УДК 591.5:612.014.46

ЗАВИСИМОСТЬ ПСИХОТРОПНЫХ ЭФФЕКТОВ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛАТОВ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Яковчук Т.В., Хусаинов Д.Р., Коренюк И.И., Катюшина О.В.

Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, e-mail: yakovchuk_tanya@mail.ru

В экспериментальных стресс-моделях на крысах при использовании блокатора D_2–рецепторов галоперидолом, исследовался уровень участия дофаминергической системы мозга и зависимость психотропных эффектов аспирина, ацетилсалицилатов цинка (АСЦ) и кобальта (АСК). В ходе работы был получен весомый аргумент в пользу того, что антидепрессантный эффект исследованных салицилатов в значительной мере реализуется через дофаминергическую систему мозга.

Ключевые слова: аспирин, ацетилсалицилат цинка, ацетилсалицилат кобальта, поведенческие тесты, дофаминергическая система

DEPENDENCE ACETYLSALICYATE PSYCHOTROPIK EFFECT ON THE FUNCTIONAL STATE DOPAMINERGIC

Yakovchuk T.V., Husainov D.R., Korenyuk I.I., Katyushina O.V.

Tavrichesky National University. VI , Simferopol, e-mail: yakovchuk_tanya@mail.ru

In experimental models of stress in rats using the D2-receptor blocker, haloperidol, investigated the level of participation of the brain dopaminergic system, and the dependence of psychotropic effects of aspirin, acetylsalicylate zinc (ASC) and cobalt (ASA). The work was received strong argument in favor of the antidepressant effect of salicylates investigated largely realized through the dopaminergic system of the brain.

Keywords: aspirin, acetylsalicylate zinc, cobalt acetylsalicylate, behavioral tests, the dopaminergic system

Достаточно длительное время исследователи, можно сказать, всего мира пытаются раскрыть тайну генеза и возможности воздействия на многообразные психоэмоциональные состояния человека и, от части, животных. Одним из способов такого воздействия является применение различных химических агентов. В литературе последних лет встречаются предположения и единичные результаты, указывающие на то, что перспективными психотропными средствами могут быть соединения класса салицилатов [2]. В предыдущих работах нами было показано [7], что ацетилсалицилаты оказывают выраженное психотропное воздействие, однако вопрос о механизмах этого феномена остается открытым. По современным представлениям наиболее разработанной и признанной теорией психоэмоциональных проявлений выступает моноаминергическая теория. Согласно этой теории такие поведенческие проявления как тревожность, страх, депрессия, агрессия и др. определяются функциональной активностью моноаминергических систем мозга. Ко второй половине прошлого столетия уже накопился достаточно обширный материал позволяющий говорить об участии медиаторных систем мозга в формировании и проявлении поведенческих актов. Так в 1970-х гг. Э.Б. Арушанян, В.А. Отеллин [1], и др. приходят к выводу, что управление психомоторными процессами на уровне стриатума увязывается теснейшим образом с обменом дофамина [1]. Несколько позже у крыс было обнаружено снижение уровня исследовательской активности в результате разрушения мезокортикофугальных дофаминергических нейронов [10]. Было показано, что дофамин необходим для определения животным значимости стимулов, связанных с подкреплением [8], для формирования реакций избегания [9] и др. Представления о функциональной роли данной системы все расширяются.

В связи с изложенной целью настоящей работы явилось выяснение зависимости психотропных эффектов аспирина, ацетилсалицилатов цинка (АСЦ) и кобальта (АСК) от функционального состояния дофаминергической системы.

Материалы и методы исследования

Для проведения экспериментов были отобраны крысы со средней двигательной активностью и средними показателями депрессивности, которые были разделены на контрольную группу и 3 экспериментальные группы, каждая из них состояла из 10 крыс.

Крысы контрольной группы оставались нативными, а трем экспериментальным группам крыс в течение трех дней внутрибрюшинно, разведенный на физиологическом растворе, вводили галоперидол (Hal) в дозе 2,5 мг/кг, чем вызывалась практически полная блокада D_2-рецепторов. Тестируемые соединения аспирин, АСЦ и АСК растворялись в физиологическом растворе в дозе 40 мг/кг и за 30 минут до

начала тестирования, вводились каждой из экспериментальной групп. Тестирование проводилось в утреннее время.

В работе использовались классические поведенческие тесты: «открытое поле», «черно-белая камера», тест «Порсолта» (тесты перечислены по мере возрастания оверсивности).

