

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ КРЫС В ТЕСТЕ «ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ» ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЛЕИНОВОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ С АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Конорев В.В.¹, Инчина В.И.¹, Замотаева М.Н.¹, Шмырева Н.В.¹, Чаиркина Н.В.¹, Петров В.В.¹, Кузьмичев Н.Д.¹, Кузнецов Ю.В.²

¹ФГБОУ ВО НИ «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск, e-mail: vsevolod.petrovv@yandex.ru;

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук, Москва

В статье изложены результаты экспериментальных данных по нейропротекторной активности соединений с предполагаемым антиоксидантным действием при воспроизведении модели хронической сердечной недостаточности у крыс методом дробного дозированного олеоторакса (введение силиконового масла в обе плевральные полости дважды с интервалом 30 дней). Проведен сравнительный анализ влияния 3-гидроксипиридина сукцината в дозе 25 мг/кг/сутки, 3-гидроксипиридина адипината 40 мг/кг/сутки, ксимедона 30 мг/кг/сутки, 3-гидроксипиридина ацетилцистеината 25 мг/кг/сутки, 3-гидроксипиридина гемисукцината 22 мг/кг/сутки и 3-гидроксипиридина фумарата 17 мг/кг/сутки, вводимых внутривентриально в течение 30 дней после формирования модели, на ориентировочно-исследовательскую деятельность крыс в тесте «Открытое поле». Оценивались активность обследования норки, вертикальная и горизонтальная двигательная активность, количество актов груминга и болюсов дефекации. По результатам исследования было сделано следующее заключение: при ХСН наблюдается значительное снижение двигательной активности и ориентировочно-исследовательской деятельности, а также значительно повышается уровень тревожности у экспериментальных животных; 3-гидроксипиридина гемисукцинат в дозе 22 мг/кг и амбиол в дозе 17 мг/кг эффективно повышают двигательную активность и ориентировочно-исследовательскую деятельность на фоне повышенной тревожности животных; 3-гидроксипиридин ацетилцистеината в дозе 25 мг/кг снижает уровень тревожности, что может свидетельствовать об анксиоседативном действии данного соединения.

Ключевые слова: антиоксиданты, 3-гидроксипиридин, амбиол, ксимедон, гемисукцинат, «открытое поле»

STUDY OF BEHAVIORAL REACTIONS OF RATS IN THE «OPEN FIELD» TEST WITH EXPERIMENTAL OLEIC CHRONIC HEART FAILURE AND AGAINST THE BACKGROUND OF ADMINISTRATION OF COMPOUNDS WITH ANTIOXIDANT ACTIVITY

Konorev V.V.¹, Inchina V.I.¹, Zamotayeva M.N.¹, Shmyreva N.V.¹, Chairkina N.V.¹, Petrov V.V.¹, Kuzmichev N.D.¹, Kuznetsov Yu.V.²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «National Research Ogarev Mordovia State University», Saransk, e-mail: vsevolod.petrovv@yandex.ru;

² N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics RAS, Moscow

The article presents the results of experimental data on the neuroprotective activity of compounds with an expected antioxidant effect in the reproduction of the model of chronic heart failure in rats by the method of fractional dosed oleotorax (introduction of silicone oil into both pleural cavities twice with an interval of 30 days). A comparative analysis of the effect of 3-hydroxypyridine succinate in a dose of 25 mg / kg / day, 3-hydroxypyridine adipinate 40 mg / kg / day, xymedon 30 mg / kg / day, 3-hydroxypyridine acetylcysteinate 25 mg / kg / day, 3-hydroxypyridine hemisuccinate 22 mg / kg / day and 3-hydroxypyridine fumarate 17 mg / kg / day, administered intraperitoneally within 30 days after model formation, to the rats' orienting and research activity in the «Open Field» test. The activity of mink examination, vertical and horizontal motor activity, the number of acts of grooming and defecation boluses were estimated. Results of the study report that rats with chronic heart failure show less motor performance, spatial ability, and exploratory activity. Also, the increase in anxiety level is observed in these animals. 3-hydroxypyridine hemisuccinate in a dose of 22 mg/kg and 2-methyl-4-dimethylamino-methylbenzimidazole-5-dihydrochloride (ambiol) in a dose of 17 mg/ kg increase motor activity, spatial ability, and exploratory activity in rats, while anxiety level remains increased. 3-hydroxypyridine acetylcysteine in a dose of 25 mg/kg reduces the anxiety level and presumably shows anxiolytic property and sedative effect.

