

НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНОВ И РУВИМИНА ПРИ ВАНАДИЙЗАВИСИМЫХ НАРУШЕНИЯХ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Известно, что соединения ванадия оказывают патогенное влияние на нервную систему [1, 2], однако патогенетические пути коррекции этих нарушений изучены недостаточно.

В связи с этим целью настоящей работы явилось изучение защитного значения витаминов (аскорбиновой, никотиновой кислот), препарата корня солодки – рувимина при ванадийзависимых нарушениях нервной системы и процессов формирования, консолидации и воспроизведения оборонительных условных рефлексов активного и пассивного избеганий в эксперименте.

Материалы и методы исследования

Опыты проведены на 65 белых беспородных крысах м.т. 140–240 г. Все животные подразделены на 5 серий опытов:

1 серия – контрольная, где животные получали равный объем физиологического раствора (0,9 % NaCl) (13 крыс);

2 серия – животным однократно в/м вводили раствор ванадата аммония (ВА) в дозе 10 мг/кг м.т. (13 крыс);

3 серия – животным, получавшим ВА, вводили аскорбиновую кислоту (АК) (50 мг/кг м.т. перорально) в течение 3 суток (13 крыс);

4 серия – животным, получавшим ВА, вводили никотиновую кислоту (НК) (50 мг/кг м.т. per os) 3 дня (13 крыс);

5 серия – животные, получавшие ВА, получали раствор препарата корня солодки – рувимина (Р) (50 мг/кг м.т. per os) по той же схеме (13 крыс).

В первый час после введения ВА животные реагировали однозначно: крысы сжимались в комок, замирали, проявлялась настороженность, пугливость, агрессивность в ответ на прикосновение, а также наблюдалось волочение задних конечностей с преобладанием тонуса разгибателей. Дыхание животных было поверхностным, частым. Шерсть была чистой.

На следующий день крысы становились малоподвижными, вялыми. На прикосновение проявляли агрессивность. У некоторых отмечалась диарея (кал зеленоватого цвета) и снижение аппетита. Шерсть животных становилась тусклой и взъерошенной.

На 4-е сутки после введения ВА у крыс отмечалась стабилизация шерсти, улучшение аппетита.

На 11-е сутки: в поведении крыс не отмечалось видимых сдвигов, аппетит восстановился, кал был оформленным. Внешний вид животных был опрятным, шерсть имела естественный блеск.

На 4-е сутки после введения ВА животных обучали условным рефлексам пассивного (УРПИ) и активного (УРАИ) избеганий по следующим методикам:

1. Обучение условному рефлексу пассивного избегания (УРПИ) проводили в камере, состоящей из двух отсеков. Один отсек освещенный, другой затемнен. Пол темного отсека покрыт железной сеткой, через которую подается электрический ток. Два отсека разделены между собой отверстием. Крысу помещали в освещенный «безопасный» отсек, хвостом к отверстию, затем включали электрическую лампу, засекая одновременно время. Как только крыса переходила в темную часть камеры, на пол подавали переменный электрический ток напряжением 30 В. Электрокожное раздражение продолжалось до тех пор, пока крыса не возвращалась в освещенный отсек. Этим обучение заканчивали, крысу извлекали из установки. Через 7 сут после обучения у крыс проверяли сохранение УРПИ. При этом максимальное время наблюдения за животным в случае его пребывания в освещенном

отсеке установки ограничивалось 300 с [3] (табл. 1).

2. Обучение условному рефлексу активного избегания (УРАИ) проводили в челночной камере с двумя отсеками. В качестве условного раздражителя служил свет включенной электрической лампы, а безусловным раздражителем являлся электрический ток, пропускаемый по металлической решетке, покрывающей пол. Ток включали через 5 с после включения света. Совместное воздействие электрического тока и света продолжалось до тех пор, пока животное не переходило в темный отсек. Это оценивалось как реакция избегания. После этого подача тока и света прекращалась, в течение 30 с крыса находилась в покое, а затем снова включали условный раздражитель. Если крыса переходила в темную половину камеры в течение первых 5 с после включения света, т.е. совершала реакцию избегания, ток не подавали и свет выключали. Через 7 сут после первого опытного сеанса аналогичным способом проверяли сохранение условного рефлекса (УРАИ). Как в первом, так и во втором опытных сеансах крысам предъявляли по 50 сочетаний, подчитывая число условных реакций избегания и избегания, латентный период реакции избегания в каждом из опытных сеансов [4] (табл. 2).

Таблица 1. Процессы формирования, консолидации и воспроизведения условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) у крыс, получавших ванадат аммония (время, с)

Серии	Воздействие	Выработка (M±m)	Проверка (M±m)
1	Физраствор (контроль)	14,5 ± 4,9	201,6 ± 33,8*
2	Ванадат аммония (ВА)	19,1 ± 7,1	300,0 ± 0,01**(**)
3	Ванадат аммония + аскорбиновая кислота	68,6 ± 28,8***	300,0 ± 0,01*
4	Ванадат аммония + никотиновая кислота	62,7 ± 19,4***	300,0 ± 0,01*
5	Ванадат аммония + рувимиин	67,3 ± 13,3***	300,0 ± 0,01*

* – $p < 0,05$ по отношению к выработке.

