

ВЛИЯНИЕ НОВОГО АМИНОКИСЛОТНОГО КОМПЛЕКСА ЛИТИЯ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ КРЫС С АДЬЮВАНТНЫМ АРТРИТОМ

Ульянина Л.Р.¹, Залялютдинова Л.Н.¹, Зудина В.К.¹

¹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации», Казань, Россия (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49), e-mail: ga-le-ra@mail.ru

В статье приведены результаты исследования функционального состояния центральной нервной системы крыс с адьювантным артритом при длительной терапии новым аминокислотным комплексом лития в дозе 100 мг/кг ежедневно внутривентрально в течение месяца. Функциональное состояние центральной нервной системы крыс оценивалось при помощи поведенческих методик в тестах «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт» и в тесте «поведение отчаяния» по Porsolt. С помощью данных методик нам удалось определить, что адьювантный артрит у крыс, не получавших терапию (получавших плацебо), сопровождался угнетением ориентировочно-исследовательской реакции, тревожностью, а также развитием депрессии. При длительном курсовом применении комплекса лития с метионином проявилось его корректирующее действие в отношении изменений психоэмоционального фона у крыс с адьювантным артритом. Было показано наличие у комплекса лития с метионином психоседативного и антидепрессивного действия.

Ключевые слова: адьювантный артрит (АА), комплекс лития с метионином (LiMet), поведенческие тесты.

EFFICIENCY OF THE NEW LITHIUM AMINO ACID COMPLEX ON FUNCTIONAL STATE OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF RATS WITH ADJUVANT ARTHRITIS

Ulyanina L.R.¹, Zalyalyutdinova L.N.¹, Zudina V.K.¹

¹"Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation", Kazan, Russia (420012, Kazan, Butlerova Str., 49), e-mail: ga-le-ra@mail.ru

The article presents the results of the study of the functional state of central nervous system of rats with adjuvant arthritis in the long-term treatment with new lithium amino acid complex at a dose of 100 mg/kg intraperitoneally every day for 1 month. The functional state of the central nervous system of rats was assessed using behavioral methods in the test "open field", "elevated plus maze" and test "dispair behaviour" by Porsolt. Adjuvant arthritis in rats receiving no treatment (placebo), accompanied by inhibition of the orienting-investigative reaction, anxiety and depression. With long-term exchange application lithium complex with methionine showed its correcting effect against the background of mental and emotional changes in rats with adjuvant arthritis. It has been shown the presence of psychosedative and antidepressant action of complex.

Keywords: adjuvant arthritis (AA), amino acid lithium complex (LiMet), behavioural tests.

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание, вызывающее системные воспалительные изменения соединительной ткани. При РА тяжелые поражения суставов приводят к их функциональной недостаточности, снижению качества жизни, инвалидизации больных, а вовлечение в патологический процесс других органов и систем организма отрицательно влияет на продолжительность жизни пациентов [2; 4; 7]. Данные литературы указывают на возникновение более чем у половины пациентов с РА психических нарушений, среди которых преобладают астения, вегетативные и тревожно-депрессивные расстройства, и на их связь со степенью функциональной недостаточности суставов [1]. По мнению некоторых авторов, одним из факторов, провоцирующих дебют и

обострение РА, является психосоциальный стресс [3]. Несомненно, что психоэмоциональное состояние пациента может оказывать влияние на течение, прогрессирование и даже прогноз заболевания. При ведении пациентов с РА первостепенное значение имеет базисная терапия воспаления, а своевременная диагностика и лечение психических нарушений отходят на второй план. Поэтому на сегодняшний день актуальной проблемой остается поиск средств профилактики и терапии психоэмоциональных расстройств при РА.

Для моделирования в организме лабораторных животных патологических изменений, сходных с таковыми у людей при ревматоидном артрите, применяется экспериментальная модель адьювантного артрита (АА) [5]. Ранее на данной модели нами было показано, что новый литиевый комплекс метионина (LiMet) при длительной терапии крыс с АА оказывает лечебное действие, проявляя активность, сопоставимую с активностью диклофенака натрия и метотрексата, не оказывает токсического действия на организм и улучшает показатели выживаемости экспериментальных животных [8]. Тогда же нами были замечены отличия в поведении крыс с АА, получавших терапию LiMet и получавших плацебо, от интактных животных. Крысы с АА, получавшие плацебо, были агрессивны, делали попытки сбежать из клетки и укусить экспериментатора при манипуляциях. Крысы, получавшие терапию LiMet, были спокойны, не проявляли агрессии при манипуляциях, не предпринимали попыток сбежать из клетки. Известно, что нормотимическое действие препаратов лития применяют для профилактики и лечения депрессий и маний, психозов и аффективных состояний [6]. В литературе имеются данные о нейропротективном действии лития и его способности повышать эффективность антидепрессантов [10]. В связи с вышеизложенным было целесообразно оценить функциональное состояние центральной нервной системы крыс с АА после длительной терапии новым литиевым комплексом метионина.

