

УДК 57.042:57.024:615.91

© Коллектив авторов, 2012.

МОДИФИКАЦИЯ ПОВЕДЕНИЯ КРЫС ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ОРГАНИЗМА ТЯЖЕЛЫМИ МЕТАЛЛАМИ

Т.В. Гамма, О.В. Катюшина, И.И. Коренюк, Д.Р. Хусаинов, О.И. Колотилова, И.В. Черетаев
Кафедра физиологии человека и животных и биофизики (зав. каф. – д.б.н., проф. Е. Н. Чуян) Таврического национального университета им. В. И. Вернадского, г. Симферополь

MODIFICATION OF BEHAVIOR OF RATS UNDER INTOXICATION WITH HEAVY METALS

T.V. Gamma, O.V. Katyushina, I.I. Korenyuk, D. R. Husainov, O. I. Kolotilova, I. V. Cheretayev

SUMMARY

It is showed with using behavioral tests that high concentrations of lead and mercury in rats has a marked inhibitory effect on the behavior of animals. In general, it was found that lead and mercury have anxiogen and sedative effects, but not providing the impact on the depressive state of animals. It is noted a more pronounced toxic effects of lead as mercury.

МОДИФІКАЦІЯ ПОВЕДІНКИ ЩУРІВ ПРИ ІНТОКСИКАЦІЇ ОРГАНІЗМУ ВАЖКИМИ МЕТАЛЛАМИ

Т.В. Гамма, О.В. Катюшина, І.І. Коренюк, Д.Р. Хусаїнов, О.І. Колотилова, І.В. Черетаєв

РЕЗЮМЕ

За допомогою поведінкових тестів показано, що підвищена концентрація свинцю і ртуті в організмі щурів має виражену пригнічуючу дію на поведінку тварин. У цілому, виявлено, що свинець і ртуть надають анксиогенної дії, не впливаючи на депресивний стан тварин. Відзначено більш виражену токсичну дію свинцю в порівнянні зі ртуттю.

Ключевые слова: свинец, ртуть, депрессия, тревожность.

В последние десятилетия внимание общественности и специалистов привлекают к себе страхоподобные состояния и беспокойство, возникающие у человека и животных в различных ситуациях [4]. В разное время это состояние называли по-разному – гиперактивацией, напуганностью или подверженностью страху, неврозом, страхом и т.д. [1] Для исследования подобного состояния у животных моделируются состояния тревожности и депрессии в специальных поведенческих тестах с целью выявления факторов, изменяющих данные состояния. Некоторые из них, такие как тесты «открытое поле» (ОП), «чернобелая камера» (ЧБК), «крестообразный приподнятый лабиринт» (КПЛ), тест Порсолта, стали классическими и используются для выявления новых анксиолитиков и антидепрессантов [2, 6, 7, 13]. В настоящей работе мы изучали влияние тяжелых металлов (свинца и ртути) на поведение крыс при моделировании тревожности и депрессии. Выбор этих металлов обусловлен тем, что свинец и ртуть наиболее распространены в современной окружающей среде и обладают способностью накапливаться в организме человека [3, 8]. Они относятся к вероятным канцерогенам человека и являются нейротоксинами, которые могут оказывать серьезное отрицательное воздействие на процессы развития и функционирования центральной нервной системы человека и поведения [10, 11]. Так, показано, что накопление свинца в

