]. В особенности салицилаты предотвращают денатурацию белков и обладают антикомплементарной активностью [2, 6]. Наряду с перечисленными терапевтическими эффектами, которые проявляются практически во всех физиологических системах организма, салициловая кислота и ее производные оказывают также нейротропное воздействие. Так в предыдущих исследованиях мы выявили особенности нейротропного действия салицилата кобальта (СЦ) и салицилата цинка (СК) на нейронах виноградной улитки [9]. Было обнаружено, что влияние этих солей существенно отличается от воздействия салициловой кислоты и опосредуется через систему внутриклеточных циклических нуклеотидов [10]. Изменение активности отдельных нейронов, несомненно, оказывает влияние на функционирование нейронных популяций и, как следствие, на возбудимость нервной системы и ее рефлекторную деятельность. В связи с этим целью данного исследования явилось изучение психотропных эффектов СК и СЦ в поведенческих тестах на крысах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на 45 белых беспородных крысах-самцах массой 200-250 г, которые были разделены на 3 группы по 15 крыс. Тестирование проводилось в утреннее время, однократно. СЦ и СК растворяли в физиологическом

растворе и инъецировали внутривентриально за 30 мин до тестов в дозе 40 мг/кг (объем инъекции 0.2 мл [11]). Животные контрольной группы получали эквивалентные объемы физиологического раствора.

Изучение поведенческих реакций при действии указанных солей проводилось в условиях следующих экспериментальных стресс-моделей: «открытое поле» [12], тест «вынужденного плавания» Порсолта [13], «подвешивание за хвост» [7] и тест «черно-белая камера» [14, 15]. Данные тесты считаются достаточными для первичного психотропного скрининга, а также является адекватными для выявления токсичности веществ [7, 8].

Обработка результатов проводилась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни (достоверность различия средних значений по сравнению с контролем при $p \leq 0,05$) в программе Statistica 5.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Тест открытое поле

В тесте открытое поле под влиянием салицилатов наблюдались следующие реакции крыс: при введении СК вертикальная двигательная активность полностью подавлялась (рис. 1), снижаясь до нуля. В группе крыс, которым вводился СЦ показатель исследовательской активности увеличивался практически в три раза (на $8,5 \pm 1,44$, $p \leq 0,01$) по сравнению с контролем, а также достоверно изменялось количество болюсов, которое возрастало примерно в четыре раза по сравнению с контролем (на $3,8 \pm 0,81$, $p \leq 0,05$). По остальным показателям при внутривентриальном введении обеих солей достоверных различий не наблюдалось.

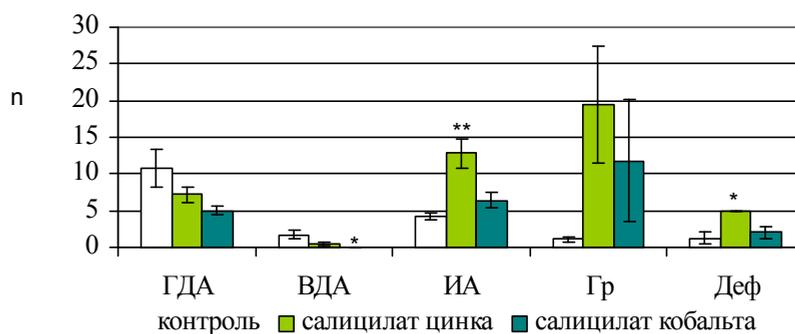


Рис. 1 Влияние салицилатов кобальта и цинка на поведенческие реакции крыс в тесте открытое поле

Примечание: (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$), ГДА – горизонтальная двигательная активность, ВДА – вертикальная двигательная активность, ИА – исследовательская активность, Гр – гримминг, Деф – дефекация, n – количественные значения соответствующих показателей.

Тест Порсолта

В данном тесте внутрибрюшинное введение солей салициловой кислоты не вызывало достоверных изменений поведенческих реакций крыс. Однако была выявлена тенденция ($p = 0,053$) в сторону уменьшения числа выпрыгиваний в группе крыс, которым вводили СК (рис. 2).

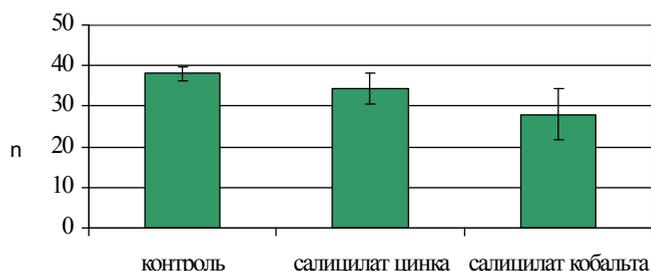


Рис. 2 Влияние ацетилсалицилатов на поведенческие реакции крыс в тесте Порсолта
Примечание: n – количество выпрыгиваний

Тест подвешивание за хвост. В данном тесте достоверных различий экспериментальных данных с контрольными выявлено не было.