Цель исследования

Целью настоящего исследования стала оценка влияния аминокислотного комплекса лития на функциональное состояние центральной нервной системы крыс с адьювантным артритом с использованием поведенческих тестов.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 24 крысах линии Wistar обоего пола массой 180 ± 20 граммов. Животные содержались в стандартных лабораторных условиях. Исследования были одобрены локальным этическим комитетом. Животных разделили на 3 группы по 8 крыс в каждой: интактную, контрольную и опытную. Крысам в контрольной и опытной группах моделировали АА [5; 8]. В опытной группе крысам с 15-го дня эксперимента проводили

терапию новым комплексом лития с метионином (LiMet) в эффективной дозе 100 мг/кг ежедневно внутривбрюшинно в течение месяца. Контрольным животным внутривбрюшинно вводили плацебо (воду для инъекций). В ходе эксперимента за животными велось общее наблюдение и оценка степени выраженности воспалительных явлений [8]. Влияние препарата на поведение и психоэмоциональное состояние животных оценивалось через месяц после начала терапии в тестах «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт». Антидепрессивное действие оценивалось в тесте «поведение отчаяния» по Porsolt.

Тест «открытое поле» (ОП) используется для изучения влияния веществ и физических факторов на ориентировочно-исследовательскую реакцию, двигательную активность и эмоциональные формы поведения животных. Для теста использовали квадратную камеру 80х80 см, с полом, равномерно разделенным линиями на 25 квадратов с 16 отверстиями диаметром 3 см. Перед экспериментом крыс 5 минут выдерживали в темноте, затем помещали на периферийный квадрат ОП и наблюдали за поведением в течение 5 минут. Подсчитывали число пересеченных квадратов на периферии и в центре, количество вертикальных стоек, заглядываний в отверстия, мочеиспусканий и болюсов дефекаций [5].

Тревожность крыс оценивали по общепринятой методике приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ), основанной на навыке предпочтения грызунами темных нор, естественном страхе нахождения на открытых площадках и падения с высоты. Для тестирования использовали приподнятую на 80 см от пола установку, состоящую из четырех крестообразно расходящихся от центральной площадки (10×10×10 см) под прямым углом рукавов (10×10×50 см) – два противоположных открытых, без стенок, с прозрачным, как и на центральной площадке, полом, и два закрытых, непрозрачных, темных. Эксперименты проводили при обычном дневном освещении открытых рукавов. Перед тестированием животных выдерживали 5 минут в темных клетках. Затем крысу помещали в ПКЛ на центральную площадку, головой к открытому рукаву, и в течение 5 минут регистрировали время пребывания крысы на центральной площадке, в открытых, закрытых рукавах, количество заходов в светлые и темные рукава, стоек и свешиваний в открытых рукавах, мочеиспусканий и болюсов дефекаций.

Уровень депрессии оценивался в тесте «отчаяния» по Porsolt, суть которого состоит в том, что после помещения в стеклянный цилиндр диаметром 20 см и высотой 40 см, на 1/3 заполненный водой с температурой 25 ± 1 °С, животное активно пытается выбраться из воды, плавая и совершая прыжки вверх, нырки под воду в поисках выхода, затем замирает в воде в

характерной позе (иммобилизация). Выраженность депрессии оценивается по латентному времени до первой иммобилизации крысы, по длительности времени иммобилизации, по количеству попыток выбраться из воды, оцененных в опыте течение 5 минут [10].