Keywords: antioxidants, 3-hydroxypyridine, ambiol, xymedon, hemisuccinate, «open field»

Хроническая сердечная недостаточность является одной из экстрацеребральных причин, приводящих к патологии мозгового кровообращения. Снижение сердечного выброса, нарушение сократительной функции сердца вызывают ухудшение церебрального кровотока, способствуя формированию и/или прогрессированию когнитивных расстройств, которые в последующем могут достигать степени деменции [1]. Снижение когнитивных функций не только ухудшает состояние пациента, снижает его функциональные возможности, но и затрудняет лечение основного заболевания [2].

Стратегия лечения сосудистых когнитивных расстройств складывается из адекватной коррекции сосудистых факторов риска, а также улучшения перфузии головного мозга, применения нейропротекторных препаратов, стимулирующих когнитивные функции. Целесообразна комбинация нейропротекторов с целью воздействия на различные звенья ишемического каскада, запускаемого в условиях хронической ишемии, что позволяет усилить антигипоксический, антиоксидантный или нейротрансмиттерный эффекты [3–5]. Так, для достижения высокого антиоксидантного эффекта целесообразно использовать гибридные антиоксиданты, оказывающие энергообеспечивающее действие и дающие выраженный мембранопротекторный эффект [6, 7]. Экспериментально и клинически было установлено, что гибридные антиоксиданты из группы производных 3-гидроксипиридина (3-ГП), 5-гидроксибензимидазола и пиримидина обладают антиоксидантной, мембранопротекторной и энергообеспечивающей активностью [8] и могут быть использованы в качестве патогенетической терапии. Значительный антиоксидантный потенциал был выявлен у 3-гидроксипиридина адипината, ксимедона, 3-гидроксипиридина ацетилцистеината, 3-гидроксипиридина гемисукцината, 3-гидроксипиридина фумарата на моделях острой и хронической сердечной недостаточности [9, 10]. В связи с этим мы считаем целесообразным исследовать церебропротекторный эффект этих соединений на олеиновой модели хронической сердечной недостаточности у крыс.

Цель исследования: проанализировать возможность и степень коррекции церебральных нарушений при экспериментальной ХСН (хронической сердечной недостаточности) у крыс производными 3-гидроксипиридина, 5-гидроксибензимидазола и пиримидина.

Материалы и методы исследования

Эксперимент выполняли на 89 нелинейных белых крысах обоего пола массой 200–250 г, содержащихся в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище. Было выделено 9 групп животных. 1-я группа (№ 9) – интактные крысы, 2-я – контрольная группа животных (№ 10) (модель экспериментальной ХСН Н.Н. Пятницкого, Ю.А. Блинкова

(1970) в модификации В.Н. Федорова и сотр. (2006), воспроизводимая методом дробного дозированного введения силиконового масла в плевральные полости), 3-я – модель экспериментальной ХСН с введением 3-гидроксипиридина сукцината в дозе 25 мг/кг/сут (№ 11), 4-я – модель экспериментальной ХСН с введением 3-гидроксипиридина адипината в дозе 40 мг/кг/сут (№ 10), 5-я – модель экспериментальной ХСН с введением ксимедона в дозе 30 мг/кг/сут (№ 9), 6-я – модель экспериментальной ХСН с введением 3-гидроксипиридина ацетилцистеината в дозе 25 мг/кг/сут (№ 9), 7-я – модель экспериментальной ХСН с введением 3-гидроксипиридина гемисукцината в дозе 22 мг/кг/сут (№ 10), 8-я – модель экспериментальной ХСН с введением амбиола в дозе 17 мг/кг/сут (№ 10), 9-я – модель экспериментальной ХСН с введением 3-гидроксипиридина фумарата в дозе 25 мг/кг/сут (№ 11). Все исследованные производные 3-гидроксипиридина являются структурными аналогами соединений группы витамина В₆. Амбиол – производное бензимидазола. Данные соединения были синтезированы в Институте биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, г. Москва, Л.Д. Смирновым и Ю.В. Кузнецовым, а 3-гидроксипиридина фумарат – в МГУ им. Н.П. Огарева, г. Саранск, А.В. Семеновым. Ксимедон является антиоксидантом из группы производных пиримидина. Производитель: ОАО «Татхимфармпрепараты», Россия.