При проведении экспериментов придерживались «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». Эксперименты проводились с соблюдением принципов «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) и Постановления первого национального конгресса по биоэтике (Киев, 2001).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью пакета программ Statistica 6.0. Экспериментальные данные до и после воздействия веществ сравнивались по непараметрическому критерию Манна-Уитни (достоверность различия $p \leq 0{,}05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Психотропные эффекты ацетилсалициловой кислоты при блокаде D_2-рецепторов.

При использовании блокатора D_2-рецепторов Hal мы пытались выяснить уровень участия дофаминергической системы мозга в проявлении психотропных эффектов исследованных салицилатов. Было обнаружено, что в условиях блокады D_2-рецепторов психотропная активность аспирина характеризуется явным седативным эффектом. Так в тесте «открытое поле» наблюдалось выраженное уменьшение следующих показателей: горизонтальной двигательной активности (ГДА), исследовательской активности (ИА) и грумминга (ГРУМ).Что свидетельствует о повышении тревожности животных и развитии тормозных процессов в центральной нервной системе [5] (рис. 1)

Касательно изменения такого показателя, как ГРУМ, мы считаем необходимым сказать, что таковой интерпретируется крайне неоднозначно. Выраженный ГРУМ свидетельствует о комфортном состоянии животного, но, в тоже время, ГРУМ может расцениваться как способ животного успокоиться в условиях повышенной тревожности и стресса [3, 5]. В связи с этим мы указываем на изменение ГРУМ, но не расцениваем его как маркерный показатель эффекта исследуемых веществ.

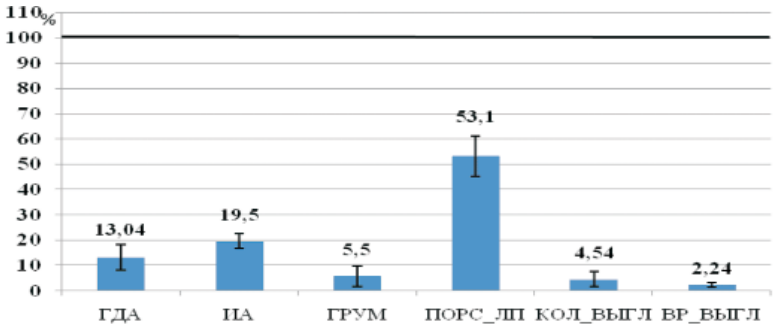

Рис. 1. Психотропная активность аспирина при блокировании D_2-рецепторов Hal. Примечания: за 100% приняты средние значения контроля – введение физиологического раствора нативным животным, ГДА – горизонтальная двигательная активность, ИА – исследовательская активность, ГРУМ – грумминг, ПОРС_ЛП – латентный период зависания в тесте «Порсолта», КОЛ_ВЫГЛ – колличество выглядываний в тесте «черно-белая камера», ВР_ВЫГЛ – время выглядываний в тесте «черно-белая камера»

В тесте «черно-белая камера» под действием аспирина на фоне блокады D_2-рецепторов происходило крайне выраженное, практически до нуля, снижение фиксируемых показателей: количество выглядываний/выходов и их длительность. Подобное изменение указанных параметров рассматривается как мощное увеличение тревожности животных [4].

При блокировании D_2-рецепторов под действием аспирина в тесте «Порсолта» изменение времени активного и пассивного плаваний не наблюдалось, что явно указывает на отсутствие выраженного антидепрессантного воздействия. Достоверно изменялся только один показатель – уменьшалась длительность латентного периода первого зависания, однако этот показатель является второстепенным и не может расцениваться как основополагающий для определения антидепрессантного эффекта в данном тесте.

Психотропные эффекты ацетилсалицилатов цинка и кобальта при блокаде D_2-рецепторов.

Ацетилсалицилат цинка

Блокада D_2-рецепторов вызвала определенные изменения психотропных свойств и у солей ацетилсалициловой кислоты. Так в тесте «открытое поле» под действием АСЦ при блокировании D_2-рецепторов по сравнению с контролем достоверно снижались ГДА и ИА. Следовательно, можно говорить о проявлении седативного эффекта и увеличении тревожности животных (рис. 2).