Тест черно-белая камера. В тесте черно-белая камера СК и СЦ не вызывали достоверных изменений поведенческих реакций крыс, что указывает на нечувствительность этого теста к данным веществам.

В настоящей работе были использованы поведенческие тесты с различной степенью выраженности стресса у животных (с различной оверсивностью). Стрессированность животных возрастает в следующем ряду: «открытое поле» – «черно-белая камера» – «подвешивание за хвост» – «тест Порсолта» [7, 8]. В связи с этим рассмотрим психотропные эффекты исследованных солей от менее к более оверсивному тесту. Под влиянием СК в тесте «открытое поле» наблюдается подавление ГДА и полное угнетение ВДА, что свидетельствует о седативном воздействии данной соли [8]. По классическим представлениям снижение показателя двигательной активности указывает на уменьшение стрессированности животных и, вероятно, уменьшении общего беспокойного состояния – страха. Однако, по мнению ряда авторов [8, 12] угнетение двигательной активности есть проявление защитного торможения, которое возникает у животных в ответ на развивающийся стресс. Нельзя оставить без внимания тот факт, что под влиянием салицилата кобальта наблюдалась тенденция к увеличению времени пассивного плавания в тесте Порсолта. Как известно, тест Порсолта широко используется для выявления антидепрессантных свойств у психотропных препаратов [14], и новосинтезированных соединений. В данном тесте соотношение пассивного и активного плаваний является одним из определяющих показателей, при этом увеличение времени пассивного плавания указывает на

продепрессивные свойства химического агента. Поэтому СК можно считать соединением с продепрессивной активностью, но с незначительной степенью выраженности. Это вполне коррелирует с проявившейся в тесте «открытое поле» седативной активностью данной соли.

СЦ в тесте «открытое поле» достоверно увеличивал ИА и количество болюсов у крыс. Увеличение ИА интерпретируется как снижение тревожности животных [12], что может указывать на анксиолитическую активность СЦ в условиях слабого стресса. Вторым показателем, который в тесте «открытое поле» достоверно изменялся под влиянием СЦ, оказался уровень дефекаций крыс. Изменение данного параметра связывают с уровнем эмоциональности животных. При этом два показателя связаны прямопропорциональной зависимостью: увеличение количества болюсов сигнализирует о возрастающей эмоциональности животных. По мнению Маркеля [12] уровень дефекаций напрямую отображает соотношение процессов возбуждения и торможения в вегетативной нервной системе. Следовательно, СЦ может оказывать возбуждающее влияние на вегетативную нервную систему. Однако в группе салицилатов увеличение числа болюсов может быть связано с непосредственным раздражающим влиянием вещества на желудочно–кишечный тракт животного [16].

Тест «Черно–белая камера» используется для выявления анксиолитических свойств химических веществ и других факторов. Но, не смотря на то, что СЦ проявил противотревожную активность в тесте «Открытое поле» в тесте «Черно – белая камера» данное вещество не оказало анксиолитического воздействия. Вероятно, анксиолитическая активность СЦ проявляется только в условиях слабого стресса. В остальных тестах СЦ не вызывал достоверных изменений рассматриваемых параметров.

По результатам настоящего исследования, можно заключить, что салицилаты кобальта и цинка не обладают выраженными психотропными эффектами, способными проявляться в оверсивных тестах и существенно изменять психофизиологическое состояние организма. Психотропные эффекты этих соединений проявляются только в условиях слабого стресса (открытое поле), при этом СК оказал седативное влияние. Анксиолитический эффект СЦ, также проявился только в тесте открытое поле, что не позволяет нам с уверенностью говорить о его анксиолитическом профиле.

ВЫВОДЫ

1. Салицилат кобальта оказывает седативное влияние в тесте открытое поле и не вызывает достоверного изменения поведенческих реакций крыс в более оверсивных тестах.
2. Салицилат цинка оказывает анксиолитический эффект, который проявляется только в условиях слабого стресса (тест открытое поле).

Список литературы

1. Земляков А. Е. Конспект курса лекций по органической химии / Земляков А. Е. – Симферополь: ТНУ им. Вернадского, 2000. – С. 101-102.