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

*** – $p < 0,05$ по отношению к ванадию.

Таблица 2. Процессы выработки, консолидации и воспроизведения условного рефлекса активного избегания (УРАИ) у крыс, получавших ванадат аммония (M±m)

Серии	Воздействие	Число реакций избегания		Число реакций избегания		Латентный период реакции избегания, с	
		выработка	проверка	выработка	проверка	выработка	проверка
1	Физраствор (контроль)	1,2±0,4	15,7±3,9	48,8±0,4	34,3±3,9	3,24±0,2	2,88±0,24
2	Ванадат аммония	0,01±0,01*	0,9±0,3*	29,5±6,4*	45,4±1,8*	> 5*	2,6±0,18
3	Ванадат аммония + аскорбиновая кислота	0,1±0,1	7,8 ± 3,1**	43,2 ± 4,5**	42,2 ± 3,1	> 5	3,38 ± 0,38**
4	Ванадат аммония + никотиновая кислота	1,9±1,0**	6,9 ± 1,5**	42,6 ± 3,6**	43,1 ± 1,5	2,4 ± 0,01**	3,2 ± 0,1**
5	Ванадат аммония + рувимиин	0,4±0,2	7,1 ± 3,1**	43,9 ± 3,9**	42,9 ± 3,1	3,55 ± 0,54**	3,24 ± 0,28**

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

*** – $p < 0,05$ по отношению к ванадию.

Обсуждение результатов

Исследование условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) показало, что ванадат аммония не оказывал существенного влияния на процессы формирования указанного рефлекса. При этом следует обратить внимание на то, что у опытных животных при проверке закреплений условных связей во 2-м опытном сеансе время нахождения крыс в безопасном отсеке камеры по сравнению с контролем было более выраженным – на 48,8% ($p < 0,05$) (табл. 1).

Необходимо отметить, что во время выработки УРАИ у 6 крыс из 13 (46,2%), получавших ВА, наблюдались параличи задних конечностей между 4–13 сочетаниями условного и безусловного раздражителей, в результате чего эти животные не производили реакции избегания. Поэтому в анализ исследования условного рефлекса активного избегания (УРАИ) были включены лишь те животные, которые активно передвигались.

Во время выработки условного рефлекса активного избегания (УРАИ) у опытных животных число реакций правильных избеганий практически отсутствовало, тогда как у контрольных животных оно составляет $1,2 \pm 0,4$. Эта тенденция наблюдалась и во время проверки сохранения временных связей. В то же время у контрольных животных проверка закрепления и воспроизведения УРАИ выявила увеличение реакций избегания более чем в 13 раз. Латентный период реакции избегания во время выработки у опытных животных удлинялся – более 5 с, тогда как у контрольных животных он равнялся $3,24 \pm 0,2$ с.

В связи с указанными данными представляло интерес изучить двигательную активность животных, получавших ВА, в «открытом поле» [5]. Двигательная активность опытных животных была снижена. Так, количество пересеченных квадратов уменьшилось на 32,3%, число стоек на задние лапы – на 4,9%, грумингов – на 51,4%. На основании этих данных следует заключить, что ВА оказывает токсическое влияние на всю нервную систему, в том числе на процессы формирования, консолидации и воспроизведения условно-рефлекторной деятельности.

Введение животным, получавшим ВА, аскорбиновой кислоты приводило к существенному повышению двигательной активности опытных животных. Так, количество пересеченных квадратов в «откры-

том поле» увеличивалось в 3,5 раза, а число грумингов – в 3 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Животные, получавшие ВА и АК, в первый час, аналогично опытным, проявляли агрессивность, настороженность. Дыхание учащалось, аппетит снижался. Шерсть была чистой. В последующие два дня введения аскорбиновой кислоты животные не проявляли агрессивность. Аппетит восстановился, стул был оформленным.

Во время выработки УРПИ у леченных аскорбиновой кислотой животных, получавших ВА, существенно удлинялось время нахождения их в безопасном, светлом отсеке в 4,7 раза. В то же время проверка закрепления этой условной связи показала 100% закрепление энграмм памяти.

Изучение условного рефлекса активного избегания (УРАИ) у опытных животных с аскорбиновой кислотой не выявило улучшения процессов выработки данного рефлекса, тогда как во время проверки число реакций правильных избеганий возрастало по сравнению с нелечеными животными в 8,6 раза, хотя эта величина в 2 раза меньше, чем в контроле.

Во время выработки УРАИ у животных, леченных аскорбиновой кислотой, лишь у 2 из 13 (15,3%) наблюдались параличи задних конечностей на 10–18 сочетаниях условных и безусловных раздражителей, тогда как у нелеченных животных это отмечалось у 46,2%.