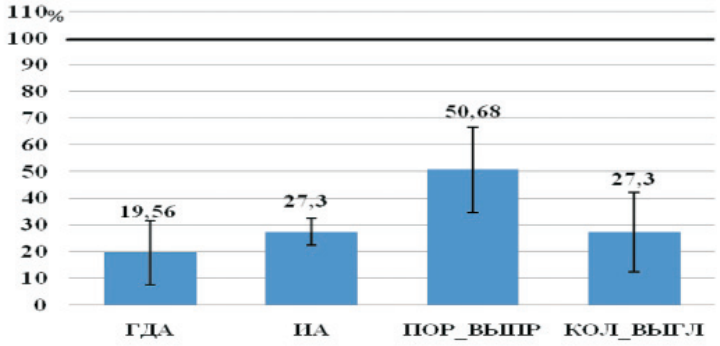

Рис. 2. Психотропная активность АСЦ при блокировании D_2-рецепторов Hal. Примечания: ПОР_ВЫПР – количество выпрыгиваний в тесте «Порсолта», остальные обозначения те же, что и на рис. 1

В тесте «черно-белая камера» был отмечен неоднозначный эффект: уменьшалось количество выглядываний, но увеличивалась их длительность и, как следствие, общее время выглядываний экспериментальной и контрольной групп не отличалось.

Причина таких изменений не до конца ясна и противоречит данным, которые были получены в тесте «открытое поле». Как уже было указано в тесте «открытое поле» под влиянием АСЦ на фоне блокады D_2-рецепторов отмечалось усиление тревожности животных (заметное уменьшение ИА), но тест «черно-белая камера» не дал однозначных результатов. В этом тесте уменьшение количества выглядываний экспериментальных животных в светлый отсек расценивается как усиление тревожности, но, как правило, уменьшается и их продолжительность [4]. Однако, в данном случае, суммарное время выглядываний крыс в светлый отсек экспериментальной группы не отличалось от такового контрольной. Принимая во внимание увеличение тревожности крыс в тесте «открытое поле» и уменьшение количества выглядываний, хотя и без уменьшения их общей продолжительности, мы склонны думать, что тревожность крыс в описанных экспериментальных условиях увеличивается. Но, все-таки, следует отметить, что в более оверсивном тесте «черно-белая камера» тревожность крыс, вероятно, усиливается незначительно.

В тесте «Порсолта» наблюдалось изменение одного параметра – количество выпрыгиваний. Как и латентный период первого зависания, этот показатель указывает на проявление антидепрессантного эффекта, однако он также является второстепенным и не рассматривается нами в качестве прямого указания на эффект. При этом, не наблюдалось достоверного изменения времени активного и пассивного плаваний, при сравнении этих показателей контрольной и экспериментальной групп. Поэтому, мы склонны полагать, что в условиях блокады D_2-рецепторов АСЦ не проявляет выраженного антидепрессантного эффекта.

Ацетилсалицилат кобальта

Психотропные эффекты АСК при блокировании Hal D_2-рецепторов проявлялись следующим образом: в тесте «открытое поле» по сравнению с контролем достоверно уменьшались ИА и ГРУМ, что расценивается как усиление тревожности у животных (рис. 3).

В отличие от АСЦ в тесте «черно-белая камера» АСК при блокировании D_2-рецепторов явно проявляет себя, как вещество усиливающее тревожность животных. В пользу этого утверждения свидетельствует резкое снижение количества и суммарного времени выглядываний крыс в светлый отсек камеры.

В тесте «Порсолта» под действием АСК при блокировании D_2-рецепторов наблюдались изменения аналогичные тем, которые были описаны для АСЦ. В связи с этим мы не будем описывать их более подробно и, можно полагать, что более или менее яркого эффекта в данном тесте не наблюдается.

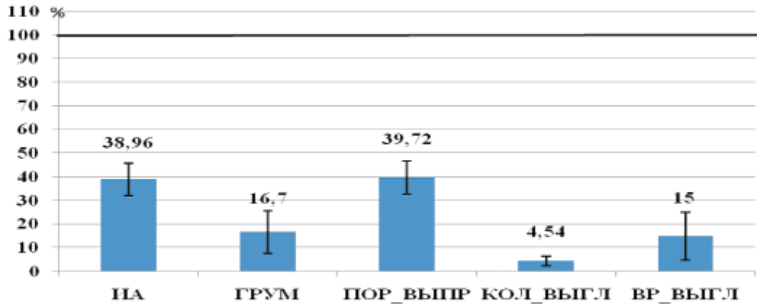

Рис. 3. Психотропная активность АСК при блокировании D_2-рецепторов Hal. Примечания: ПОР_ВЫПР – количество выпрыгиваний в тесте «Порсолта», остальные обозначения те же, что и на рис. 1

Для того чтобы иметь более четкое представление об изменении психотропной активности аспирина и его солей необходимо сравнить эффекты этих веществ, проявляющиеся при блокировании D_2-рецепторов, с эффектами, которые оказывали аспирин и его соли на нативных животных (см. таблицу).

