

УДК 591.5:612.014.46

ВЛИЯНИЕ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ, АЦЕТИЛСАЛИЦИЛАТОВ КОБАЛЬТА И ЦИНКА НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ КРЫС

*Яковчук Т.В., Катюшина О.В., Хусаинов Д.Р., Коренюк И.И., Колотилова О.И.,
Гамма Т.В., Чертаев И.В.*

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

На крысах исследовалась психотропная активность ацетилсалициловой кислоты и ее солей – ацетилсалицилата кобальта (АСК) и ацетилсалицилата цинка (АСЦ). В тесте «открытого поля» в условиях слабого стресса у аспирина и АСЦ выявлены анксиолитические свойства. В тесте Порсолта определено антидепрессантное действие АСК и АСЦ.

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

ВВЕДЕНИЕ

Издавна ацетилсалициловая кислота использовалась как универсальное болеутоляющее, жаропонижающее и противовоспалительное средство [1-3]. Учитывая популярность и широкую эффективность данного препарата, в настоящее время продолжают исследования, направленные на поиск новых свойств аспирина и веществ, синтезированных на его основе. Недавно было обнаружено воздействие аспирина на функциональное состояние нервных клеток [4-6], что послужило поводом к проведению исследований по изучению нейротропного действия данного вещества и его производных [7].

Так в предыдущих исследованиях мы выявили особенности нейротропного действия ацетилсалициловой кислоты и ее солей - ацетилсалицилата цинка (АСЦ) и ацетилсалицилата кобальта (АСК) на нейронах виноградной улитки [7, 8]. Было обнаружено, что влияние этих солей существенно отличается от воздействия ацетилсалициловой кислоты и опосредуется через систему внутриклеточных циклических нуклеотидов [4, 6]. Если для ацетилсалициловой кислоты было показано угнетающее влияние на электрическую активность нейронов и процессы синаптической передачи, то ее производные – АСК и АСЦ оказывали активационно-модулирующее действие, которое выражалось в увеличении амплитудно-временных характеристик ПД и появлению пачечной активности у изначально мономодальных нейронов, а также облегчающее действие на синаптическую передачу. Данные исследования дают основания провести анализ психотропной активности исследуемых соединений, определив наличие и

направленность их влияния в целом на нервную систему. Так как изменение функционирования отдельных нейронов оказывает влияние на возбудимость нервной системы и ее рефлекторную деятельность, то, несомненно, это проявится в поведенческих реакциях животных. Путем сопоставления степени выраженности нейро- и психотропного действия можно выявить более эффективные соединения, рекомендуя их как лекарственные средства для доклинических исследований.

В связи с этим целью нашего исследования является изучение психотропных эффектов аспирина и его производных - АСК и АСЦ в поведенческих тестах на крысах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на 60 белых беспородных крысах-самцах массой 250-300 г, которые были разделены на 3 группы по 15 особей. Тестирование проводилось в утреннее время, однократно. Ацетилсалициловую кислоту, АСЦ и АСК растворяли в физиологическом растворе и инъекировали внутривентриально за 30 мин до тестирования в дозе 40 мг/кг (объем инъекции 0.2 мл [9]). Животным контрольной группы инъекировали эквивалентные объемы физиологического раствора. Использование дозы 40 мг/кг объясняется тем, что в предварительных экспериментах данная доза была определена наиболее эффективной. Так при использовании дозы 20 мг/кг психотропные эффекты были слабо выражены, а в дозе 60 мг/кг и 80 мг/кг наблюдалась 30% смертность животных.

Изучение поведенческих реакций при действии указанных веществ проводилось в условиях следующих экспериментальных стресс-моделей: «открытое поле» [10], тест «вынужденного плавания» Порсолта [11, 12], «подвешивание за хвост» [13] и тест «черно-белая камера» [8, 14]. Данные тесты считаются достаточными для первичного психотропного скрининга [15-17].