организме человека может стать причиной агрессивного поведения и уменьшению уровня интеллекта [12]. Поэтому основной задачей данного исследования было изучение того, как отразится избыточное накопление свинца и ртути в организме животных на их поведении при моделировании тревожности и депрессии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на 30 белых беспородных крысах-самцах массой 200-250 г с использованием поведенческих тестов ОП [6], ЧБК [7], КПЛ [4], «подвешивание за хвост» [2] и тест Порсолта [13]. Для оценки влияния тяжелых металлов на поведенческие реакции животных двум группам крыс в течение семи дней внутрибрюшинно вводили $PbNO_3$ (100 мг/кг) и $HgSO_4$ (20 мг/кг) в объеме 0,2-0,25 мл, именуемых в дальнейшем свинец и ртуть соответственно, модулируя таким образом накопление тяжелых металлов в тканях организма [9]. Третья группа крыс была контрольной, которым в течение семи дней вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме. На восьмой день проводилось тестирование психоэмоционального состояния животных всех групп. Обработка полученных данных проводилась с использованием общепринятых статистических методов. Достоверность различий между группами контроля и опыта определялась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни (при $p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования было выяснено, что после семидневного введения крысам свинца и ртути генерализованно уменьшались показатели, регистрируемые в тесте ОП по сравнению с контролем (рис. 1), что указывает на угнетающее влияние тяжелых металлов на поведение животных. При этом, на фоне действия свинца и ртути отмечено снижение горизонтальной двигательной активности (ГДА) на $23,7 \pm 3,5$ и $19,3 \pm 1,7$ ус. ед. соответственно ($p \leq 0,01$) и вертикальной двигательной активности

(ВДА) до нуля при действии свинца ($p \leq 0,01$) и на $0,5 \pm 0,1$ ус. ед. – ртути. При этом у крыс также наблюдалось достоверное (при $p \leq 0,01$) снижение уровня исследовательской активности (ИА) и дефекаций: при действии свинца на $5,4 \pm 0,5$ и на $5,3 \pm 0,3$ ус. ед., а при действии ртути на $4,9 \pm 0,4$ и на $4,2 \pm 0,2$ ус. ед. соответственно. Уменьшение ГДА и ВДА в результате накопления тяжелых металлов указывает на их тормозное действие на поведенческую активность крыс, а уменьшение ИА характеризует повышение у них уровня тревожности.

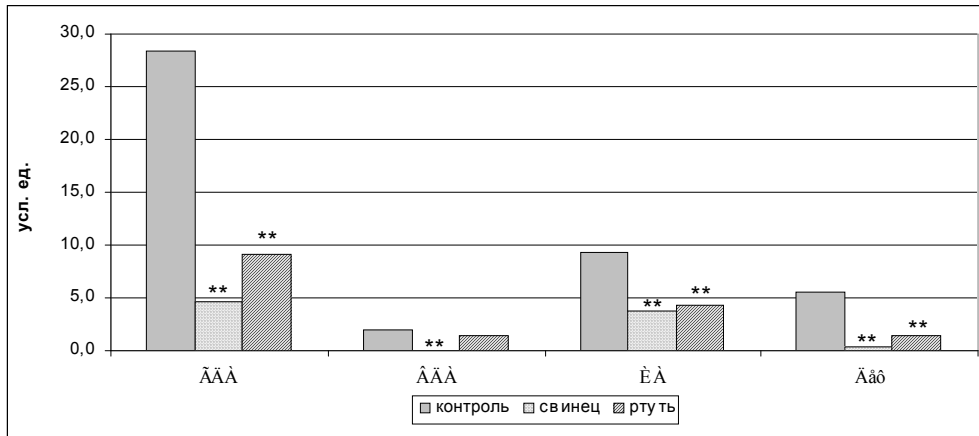


Рис. 1. Результаты теста ОП. Показатели: ГДА – горизонтальная двигательная активность, ВДА – вертикальная двигательная активность, ИА – исследовательская активность, Деф – дефекация. ** – $p \leq 0,01$ по сравнению с контролем.

В тесте ЧБК, который моделирует тревожность, у крыс наблюдалось полное угнетение ИА относительно контрольной группы. Однако, при действии металлов на организм крыс выделяются некоторые особенности. Так, на фоне действия свинца количество выходов и выглядываний снижалось на $0,7 \pm 0,3$ и $0,1 \pm 0,01$ ($p \leq 0,05$) соответственно (рис. 2, А), а время выглядываний и выходов – на $6,6 \pm 1,4$ и $1,2 \pm 0,1$ с

(рис. 2, Б). На фоне повышенного содержания ртути в организме крыс происходило полное угнетение их поведенческой активности, что выражалось в отсутствии выходов и выглядываний крыс в светлый отсек камеры (рис. 2, А). Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что свинец и ртуть приводят к увеличению уровня тревожности у крыс. Следует отметить, что эффекты ртути являются более выраженными.