Результаты исследований обработаны статистически с использованием стандартного набора программ Microsoft Office Excel, с применением t-критерия Стьюдента. Критерием достоверности различий служило значение $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В тесте «открытое поле» у контрольных крыс с АА регистрировали уменьшение числа вертикальных стоек и заглядываний в отверстия, что указывало на снижение ориентировочно-исследовательской реакции, а увеличение числа грумингов, замираний и уменьшение пересечений центра – на повышенную тревожность, по сравнению с показателями интактной группы. У опытных крыс, леченных LiMet, регистрировали снижение двигательной активности и ориентировочно-исследовательской реакции по сравнению с показателями контрольных и интактных крыс. Число пересечений квадратов центра у опытных крыс не отличалось от показателей интактных, а уменьшение числа замираний, кратковременных грумингов и болюсов дефекаций указывало на снижение тревожности по сравнению с показателями контрольных и интактных животных (таблица 1).

Таблица 1

Влияние длительной (30 дней) терапии литиевым комплексом метионина на поведение крыс с АА в тесте «открытое поле»

Параметры оценки теста «открытое поле»	Интактные	Контроль АА (плацебо), в/б	Опыт АА (LiMet 100 мг/кг), в/б
	Число поведенческих актов		
Пересечение квадратов центра	2,13±0,32	0,88±0,32*	2,38±0,26**
Пересечение квадратов периферии	25,50 ±2,14	23,63± 2,14	15,75±2,10* **
Стойки вертикальные	13,25±0,84	6,88±0,73*	4,25±0,52* **
Заглядывания в отверстия	14,88±1,43	7,13±0,98*	5,00±0,60* **
Замирания	3,00±0,38	6,00±0,66*	1,38±0,26* **
Груминг	5,63±0,85	7,38±0,76*	2,50±0,38* **
Болюсы дефекаций	2,13±0,57	2,88±0,87	0,00±0,00* **

* – различия достоверны по отношению к интактным крысам;

** – по отношению к контролю ($p < 0,05$).

Тест «приподнятый крестообразный лабиринт» выявил, что у контрольных крыс с АА уменьшено время нахождения на центральной площадке и в светлых рукавах, а также число свешиваний с открытых площадок по сравнению с интактными животными, что указывает на повышенную тревожность крыс с АА. Применение комплекса лития с метионином увеличивало число заходов животных в открытые рукава, уменьшало число заходов в темные рукава и болюсы дефекаций по сравнению с показателями интактных и контрольных крыс. Также у опытных леченых крыс нормализовалось время, проведенное на центральной площадке, в открытых и закрытых рукавах и число свешиваний до значений, сравнимых с интактной группой. Полученные данные свидетельствуют о способности LiMet уменьшать тревогу. По общему числу заходов в открытые и закрытые рукава и количеству вертикальных стоек в тесте «ПКЛ» оценивали общую двигательную активность, которая у леченных комплексом лития с метионином крыс была снижена относительно показателей контрольной и интактной групп, что можно расценивать как наличие психоседативного эффекта у комплекса лития с метионином (таблица 2).

Таблица 2

Влияние длительной (30 дней) терапии литиевым комплексом метионина на тревожность крыс с АА в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт»

Параметры оценки в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт»	Интактные	АА, контроль (плацебо), в/б	АА опыт (LiMet 100 мг/кг), в/б
Время в центре, с	33,63±4,1	16,25±1,91*	34,88±4,11**
Заходы в светлые рукава	1,13±0,18	1,00±0,27	1,63±0,26* **
Заходы в темные рукава	1,75±0,23	1,75±0,23	1,00±0,00* **
Время в открытых рукавах, с	37,25±3,04	27,25±2,62*	39,38±2,42**
Время в закрытых рукавах, с	229,13±5,72	256,50±2,59	225,75±3,55
Свешивания	6,75±0,58	3,38±0,46*	6,00±0,93**
Стойки	5,13±0,57	4,50±0,60	2,75±0,36* **
Двигательная активность	8,00±0,66	7,25±0,64	5,38±0,37* **
Болюсы дефекаций	2,00±0,38	1,38±0,75	0,63±0,26* **

* – различия достоверны по отношению к интактным крысам;

** – по отношению к контролю (p<0,05).

В тесте «поведение отчаяния» по Porsolt у контрольных крыс с АА наблюдали увеличение времени иммобилизации и пассивного плавания, уменьшение латентного времени, времени активного плавания и числа попыток выбраться из воды относительно интактных животных. Данные свидетельствуют о наличии астении и/или депрессии у контрольных крыс с АА. У опытных, леченных комплексом лития с метионином, крыс с АА регистрировали уменьшение времени иммобилизации, увеличение времени активного плавания, латентного времени и числа попыток выбраться из воды по сравнению с показателями контрольных и интактных животных. Полученные результаты показывают наличие антидепрессивного действия у LiMet (таблица 3).