2. Лекарственная терапия воспалительного процесса: экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов / [Сигидин Я. А., Шварц Г. Я., Арзамасцев А. П., Либерман С. С.]. – Москва: Медицина, 1988. – 240 с.
3. Машковский Н. Д. Лекарственные средства: в 2 т. Н. Д. Машковский. – Москва: Медицина, 1987. –Т.1: Лекарственные средства – 1987. – С. 180-188
4. Машковский Н. Д. Лекарственные средства: в 2 т. Н. Д. Машковский. – Москва: Медицина, 1987. –Т.2: Лекарственные средства – 1987. – С. 391-392
5. Васильев Ю. Н. Воспаление и противовоспалительные средства: учебное пособие / Ю. Н. Васильев, Г. Ф. Назаров – Л.: Мин. здрав., 1980. – 167 с.
6. Дейл М. М. Руководство по иммунофармакологии / М. М. Дейл, Дж. К. Формен; пер. с англ. – Москва: Медицина, 1998. – 332 с.
7. Калуев А.В. Стресс, тревожность и поведение / Калуев А.В. – Киев: Энигма, 1998. – 92 с.
8. Калуев А.В. Груминг и стресс / Калуев А.В. – Москва: Авикс, 2002. – 161 с.
9. Коренюк И. И. Влияние салициловой кислоты и ее солей на электрическую активность нейронов виноградной улитки / И. И. Коренюк, Д. Р. Хусаинов, В. Ф. Шульгин // Нейрофизиология. – 2005. –Т.37, №2. – С.142-150.
10. Оптимизация фармакотерапевтической активности биометаллов при комплексообразовании с НПВП / А. С. Григорьева // Микроэлементы в медицине. – 2000 – Т.2, №1 – С. 17-22
11. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д.П. Хьюстон; пер. с англ. – М.: Мир. – 1991. – 268 с.
12. 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.
13. Porsolt R.D., M. Le Pinchon, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments / R. D. Porsolt, M. Le Pinchon, M. Jalfre // Nature. – 1977. – V. 266. – P. 730-732.
14. Лапин И.П. Модели тревоги на мышах: оценка в эксперименте и критика, методики / И.П. Лапин // Экспер. клин. фармакол. – 2000. – Т. 63, № 3. – С. 58-62.
15. Лапин И.П. Уменьшение частоты выглядываний из темного отсека единственный постоянный показатель влияния анксиогенов на поведение мышей в камере «свет-темнота» / И.П. Лапин // Журнал ВНД им. И.П. Павлова. – 1999.– Т.49, № 3. – С. 521-526.
16. Сигидин Я. А. Салицилаты / Сигидин Я. А. – Москва: Сов. Мед., 1972.– 134 с.

Яковчук Т.В., Катюшина О.В., Хусаинова К.Р., Коренюк И.И., Хусаинов Д.Р., Гамма Т.В.
Психотропна активність солей салицилової кислоти в умовах поведінкових тестів у щурів // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2009 – Т. 22 (61) – № 1 – С. 134-138.

У експериментальних моделях на щурах досліджувалась психотропна активність солей салицилової кислоти – салицилата кобальту (СК) і салицилата цинку (СЦ). В тесті “відкрите поле” в умовах слабкого стресу у СК виявлені седативні властивості, а у СЦ виявлен анксиолітичний ефект. В умовах інших поведінкових тестів не виявлено виняткових психотропних ефектів.

Ключові слова: салицилат кобальта, салицилат цинка, поведінкові тести, відкрите поле, «чорно-біла камера», тест Порсолта, «підвішування за хвіст»

Jakovchuk T.V., Katjushina O.V., Husainova K.R., Korenjuk I.I., Husainov D.R.,Gamma T.V.
Psychotropic activity of salts of salicylic acid in the conditions of behavioural tests at rats // Uchenye zapiski Tavricheskogo Natsionalnogo Universiteta im. V. I. Vernadskogo. Series «Biology, chemistry». – 2009 – V.22 (61) – № 1 – P. 134-138.

In experimental stress-models on rats psychotropic activity of salts of a salicylic acid - salizilat cobalt (SK) and salizilat zinc (SZ) was investigated. In the test of the open field in conditions of weak stress at SK are revealed sedative properties that specifies on prodepressive action of substance, and at SZ it is found out anxiolytic effect. In conditions of other behavioural tests it is not revealed the expressed psychotropic effects.

Keywords: salizilat cobalt, salizilat zinc, behavioural tests, the open field, «the black-and-white chamber», test Porsolt, «suspension for a tail».

Поступила в редакцію 26.04.2009 г.