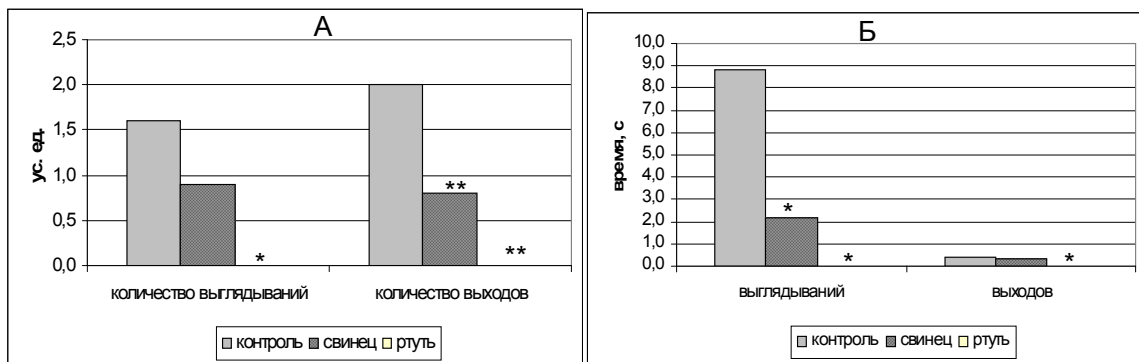


Рис. 2. Результаты теста ЧБК. Показатели: А – количество выглядываний, В – количество выходов, В – время выглядываний, Б – время выходов. * – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$ по сравнению с контролем.

По результатам более аверсивного теста – КПЛ, также моделирующего тревожность, при действии свинца отмечено достоверное ($p \leq 0,01$) увеличение

количества выходов на $0,8 \pm 0,08$ ус. ед. и времени нахождения крыс на $6 \pm 2,5$ с в открытых рукавах (рис. 3, А, В), а время нахождения крыс в закрытых рукавах

(рис. 3, Б) при этом уменьшилось на $18,4 \pm 4,1$ с. Полученные результаты указывают на уменьшение уровня тревожности у животных, однако, это противоречит результатам теста ЧБК. Можно думать, что свинец оказывает анксиолитическое действие, однако, на наш взгляд, в этом случае может иметь место действие сильного стресса, что могло привести к ослаблению контроля коры больших полушарий, и животное случайным образом выбирало открытый или закрытый рукав. При действии ртути не отмечено достоверных

изменений показателей в условиях теста КПЛ.

Таким образом, после накопления тяжелых металлов в организме животных при слабом стрессе приводит к повышению уровня тревожности на фоне уменьшения локомоторной активности, а при сильном стрессе, свинец, наоборот, оказывает раздражающее действие, выражающееся в уменьшении тревожности. При этом свинец по сравнению с ртутью оказывает более выраженное угнетающее действие на поведение животных.