Таблица 3

Влияние длительной (30 дней) терапии литиевым комплексом метионина на поведение крыс с АА в тесте «поведение отчаяния» по Porsolt

Параметры оценки	Интактные	АА, контроль (плацебо), в/б	АА, опыт LiMet (LiMet 100 мг/кг), в/б
Активное плавание, с	157,25±4,5	107,88±5,31*	209,75±7,49* **
Латентное время, с	124,50±3,14	82,75±3,44*	141,13±4,02* **
Число попыток выбраться	16,38±0,85	9,88±1,02*	26,88±1,35* **
Пассивное плавание, с	142,75±4,5	192,13±5,31*	90,25±7,49* **
Время иммобилизации, с	119,25±3,13	157,75±4,56*	53,25±5,98* **
Болюсы	4,75±0,36	4,88±0,57	3,00±0,38* **

* – различия достоверны по отношению к интактным крысам;

** – по отношению к контролю ($p < 0,05$).

Заключение

Течение АА у экспериментальных крыс на 6-й неделе опыта сопровождалось изменением психоэмоционального состояния, проявившимся в повышении уровня тревоги и угнетении ориентировочно-исследовательской реакции в тестах «ПКЛ» и «ОП», а также развитием признаков депрессии в «тесте отчаяния» по Porsolt по сравнению с интактными животными. В этих поведенческих тестах выявлены психоседативный и антидепрессивный эффекты нового комплекса лития с метионином после курсовой терапии крыс с АА.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что новый комплекс лития с метионином при длительном применении у крыс с АА корректирует психоэмоциональное состояние животных, устраняя признаки тревоги и депрессии.

Список литературы

1. Ахунова Р.Р. Пограничные психические расстройства при ревматоидном артрите / Р.Р. Ахунова, С.П. Якупова, К.К. Яхин, И.Г. Салихов // Научно-практическая ревматология – 2012. – № 2. - URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/pogranichnye-psihicheskie-rasstroystva-pri-revmatoidnom-artrite> (дата обращения: 17.08.2015).
2. Ли́ла А.М. Социально-экономические аспекты лечения ревматических болезней // Рус. мед. журн. – 2006. – № 5. – С. 1033-1039.
3. Лисицына Т.А. Психические расстройства у больных ревматоидным артритом / Т.А. Лисицына, Д.Ю. Вельтищев, О.Ф. Серавина с соавт. // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 3. - URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/psihicheskie-rasstroystva-u-bolnyh-revmatoidnym-artritom> (дата обращения: 17.08.2015).
4. Мазуров В.И. Клиническая ревматология : руководство для врачей. — 2-е изд., перераб. и доп. — СПб. : Фолиант, 2005. — 520 с.
5. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А.Н. Миронов, Н.Д. Бунятян, А.Н. Васильев с соавт. — М. : Гриф и К, 2012. — Ч. 1. - С. 255-268, с. 751.
6. Мосолов С.Н. Справочное руководство по психофармакологическим и противосудорожным препаратам, разрешенным к применению в России. — 2-е изд., перераб. — М. : БИНОМ, 2004. — С. 111.
7. Насонов Е.Л. Ревматология: национальное руководство / Е.Л. Насонов, В.А. Насонова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. — Гл. 12. — С. 290-331.
8. Ульянина Л.Р. Сравнительная оценка эффективности экспериментальной терапии адъювантного артрита у крыс новым аминокислотным комплексом лития и метотрексатом / Л.Р. Ульянина, Л.Н. Залялютдинова, А.Н. Гайнетдинова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. - URL: <http://www.science-education.ru/127-21120> (дата обращения 17.08.2015).
9. Porsolt R.D. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatment / European Journal of Pharmacology. – 1978. – Vol. 47. – P. 379-391.
10. Rybakowski J.K. Lithium in neuropsychiatry: a 2010 update // World J Biological Psychiatry. – 2011. – Vol. 12 – P. 340-348.

Рецензенты:

Зиганшин А.У. д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ», г. Казань;

Семина И.И., д.м.н., профессор, заведующий ЦНИЛ ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ», г. Казань.