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 6.0. Для более наглядного представления результатов использовались относительные единицы (%), где контрольные значения принимали за 100%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Тест открытое поле. Динамика влияния тестируемых веществ на поведение крыс в тесте открытое поле представлена на Рис. 1. Как видно из рисунка аспирин приводил к достоверному уменьшению исследовательской активности на 58% ($p \leq 0,01$), тогда как у крыс, которым инъекировали АСЦ и АСК, она увеличивалась на 81% ($p \leq 0,05$) и 30% ($p \leq 0,01$) соответственно. Также наблюдались изменения показателя эмоциональности - увеличения количества болюсов для всех веществ практически в 3 раза (на 200% ($p \leq 0,01$) для аспирина, на 216% ($p \leq 0,01$) для АСЦ и на 200% ($p \leq 0,01$) для АСК). Показатели локомоторной активности: вертикальной и горизонтальной двигательных активностей в условиях настоящего эксперимента изменялись недостоверно, поэтому мы не можем адекватно судить об их изменениях.

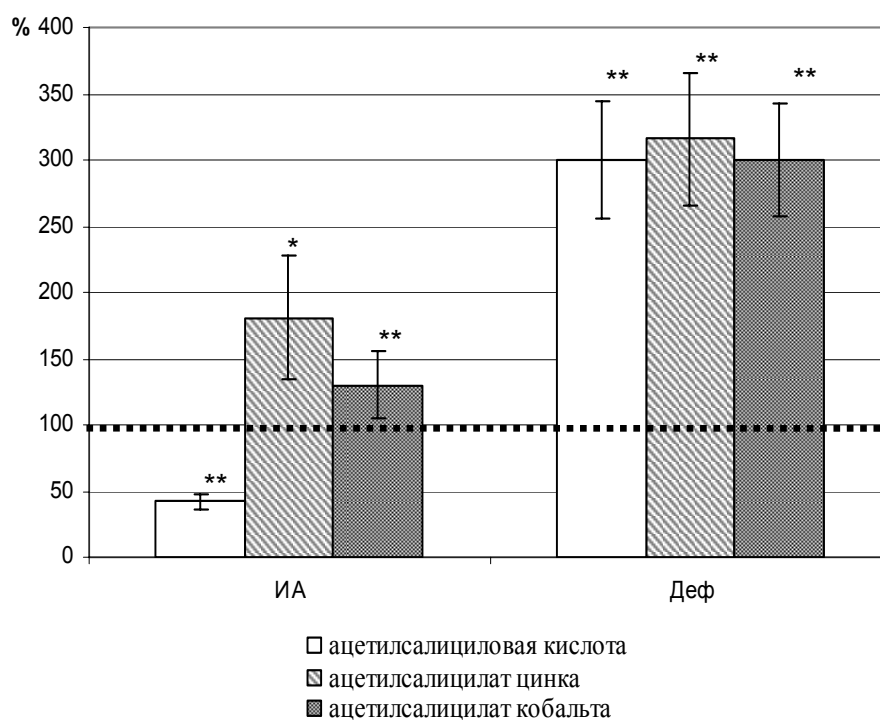


Рис. 1. Влияние ацетилсалициловой кислоты и ее солей на поведенческие реакции крыс в тесте открытое поле (значения представлены в % относительно данных контрольной группы, принятых за 100 %).

Примечание: (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$), ИА – исследовательская активность, Деф – дефекация.

Тест черно-белая камера. Внутривентрикулярное введение ацетилсалициловой кислоты, АСК и АСЦ не вызывает достоверного изменения как частоты, так и времени выглядываний и выходов в светлый отсек камеры, что указывает на нечувствительность этого теста к данным веществам.

Тест подвешивание за хвост. В данном блиц-тесте, направленном на выяснение антидепрессантных свойств химических агентов, не обнаружено какой-либо достоверной закономерности в динамике среднего времени иммобилизации животных, под воздействием исследованных ацетилсалицилатов. Следовательно, исследуемые вещества нечувствительны к данному тесту либо их психотропные эффекты были выражены настолько слабо, что не удалось их обнаружить, так как, возможно, данные соединения оказывают антидепрессантное действие только при сильном стрессе.