Сравнение направленности эффектов исследованных салицилатов, проявляющихся у нативных крыс и при блокаде D_2-рецепторов Hal

Тест	Аспирин	Аспирин + Hal	АСЦ	АСЦ + Hal.	АСК	АСК + Hal
Открытое поле	ИА ↑ Деф ↑	ИА ↓ ГДА ↓ Грум ↓	ИА ↑	ИА ↓ ГДА ↓	Изменения отсутствуют	ИА ↓ Грум↓
Черно-белая камера	Изменения отсутствуют	Кол. выгл.↓ Вр. выгл. ↓	Изменения отсутствуют	Кол. выгл. ↓	Изменения отсутствуют	Кол.выгл. ↓ Вр. выгл.↓
Порсолта	Ак. плав.↑ Пас. плав.↓	Пор. лп. ↓	Ак. плав.↑ Пас. плав.↓	Пор.выпр. ↓	Ак. плав.↑ Пас. плав.↓	Пор. выпр.↓

Примечания: ↑ – увеличение показателя, ↓– снижение показателя. Hal – галоперидол, ИА – исследовательская активность, Деф. – дефекации, ГДА – горизонтальная двигательная активность, Грум – грумминг, Кол. выгл. – количество выглядываний, Вр. выгл. – время выглядываний (суммарное), Ак. плав. – продолжительность активного плавания, Пас. Плав – продолжительность пассивного плавания, Пор. лп. – латентный период зависания в тесте «Порсолта», Пор. выпр. – количество выпрыгиваний (освобождений от воды) в тесте «Порсолта».

Как было описано в предыдущей работе [7] аспирин у нативных животных в тесте «открытое поле» вызывал снижение ИА и увеличение количества болюсов (ДЕФ), т.е. вызывал развитие тревожного состояния у крыс. При этом, в тесте «черно-белая камера» аспирин не вызывал достоверного изменения фиксируемых показателей. Следовательно, данный агент у нативных животных вызывает усиление тревожности только в условиях слабого стресса. В тесте «Порсолта» у нативных животных аспирин вызывал бесспорное снижение депрессии. Итак, становится очевидным, что в тесте «открытое поле» влияние аспирина при блокаде D_2-рецепторов по сравнению с влиянием на нативных животных кардинально не изменяется: сохраняется протревожное воздействие и усиливается седативное проявление эффекта. Иная картина прослеживается в тесте «Порсолта»: при блокировании D_2-рецепторов существенно подавлялся антидепрессантный эффект аспирина, который проявлялся у нативных животных. Данный факт правомерно может расцениваться как доказательство того, что антидепрессантный эффект аспирина тесно связан с функциональной активность дофаминергической системы ЦНС. Из литературы известно [6], что галоперидол у крыс со средними показателями депрессии слабо изменяет уровень депрессивности, можно пренебречь эффектами суммации или антогонизма галоперидола и аспирина в случае проявления депрессивных состояний. В связи с этим наше предположение о вовлеченности дофаминергической системы в проявление психотропных эффектов аспирина, выглядит еще более аргументированным.

Резкое усиление тревожного состояния животных при действии аспирина на фоне блокады D_2-рецепторов, которое явно прослеживалось в тесте «черно-белая камера», можно расценивать как синергетический эффект аспирина и галоперидола. Основанием для такого мнения служат литературные данные [6], которые указывают на то, что при угнетении дофаминергической системы у крыс со средним уровнем депрессивности может проявляться анксиогенный эффект.