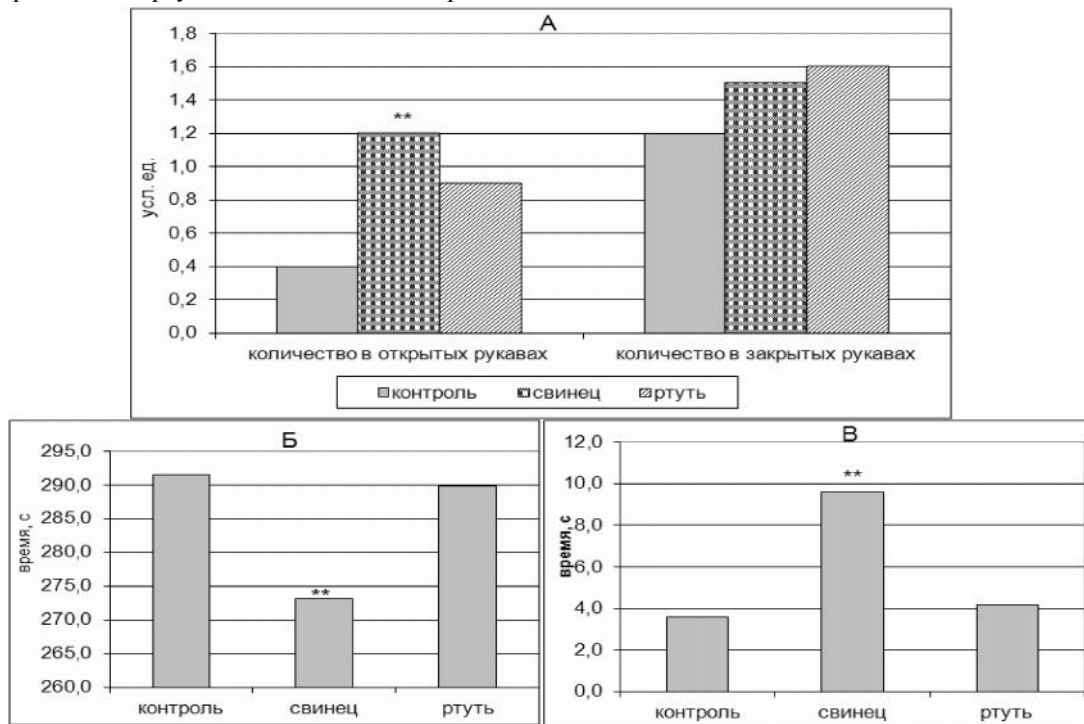


Рис. 3. Модифицирующее действие нитрата ртути и сульфата свинца на поведенческие реакции крыс в тесте «крестообразный приподнятый лабиринт»: А – количество посещений крысой открытых и закрытых рукавов, Б - время нахождения крысы в закрытых рукавах, В - время нахождения крысы в открытых рукавах, ** - $p < 0,01$ относительно контроля.

В тесте Порсолта, моделирующем депрессию, установлено, что свинец увеличивал депрессию животных, достоверно уменьшая латентный период пер-

вого зависания (рис. 4) в среднем в 2 раза ($p < 0,01$) и незначительно увеличивая время активного плавания, а ртуть вообще не оказывала влияния на депрес-

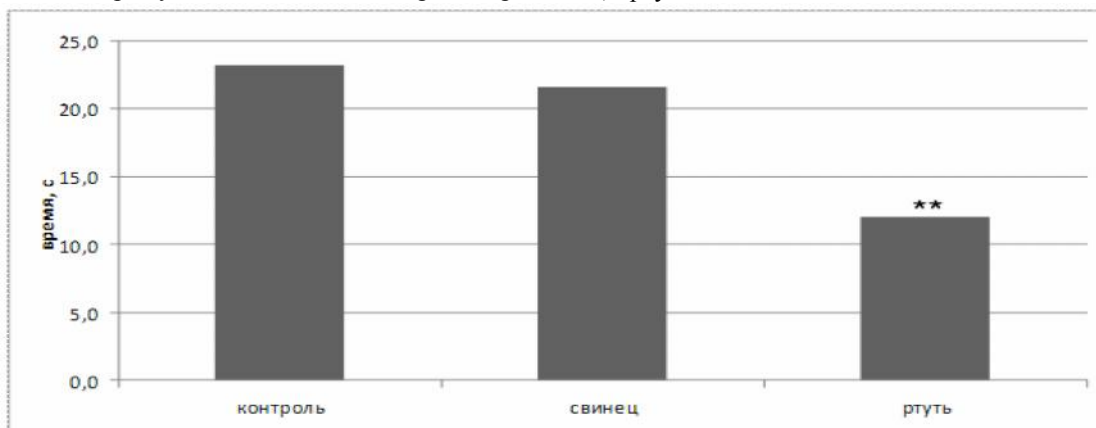


Рис. 4. Модифицирующее действие нитрата ртути и сульфата свинца на время латентного периода в тесте Порсолта.

** - $p < 0,01$ относительно контроля.

сивное состояние животных. В более аверсивном тесте «подвешивание за хвост», также моделирующем депрессию, ни свинец, ни ртуть не показали достоверных изменений времени иммобильности крыс, что свидетельствует об отсутствии влияния тяжелых металлов на состояние депрессии в условиях данного теста.