Модель экспериментальной ХСН воспроизводили методом дробного дозированного олеоторакса. В условиях малой операционной, при стандартном наборе инструментария для плевральных пункций, при наличии рестрейнера, с помощью стерильных шприцев в каждую плевральную полость вводили силиконовое масло из расчета 1,5 мл/100 г массы крысы. Через 1 месяц процедуру повторяли с расчетным количеством вводимого силиконового масла – по 1 мл/100 г массы тела животного в каждую плевральную полость. Все исследуемые вещества начинали вводить через 1 месяц после формирования модели и продолжали в течение последующих 30 дней, путь введения – внутрибрюшинный.

По окончании эксперимента проводилось изучение психоневрологического статуса крыс – исследование показателей когнитивных функций путем тестирования в установке «Открытое поле».

Полученные первичные данные от исследования обрабатывали с использованием параметрического критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Интактные крысы перемещались $49,33 \pm 31,65$ раза, вставали на задние лапы $11,17 \pm 6,52$ раза, исследовали $11,17 \pm 8,61$ норок, актов груминга было выявлено $5,83 \pm 4,26$, болюсов дефекации – $0,08 \pm 0,02$ (рис. 1–5, таблица).

Исследованные показатели методики «Открытое поле»

Группа животных	Горизонтальная двигательная активность	Вертикальная двигательная активность	Количество исследованных норок	Количество актов груминга	Количество болюсов дефекации
Интактные № 9	49,33±31,65	11,17±6,52	11,17±8,61	5,83±4,26	0,08±0,02
Контроль № 10	6,57±1,51 ($p_{и} < 0,05$)	0,07±0,19	0,43±0,54 ($p_{и} < 0,05$)	5,57±2,70	1,43±0,79 ($p_{и} < 0,001$)
3-гидроксипиридина сукцинат 25 мг/кг/сут № 11	15,8±12,9 ($p_{и} < 0,05$)	2±1,58 ($p_{и} < 0,05$, $p_{к} < 0,05$)	2,6±2,7	5,2±7,12	2,4±1,34 ($p_{и} < 0,001$)
3-гидроксипиридина адипината 40 мг/кг № 10	10,6±8,91 ($p_{и} < 0,05$)	1,6±1,2 ($p_{и} < 0,05$, $p_{к} < 0,05$)	2,6±1,67 ($p_{и} < 0,05$)	9±15,17	1,6±0,54
ксимедона 30 мг/кг № 9	12,67±13 ($p_{и} < 0,05$)	2,5±2,49 ($p_{и} < 0,05$, $p_{к} < 0,05$)	2,5±2,26 ($p_{и} < 0,05$, $p_{к} < 0,05$)	1,67±1,97 ($p_{и} < 0,05$, $p_{к} < 0,05$)	3,83±3,25 ($p_{и} < 0,05$)
3-гидроксипиридина ацетилцитрат 25 мг/кг № 9	11,86±9,06 ($p_{и} < 0,05$)	2,14±1,57 ($p_{и} < 0,05$, $p_{к} < 0,05$)	2,43±2,15 ($p_{и} < 0,05$, $p_{к} < 0,05$)	4±2,45	1±1,41
3-гидроксипиридина гемисукцината 22 мг/кг № 10	30,67±4,04	8,17±1,04	5±1,73 ($p_{к} < 0,001$)	16±4,58 ($p_{и} < 0,05$, $p_{к} < 0,05$)	3,33±1,15 ($p_{и} < 0,001$, $p_{к} < 0,05$)
амбиола 17 мг/кг № 10	27,75±3,2	9,75±2,63	10,5±2,38	20,5±6,76 ($p_{и} < 0,001$)	3,5±1 ($p_{и} < 0,001$, $p_{к} < 0,05$)
3-гидроксипиридина фумарат 25 мг/кг/сут № 11	23,75±3,41	3,5±1,29	2,5±2,52	7,5±5,26	0,75±0,96