Тест Порсолта. В тесте Порсолта ацетилсалициловая кислота и АСЦ достоверно увеличивали время активного плавания по сравнению с контролем на 17% ($p \leq 0,05$) и 13,9% ($p \leq 0,01$) соответственно, а также уменьшали время пассивного

плавания в среднем на 22% ($p \leq 0,05$) и 32,7% ($p \leq 0,01$) (рис. 2). При этом АСК не вызывал достоверных изменений в соотношении времени активного и пассивного плаваний. Другой показатель – количество актов освобождения от воды (количество выпрыгиваний) при действии АСЦ достоверно увеличивался на 30% ($p \leq 0,05$) (рис 3). Аналогичная картина наблюдалась и при действии АСК, однако, изменение этого показателя у животных было более выражено, чем при действии АСЦ, количество выпрыгиваний увеличивалось на 54,7% ($p \leq 0,01$) по сравнению с контролем, который приравнивался 100%. Данный показатель под влиянием аспирина не изменялся по сравнению с контролем.

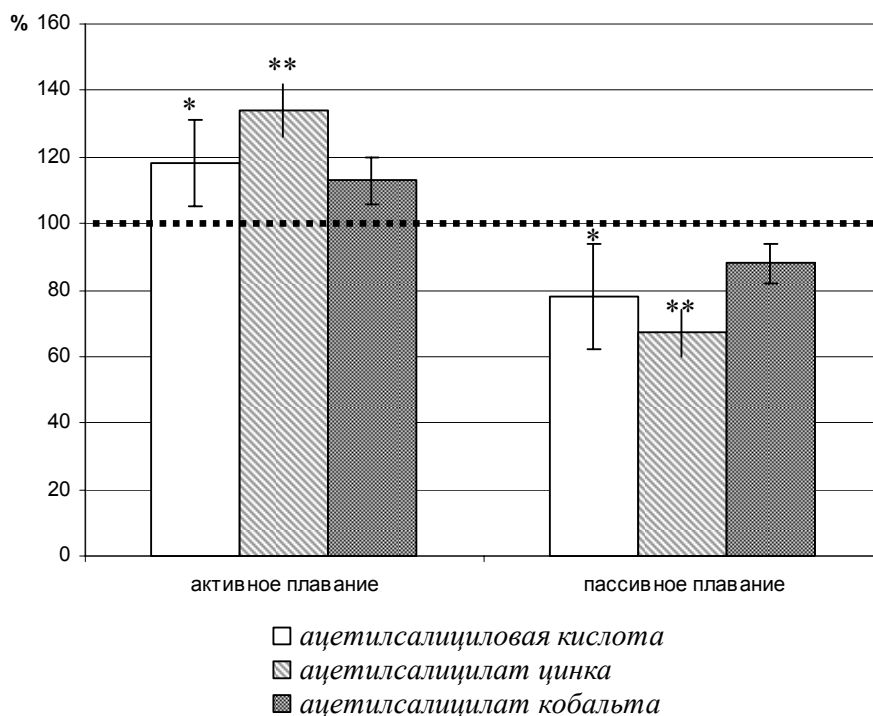


Рис. 2. Влияние ацетилсалициловой кислоты и ее солей на соотношение времени активного и пассивного плавания в тесте Порсолта (значения представлены в % относительно данных контрольной группы, принятых за 100 %).

Примечание: * - $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$).

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» [8, 9, 14]. В связи с этим рассмотрим психотропные эффекты исследованных солей от менее к более оверсивному тесту. АСЦ в тесте «открытое поле» достоверно увеличивал ИА и количество болюсов у крыс. 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» [8, 9, 14]. В связи с этим рассмотрим психотропные эффекты исследованных солей от менее к более оверсивному тесту. АСЦ в тесте «открытое поле» достоверно увеличивал ИА и количество болюсов у крыс.