В целом, нами обнаружено, что свинец и ртуть оказывают негативное влияние на локомоцию, исследовательскую активность и психоэмоциональное состояние крыс, причем у свинца по сравнению с ртутью отмечен более выраженный отрицательный эффект. В отношении возможных механизмов действия исследованных тяжелых металлов можно предположить, что в целом преобладающее тормозное их влияние на поведение крыс обусловлено нарушением транспорта натрия и калия через мембраны нейронов, что выявлено некоторыми авторами [5, 11, 14]. Для более точного определения основных мишеней действия свинца и ртути необходимы дальнейшие исследования психотропных и нейротропных эффектов этих металлов.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено, что накопление свинца и ртути в организме крыс оказывает негативное влияние на их локомоцию, исследовательскую активность и психоэмоциональное состояние в условиях «слабого» стресса, а в условиях «сильного» стресса только для свинца показано снижение тревожности.

2. Установлено, что свинец и ртуть в большей степени влияют на уровень тревожности животных, чем на уровень их депрессии.

3. Показано, что угнетающее действие свинца на поведенческие реакции крыс более выражено, чем ртути.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрух П.Г. Этиология, нейрохимия и клиника современных форм тревожно-депрессивных расстройств / П. Г. Андрух // Медицинские исследования. 2001. – Т.1, вып.1. – С. 109-110

2. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж. П. (Bures J., Buresova O., Houston D.P.) Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. – М.: Высшая школа, 1991. – 399 с.

3. Гичев Ю.П. Экологические аспекты современной медицины / Ю.П. Гичев // Таврический медико-

биологический вестник. – 2004. – Т.7, №1. – С.

4. Калуев А. В. Роль ГАМК в патогенезе тревоги и депрессии – нейрогенетика, нейрохимия и нейрофизиология // Нейронауки. – 2006. – №2. – С. 29-48.

5. Кравцов А.А. Пренатальное воздействие ацетата свинца на антиоксидантную глутатионовую систему головного мозга новорожденных крысят *in vivo* и на нейритный рост *in vitro* / А.А. Кравцов, А.Я. Шурыгин, Л.В. Шурыгина и др. // Нейрохимия. – 2009. – Т. 26, № 3. – С. 225–231.

6. Лапин И.П. Нейрохимическая мозаика тревоги и индивидуализация психофармакологии / И.П. Лапин // Тревога и обсессии. — М.: Изд. РАМН, 1998. — С. 12-20.

7. Лапин И.П. Уменьшение частоты выглядываний из темного отсека – единственный постоянный показатель влияния анксиогенов на поведение мышей в камере «свет-темнота» / Лапин И.П. // Журн. высш. нерв. деят. – 1999. – Т. 49, № 3. – С. 521–526.

8. Мудрый И.В. Тяжелые металлы в окружающей среде и их влияние на организм / И.В. Мудрый, Т.К. Короленко // Врачебное дело. – 2002. – № 5/6. – С. 6-9.

9. Husainov D.R., Modifying action of heavy metal salts on anti-inflammatory aspirin action / D.R. Husainov, V.V. Shylyina, I.I. Korenyuk et al. // Health. – 2010. – Vol.2, №6. – P. 630 – 633.

10. Marni O., Caria M.A., Metis F., Solinas A., Tavera C., Iba A., Tocco M., Flore C., Sanna Randaccio F. Neurotoxic effect of lead at low concentrations // Brain Research Bulletin. - 2001. - Vol. 55, № 2. - P. 269-275.

11. Nation J.R. Effect of combined lead and cadmium exposure: changes in schedule-controlled responding and in dopamine, serotonin, and their metabolites / J.R. Nation, G.D. Frye, von Stultz Jeannine, G.R. Bratton // Behav. Neurosci. – 1989. – Vol.103, № 5. – P. 1108 - 1114.

12. Needleman et al. Lead and delinquency / Needleman et al. // Synopsis of Psychiatry, USA, Baltimore, JAMA. – 1996. – Vol. 275, № 5. – P. 3639.

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. Leong, CCW, Syed NI, Lorscheider FL. Retrograde degeneration of neurite membrane structural integrity and formation of neurofibrillary tangles at nerve growth cones following *in vitro* exposure to mercury / Leong, CCW, NI Syed, FL Lorscheider // NeuroReports. – 2001. – V. 12(4). P. 733–737.