Примечание: $p_{и}$ статистически значимо в интактной группе, $p_{к}$ – в группе контроля

В контрольной группе по сравнению с интактной серией эксперимента животные перемещались на 87% меньше ($p_{и} < 0,05$), вставали на задние лапы на 99% реже, исследовали на 96% меньше норок, актов груминга было на 5% меньше, болюсов дефекации было больше в 17 раз ($p_{и} < 0,001$) (рис. 1–5, таблица).

В третьей группе по сравнению с интактными крысами животные перемещались на 68% меньше ($p_{и} < 0,05$), на 82% реже вставали на задние лапы ($p_{и} < 0,05$, $p_{к} < 0,05$), на 77% реже исследовали норки, актов груминга зафиксировано на 11% меньше, болюсов дефекации больше в 29 раз ($p_{и} < 0,001$) (рис. 1–5, таблица).

В четвертой группе по сравнению с интактными животными крысы на 79% реже перемещались ($p_{и} < 0,05$), на 81% меньше вставали на задние лапы ($p_{и} < 0,05$, $p_{к} < 0,05$), на 78% реже исследовали норки ($p_{и} < 0,05$), актов груминга было больше на 54%, болюсов дефекации было больше в 19 раз (рис. 1–5, таблица).

В пятой группе по сравнению с интактными животными крысы на 74% реже перемещались ($p_{и}<0,05$), на 77% реже вставали на задние лапы ($p_{и}<0,05$, $p_{к}<0,05$), на 77% реже исследовали норки ($p_{и}<0,05$, $p_{к}<0,05$), актов груминга было на 71% меньше ($p_{и}<0,05$, $p_{к}<0,05$), болюсов дефекации было больше в 47 раз ($p_{и}<0,05$) (рис. 1–5, таблица).

В шестой группе животные перемещались реже интактной группы на 76% ($p_{и}<0,05$), вставали на задние лапы на 81% меньше ($p_{и}<0,05$, $p_{к}<0,05$), исследовали норки на 78% реже ($p_{и}<0,05$, $p_{к}<0,05$), актов груминга было меньше на 31%, болюсов дефекации больше в 12 раз (рис. 1–5, таблица).

В седьмой группе крысы перемещались меньше интактных на 37%, вставали на задние лапы на 26% реже, исследовали норки на 55% реже ($p_{к}<0,001$), актов груминга больше на 174% ($p_{и}<0,05$, $p_{к}<0,05$), актов дефекации больше в 41 раз ($p_{и}<0,001$, $p_{к}<0,05$) (рис. 1–5, таблица).

В восьмой группе животные перемещались меньше, чем в интактной группе, на 44%, вставали на задние лапы реже на 13%, исследовали норки на 6% меньше, актов груминга было больше на 251% ($p_{и}<0,001$), болюсов дефекации больше в 42 раза ($p_{и}<0,001$, $p_{к}<0,05$) (рис. 1–5, таблица).

В девятой группе животные перемещались меньше интактной группы на 52%, вставали на задние лапы на 69% реже, исследовали норки на 78% меньше, актов груминга было больше на 28%, болюсов дефекации больше в 8 раз (рис. 1–5, табл. 1).