Рассматривая проявление уровня тревожности крыс в различных тестах под действием АСЦ при блокаде D_2-рецепторов можно увидеть неоднозначную реакцию: у нативных крыс под влиянием АСЦ наблюдается анксиолитический эффект – увеличение ИА, который при блокаде D_2-рецепторов нивилируется. В тесте «черно-белая камера» на нативных крыс АСЦ не оказывал заметного влияния и, основываясь на подавление анксиолитического эффекта при блокаде D_2-рецепторов в тесте «открытое поле», логично было предположить, что блокирование этих рецепторов в тесте «черно- белая камера» в присутствии АСЦ также вызовет появление анксиогенного влияния. Однако в реальности отмечен эффект, который нельзя однозначно назвать анксиогенным. По нашему мнению такое проявление изменений поведенческих актов крыс в тесте «черно-белая камера» при действии АСЦ на фоне блокады D_2-рецепторов можно объяснить конкуренцией между АСЦ и Hal. Как мы уже отмечали АСЦ на нативных животных оказывает анксиолитический эффект при слабом стрессе, а Hal способен усиливать тревожность крыс со средним индексом депрессивности. В связи с указанным, мы полагаем, что в тесте «черно-белая камера» в нативных условиях эксперимента АСЦ не способен вызвать заметные изменения поведенческих актов, но при блокаде D_2-рецепторов проявляется его анксиолитическая активность и конкурирует с анксиогенной галоперидола.

При сравнении результатов влияния АСЦ полученных на нативных крысах и при блокаде D_2-рецепторов можно заметить, что подавляется анксиолитический эффект АСЦ в тесте «открытое поле» (снижение ИА при блокаде D_2-рецепторов) и проявляется седативный эффект (снижение ГДА). В тесте «Порсолта» заметно подавляется антидепрессантный эффект указанной соли. Опираясь на умозаключения, касающиеся изменения психотропной активности аспирина при блокаде D_2-рецепторов, можно также полагать, что антидепрессантный эффект АСЦ в существенной степени связан с дофаминергической системой.

Рассматривая эффекты АСК на фоне блокады D_2-рецепторов и сравнивая их с влиянием этой соли на нативных животных видно, что в целом закономерность изменения воздействия совпадает с таковой АСЦ. Но, при этом, прослеживается заметное отличие реакции крыс в «черно-белой камере»: в присутствии галоперидола с АСК проявляется выраженный анксиогенный эффект, который отсутствовал в случае действия АСК на крыс в условиях нормального функционирования дофаминергической системы. Мы, склонны думать, что описанный эффект может свидетельствовать о слабой анксиолитической активности АСК, которая, в отличии от АСЦ, не способна конкурировать с анксиогенной галоперидола ни при слабом стрессе (тест «открытое поле»), ни при более сильном (тест «черно-белая камера»).

Вывод

В результате проведенного исследования был получен весомый аргумент в пользу того, что антидепрессантный эффект исследованных салицилатов в значительной мере реализуется через дофаминергическую систему мозга.

Список литературы

1. Арушанян Э.Б., Отеллин В.А. Хвостатое ядро. – Л.: Наука. –1976. – С. 224.

2. Григорьева А. С. Оптимизация фармакотерапевтической активности биометаллов при комплексообразовании с НПВП // Микроэлементы в медицине. – 2000. – Т.2, № 1 – С. 17–22.

2. Калуев А.В. Проблемы изучения стрессорного поведения. – Киев: Центр физиолого-биохимических проблем. – 1998. – С. 133.

3. Лапин И.П. Модели тревоги на мышах: оценка в эксперименте и критика, методики // Экспер. клин. фармакол. – 2000. – Т. 63, № 3. – С. 58–62.

4. Маркель А.Л. К оценке основных характеристик поведения крыс в тесте открытого поля / А.Л. Маркель // ЖВНД – 1981. – Т. 31, № 2. – С. 301–307.

5. Фролова Г.О. Аналіз нейрохімічних механізмів індукції психичної депресії на тлі емоційного стресу: автореф. дис. ... канд. біол. наук : спец. 03.00.13 «Фізіологія людини і тварин». – Сімферополь, 2009. – С. 23.

6. Яковчук Т.В., Катюшина О.В., Хусаинов Д.Р., Влияние ацетилсалициловой кислоты, ацетилсалицилатов кобальта и цинка на поведение крыс // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия: – 2010. – 23 (62), № 2. – С. 200–208.

7. Berridge K.C. and Robinson T.E. What is the role of dopamine in reward:hedonic impact, reward learning, or incentive salience? // Brain. Res. Rev. – 1998. – Vol. 28:3. – P. 309–369.

8. Karler R., Calder L.D., Thai L.H., Bedingfield J.B. A dopaminergic-glutamatergic basis for the action of amphetamine and cocaine // Brain. Res. – 1994. – Vol. 658 (1–2). – P. 8–14.

9. Fink J. S.and Smith G.P., Mesolimbicocortical dopamine terminal fields are necessary for normal locomotor and investigatory exploration in rats // Brain Res. – 1980. Oct 20. – P. 59–84.