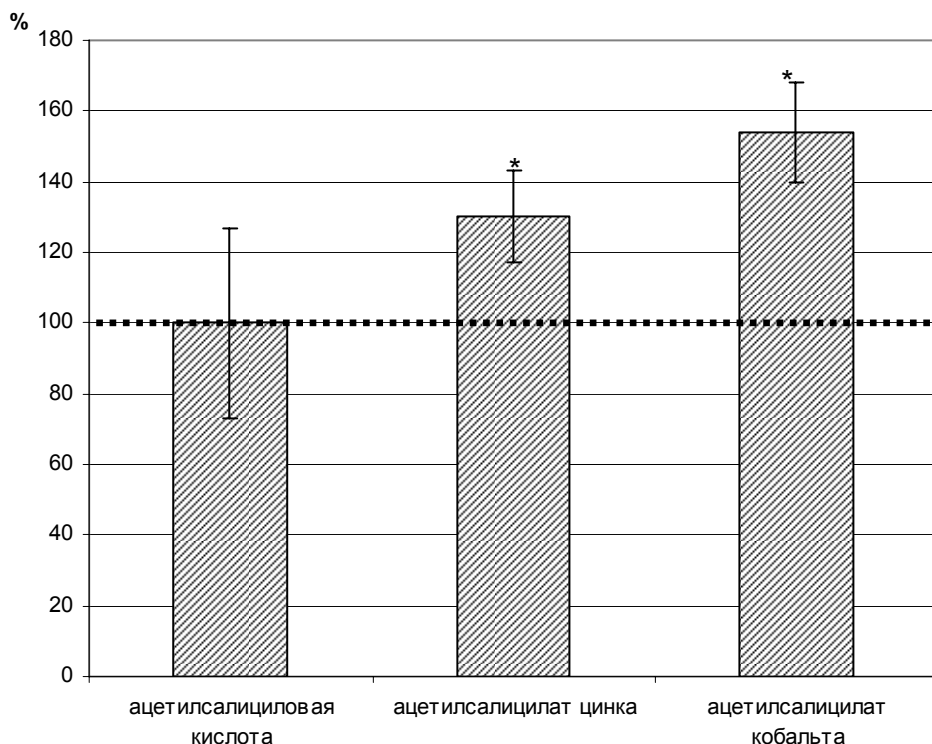


Рис. 3. Влияние ацетилсалициловой кислоты и ее солей на количество выпрыгиваний в тесте Порсолта (значения представлены в % относительно данных контрольной группы, принятых за 100 %).

Примечание: * - $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$

Тест «Черно–белая камера» используется для выявления анксиолитических свойств химических веществ и других факторов [8]. Но, не смотря на то, что АСЦ проявил противотревожную активность в тесте «Открытое поле» в тесте «Черно–белая камера» данное вещество не оказало анксиолитического воздействия. Вероятно, анксиолитическая активность АСЦ проявляется только в условиях слабого стресса. В остальных тестах АСЦ не вызывал достоверных изменений рассматриваемых параметров.

Как известно, тест Порсолта широко используется для выявления антидепрессантных свойств у психотропных препаратов [18], и новосинтезированных соединений. В данном тесте соотношение пассивного и

активного плаваний является одним из определяющих показателей, при этом увеличение времени активного плавания указывает на антидепрессантные свойства химического агента. Поэтому АСК и АСЦ можно считать соединением с антидепрессантной активностью, но для АСК это свойство проявлялось с незначительной степенью выраженности. В пользу этого аргумента выступает увеличение времени активного плавания животных при действии АСК лишь на уровне тенденции, несмотря на более выраженные изменения количества выпрыгиваний по сравнению с АСЦ. Это вполне коррелирует с проявившейся в тесте «открытое поле» анксиолитической активностью данных солей.

Подводя итоги можно сказать следующее: аспирин антидепрессантное действие, тогда как его производные: АСК обладает антидепрессантными свойствами, а АСЦ обладает анксиолитическим и антидепрессантным воздействием и является наиболее перспективным соединением для дальнейшего исследования.

ВЫВОДЫ

1. Аспирин при слабом стрессе (тест открытое поле) увеличивает уровень тревожности животных, а при сильном стрессе оказывает антидепрессантный эффект.
2. АСЦ при слабом стрессе (тест Порсолта) проявляет противотревожные свойства, а при сильном характеризуется антидепрессантным воздействием, тогда как АСК обладает только антидепрессантным действием.