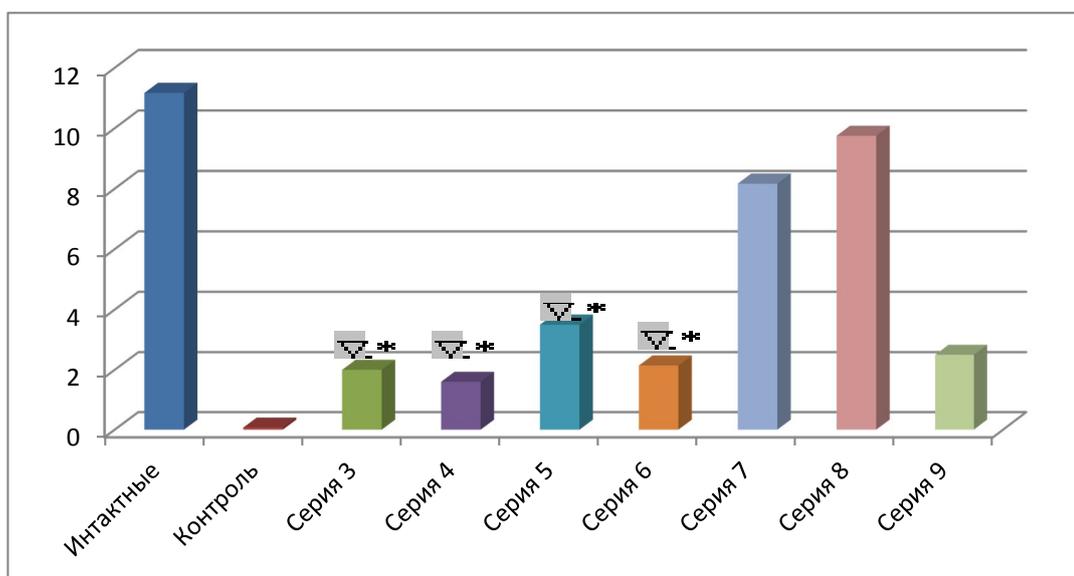
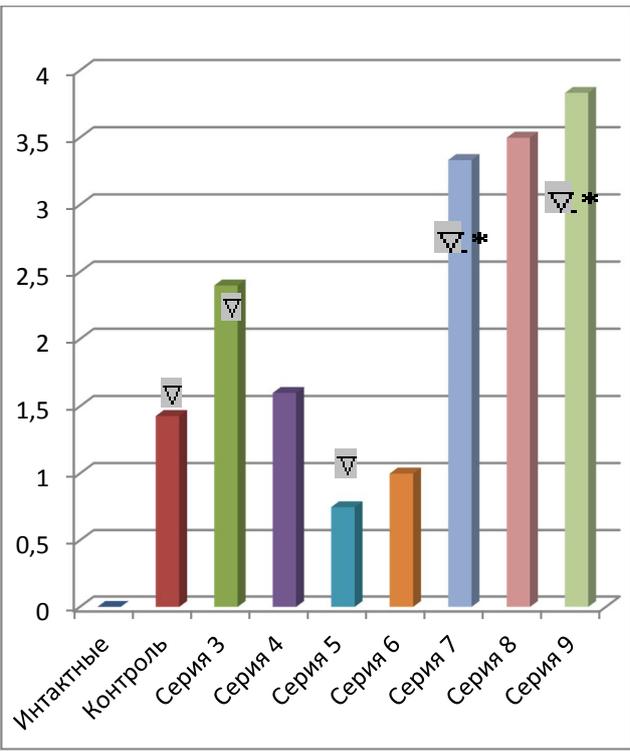
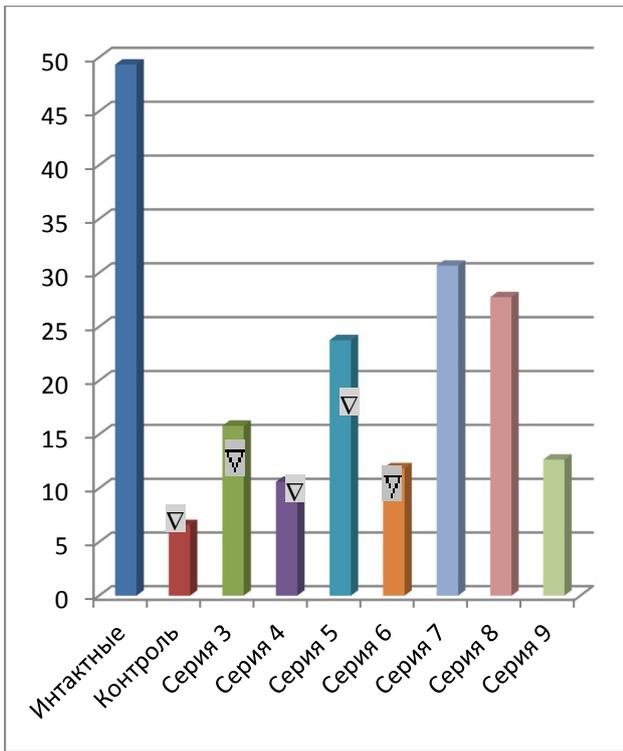