Введение никотиновой кислоты животным, получавшим ВА, заметно повышало двигательную активность животных, что выражалось увеличением количества пересеченных квадратов в «открытом поле» по сравнению с контролем в 1,5 раза, а в сравнении с нелечеными животными – в 2,2 раза.

Никотиновая кислота, так же, как аскорбиновая, заметно удлиняла время нахождения в светлом отсеке крыс во время выработки УРПИ, тогда как во время проверки закрепления энграмм памяти УРПИ отмечалось у 100% животных (табл. 1).

Под влиянием никотиновой кислоты у животных, получавших ВА, процессы выработки УРАИ были на уровне контрольных величин. Проверка закрепления и воспроизведения энграмм памяти УРАИ показала некоторое улучшение процессов консолидации. Так, число правильных реакций избегания у данных животных, по сравнению с уровнем выработки в 3,6 раза и по сравнению с нелечеными животными в 7,7 раза возрастало. При этом продолжительность латентного периода реакции

избегания во время выработки была короче, чем в контроле, на 26%, а по сравнению с нелечеными животными – более чем в 2 раза.

Во время выработки УРАИ у животных, леченных никотиновой кислотой, лишь у 2 из 13 (15,3%) развивались параличи задних конечностей на 8–17 сочетаниях условного и безусловного раздражителей.

Введение животным, получавшим ванадат аммония, препарата корня солодки голой – рувина существенно повышало их двигательную активность, проявляющуюся в увеличении количества пересеченных квадратов в «открытом поле» по сравнению с контролем в 2,5 раза, а в сравнении с нелечеными – в 3,7 раза. Рувинин, так же, как и витамины, заметно удлинял время пребывания в светлом отсеке крысы во время выработки УРПИ, однако при проверке закрепления энграмм памяти УРПИ отмечалось 100%-е сохранение этой связи (табл. 2).

Изучение УРАИ у животных, леченных рувином, не выявило улучшения выработки данного рефлекса, тогда как во время проверки число реакций правильных избеганий заметно возрастало по сравнению с нелечеными животными в 7,8 раза, хотя оно было в 2 раза меньше контрольного значения (табл. 2).

При выработке УРАИ у животных, леченных рувином, лишь у 2 из 13 (15,3%) наблюдались параличи задних конечностей на 10–15 сочетаниях условного и безусловного раздражителей.

Таким образом, введение аскорбиновой, никотиновой кислоты и рувина животным, получавшим ванадат аммония, оказывает выраженное нейропротекторное действие, заметно ослабляет поражение периферической нервной системы, улучшает двигательную активность, процессы консолидации и последующее воспроизведение условных связей активного и пассивного избеганий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ванадий и его роль в загрязнении окружающей среды: Науч. обзор / Рошин А. В. и др. М., 1978. 99 с.
2. *Feldman R.C.* Central and peripheral nervous system effects of metals: A survey // *Acta neural scandinav.* 1982. V. 66. Suppl. 95. P. 143–166.
3. *Любимов Б.И.* Использование элементарных оборонительных условных рефлексов для сравнительной оценки психофармакологических средств // *Фармакология и токсикология.* 1965. №28,4. С. 399–402.
4. *Громова Е.А., Катков Ю.А., Калмыков В.Л., Бобкова В.Л.* Обучение крыс с различной эмоциональной реактивностью и ее связь с моноаминами мозга // *Журнал высшей нервной деятельности.* 1981. № 31,6. С. 1238–1246.
5. *Петров Е.С., Лазаренко Н.С., Кунцевич С.В.* Влияние ограничения индивидуального опыта в раннем онтогенезе на вероятностные характеристики поведения крыс в «открытом поле» // *Журнал высшей нервной деятельности.* 1982. № 32,2. С. 347–349.

Резюме

Ванадийдің әсерінен (10 мг/кг д.с.) дамитын жүйке жүйесінің бұзылыстарына аскорбин, никотин қышқылдарының және қызыл мия түбірінің препаратының (рувимииннің) (50 мг/кг д.с.) қорғаныстық әсері зерттелді. Қолданылған дәрі-дәрмектер жүйке жүйесіне бірдей дәрежеде қорғаныстық әсерін көрсетті. Бұл кезде шеткері жүйке жүйелерінің бұзылыстары азайып, жануарлардың қимыл-қозғалыстық белсенділігі жоғарылады және де мида шартты байланыстардың сақталуы мен олардың қайта жаңғыру қабілетін жақсартқаны айқындалды.

Summary

A correcting influence of ascorbic, nicotine acids and Radix Glycyrrhizae preparation (50 mg/kg of body mass) on neurotoxic influence of ammonium vanadate (10 mg/kg of body mass) was studied. The obtained results showed that these preparations had a worked neuroprotective influence, sufficiently reduced defect of peripheral nervous system, improves a motor activity, processes of consolidation and follow-up reproduction of conditioned linkage of active and passive reflexes.

*Казахский национальный
медицинский университет
им. С. Д. Асфендиярова*

Поступила 2.03.06г.