Список литературы

1. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П.; пер. с англ. – М.: Мир. – 1991. – 268 с.
2. Васильев Ю.Н. Воспаление и противовоспалительные средства: учебное пособие / Ю.Н. Васильев, Г.Ф. Назаров – Л.: Мин. здрав., 1980. – 167 с.
3. Дейл М.М. Руководство по иммунофармакологии / М.М. Дейл, Дж. К. Формен; пер. с англ. – Москва: Медицина, 1998. – 332 с.
4. Зависимость электрической активности нейронов виноградной улитки от внутриклеточной концентрации циклического гуанозинмонофосфата / Д.Р. Хусаинов, И.И. Коренюк, О.В. Катюшина [и др.] // Ученые записки ТНУ. Серия: Биология, химия. – 2008. – Т.21 (60), №1. – С. 117–122.
5. Пластические свойства синаптических контактов некоторых нейронов висцерального ганглия подглоточного комплекса ганглиев виноградной улитки / Д.Р. Хусаинов, И.И. Коренюк, О.В. Катюшина [и др.] // Материалы конференции «Физика. Биофизика-2007», Севастополь, 2007. – С. 101.
6. Особенности контроля пейсмекерного потенциала нейронов улитки и влияние на него химических веществ / Д.Р. Хусаинов, И.И. Коренюк, О.В. Катюшина [и др.] // научные труды II съезда физиологов СНГ, Кишинэу (Кишинев), Молдова, 29–31 октября 2008, С. 74.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. Машковский Н.Д. Лекарственные средства: в 2 т. / Н.Д. Машковский – Москва: Медицина, 1987. – Т.1: Лекарственные средства – 1987. – С. 180–188
11. Машковский Н.Д. Лекарственные средства: в 2 т. / Н.Д. Машковский. – Москва: Медицина, 1987. –Т.2: Лекарственные средства – 1987. – С. 391–392
12. Григорьева А.С. Оптимизация фармакотерапевтической активности биометаллов при комплексообразовании с НПВП / А.С. Григорьева // Микроэлементы в медицине. – 2000 – Т.2, №1 – С. 17–22
13. Сигидин Я.А. Салицилаты / Сигидин Я.А. – Москва: Сов. Мед., 1972.– 134 с.
14. 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.
15. Калуев А.В. Стресс, тревожность и поведение / Калуев А.В. – Киев: Энигма, 1998. – 250 с.
16. Калуев А.В. Стресс и груминг/ Калуев А.В. – Москва: Авикс, 2002. – 146 с.
17. 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.
18. Porsolt R.D. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments / R. D. Porsolt, M. Le Pinchon, M. Jalfre // Nature. – 1977. – V. 266. – P. 730–732.

Яковчук Т.В. Вплив ацетилсаліцилової кислоти, ацетилсаліцилатів кобальту та цинку на поведінкові реакції щурів / Т.В. Яковчук, О.В. Катюшина, Д.Р. Хусайнов [та ін.] // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2010. – Т. 23 (62). – № 2. – С. 193-199.

На щурах досліджувалась психотропна активність ацетилсаліцилової кислоти та її солей – ацетилсаліцилата кобальту (АСК) та ацетилсаліцилата цинку (АСЦ). У тесті відкритого поля в умовах слабого стресу в аспірина та АСЦ виявлені анксиолітичні властивості. В тесті Порсолта визначена антидепресивна дія АСК і АСЦ.

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

Jakovchuk T.V. Effect of acetylsalicylic acid, atsetilsalitsilatov cobalt and zinc on behavioral responses of rats / T.V. Jakovchuk, O.V. Katjushina, D.R. Husainov [et al.] // Scientific Notes OF Taurida V.Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2010. – V.23 (62). – № 2. – P. 193-199.

It is research psychotropic activity of acetylsalicylic acid and its salts - acetylsalicylate cobalt (ASC) and acetylsalicylate zinc (ASC) - in the rats. In the test an "open field" under low stress aspirin and ASC revealed anxiolytic properties. It is defined antidepressant action ASC and ASC in the test of Porsolt.

Keywords: acetylsalicylate cobalt, acetylsalicylate zinc, behavioral tests, open field, "black camera", the test of Porsolt, "hanging by the tail".

Поступила в редакцію 28.05.2010 г.