Рис. 1. Вертикальная двигательная активность.

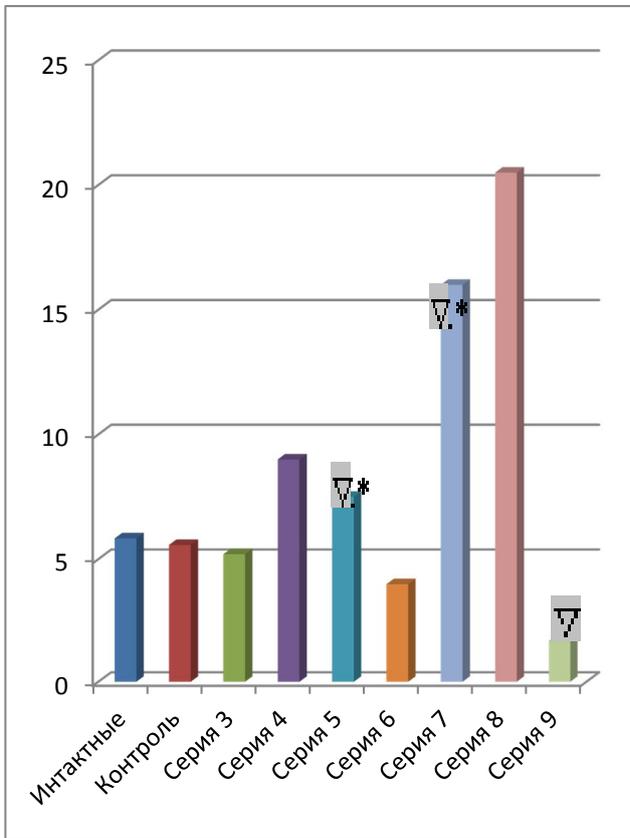
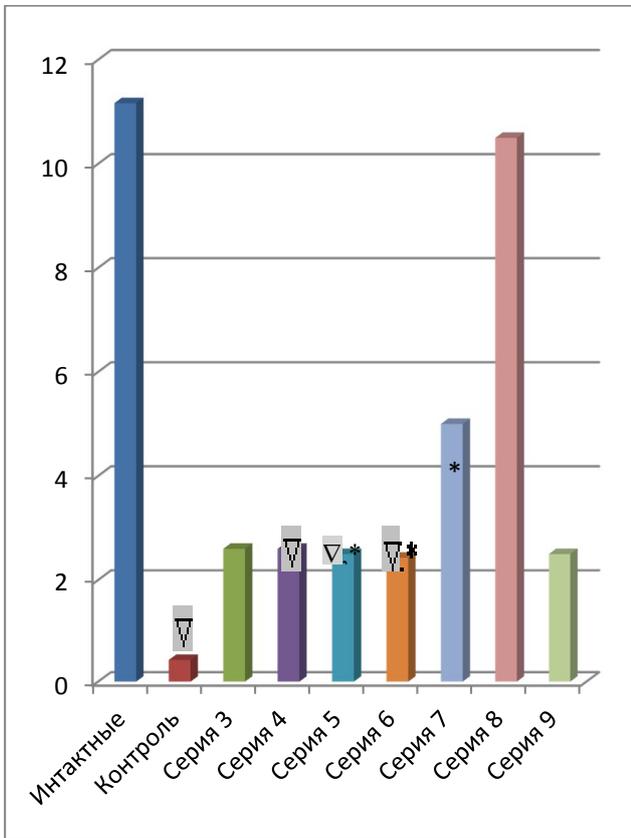
▽ – статистически значимо к интактным, * – статистически значимо к контролю



▽ – статистически значимо к интактным, * – статистически значимо к контролю

Рис. 2. Горизонтальная двигательная активность

Рис. 3. Дефекация



▽ – статистически значимо к интактным, * – статистически значимо к контролю

Рис. 4. Обследование отверстий

Рис. 5. Груминг

Выводы

По результатам теста «Открытое поле» можно наблюдать отчетливую тенденцию к значительному снижению двигательной активности, ориентировочно-исследовательской деятельности крыс и повышению уровня тревожности в контрольной группе по сравнению с интактными животными.

3-гидроксипиридина гемисукцинат в дозе 22 мг/кг/сутки и амбиол в дозе 17 мг/кг наиболее эффективно повышали двигательную активность животных и их ориентировочно-исследовательскую деятельность. В этих же сериях отмечался повышенный уровень тревожности у животных.

На фоне введения 3-гидроксипиридина ацетилцистеината в дозе 25 мг/кг снижались уровень тревожности, двигательная активность животных и ориентировочно-исследовательская деятельность, что может свидетельствовать об анксиоседативном действии данного соединения.

Данные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего исследования влияния соединений антиоксидантного типа действия на изменения в центральной нервной системе при хронической сердечной недостаточности.

Список литературы

1. Almeida O.P., Flicker L. The mind of a failing heart: a systematic review of the association between congestive heart failure and cognitive functioning. Intern. Med. J. 2001. № 31(5). P. 290-295.
2. Катунина Е.А. Сосудистые когнитивные нарушения и возможности их коррекции // Фарматека. 2013. № 7. С. 12-16.
3. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Телешова Е.С., Ларенцова Л.И., Незнамов Г.Г. Антистрессорные эффекты антиоксиданта мексидола и его аналогов в экстремальных ситуациях // Таврический журнал психиатрии. 2002. № 6(2). С. 73-74.
4. Катунина Е.А., Беликова Л.П., Макарова А.А. Постинсультные когнитивные нарушения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013. № 2. С. 105-108
5. Шварц Ю.Г., Акимова Н.С., Мартынович Т.В. Анализ изменений белого вещества головного мозга и когнитивных расстройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. № 1. С. 78-82.

6. Зарубина И.В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции // Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии. 2011. № 9(3). С. 31-48.
7. Михин, В.П. Кардиоцитопротекторы - новое направление клинической кардиологии // Арх. внутренней медицины. 2011. № 1. С. 21-28.
8. Замотаева М.Н., Инчина В.И., Чаиркин И.Н., Дроздов И.А., Кузьмичев Н.Д., Кузнецов Ю.В. Комплексная оценка эффективности 3-оксипиридина гемисукцината при хронической сердечной недостаточности у крыс // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. 2012. № 3(23). С. 16-24.
9. Замотаева М.Н., Чаиркин И.Н., Инчина В.И., Дроздов И.А. Экспериментальное обоснование применения мексидола и 3-оксипиридина фумарата при хроническом повреждении миокарда // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. № 2 (155). С. 176-179.
10. Семенова Е.В., Инчина В.И. Возможности коррекции кардиотоксических эффектов адреналина гибридными антиоксидантами в эксперименте // Российские медицинские вести. 2015. № 2. С. 70-76.