

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(2)-03

УДК: 546.812 : 615.213 : 615.214.22 : 616-092.9

ВИВЧЕННЯ ДИНАМІКИ ПРОТИСУДОМНОЇ ТА АНКСІОЛІТИЧНОЇ ДІЇ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ ХЛОРИДУ ОЛОВА (II)

Прокопчук О.Г., Александрова О.І., Кравченко І.А.

Одеський національний політехнічний університет (просп. Шевченка, 1, м. Одеса, Україна, 65044)

Відповідальний за листування:
e-mail: pochta@me.com

Статтю отримано 13 лютого 2019 р.; прийнято до друку 2 квітня 2019 р.

Анотація. Дана стаття присвячена вивченню протисудомної й анксіолітичної активності хлориду олова (II) при пероральному введенні. Для встановлення анксіолітичного ефекту було використано тести "Відкрите поле" і "Чорно-біла камера", протисудомну активність вивчали методом визначення мінімальних доз пентілентетразола (PTZ), що викликають у мишей клоніко-тонічні судоми і тонічну екстензію. Статистичні показники обчислювали за допомогою програмного пакету Microsoft Excel з використанням значень середньої арифметичної величини (M) і середнього відхилення середньої арифметичної величини (m). Отримані дані свідчать, про те, що хлорид олова (II) є перспективною сполукою для купірування тривожних станів, а також розладів, що містять судомний компонент. Через три години після початку експерименту мінімальні дози пентілентетразола, що викликають клоніко-тонічні судоми і тонічну екстензію, перевищували показники контрольної групи в середньому на 75%. Зниження рухової активності в два рази в порівнянні з контролем у тесті "відкрите поле" впродовж 5 годин експерименту свідчить про седативний ефект хлорид олова (II). Хлорид олова (II) є перспективною сполукою для купірування судомних станів і корекції депресивних розладів. Таким чином, становить інтерес подальше вивчення спектру його фармакологічної активності з метою його подальшого використання у медицині.

Ключові слова: хлорид олова, протисудомна дія, анксіолітик, седативний ефект, депресивні розлади.

Вступ

Іони металів беруть участь у різних біохімічних процесах організму, таких як алергічні та запальні реакції.

Існують дані, які свідчать про біологічний вплив металів на організм. Взаємозв'язок між виникненням захворювань і метаболізмом іонів металів представлено хворобою Хантінгтона і аміотрофічним склерозом. Також відомі нейротоксичні властивості алюмінію, а його етіопатогенетична роль у хворобі Альцгеймера також вимагає додаткових досліджень [13], також відомо, що препарати магнію успішно використовуються для лікування мігрені [16]. Довгий час олово, яке є важким металом, вважалось забруднювачем навколишнього середовища. Відомо, що хлорид олова (2) подразнює слизову оболонку та шкірні покриви, але в той самий час має низьку системну токсичність. У тварин він здатний викликати стимуляцію або депресію центральної нервової системи [15]. У дослідженні наших колег було продемонстровано, що олово, як і хлорид олова (SnCl_2), здатні полегшити нервово-м'язову трансмісію, прискорюючи при цьому вивільнення трансмітера з пресинаптичних нервових закінчень. Приплив іонів кальцію в цитоплазму клітини є необхідним для виходу трансмітера. Виникло припущення, що хлорид олова збільшує приплив іонів кальцію до нервових закінчень, але не блокує іони калію [14]. У даний час препарати олова активно використовуються гомотапами як антидепресивні, протиепілептичні та анагетичні засоби при мігрені [2].

Депресивні розлади стають все більш поширеними серед інших захворювань, що викликають тимчасову непрацездатність, а також передчасну смерть. Серед класичних проявів депресивних станів виділяють такі патологічні супутні фактори: страх і тривога [1].

Раніше нами були вивчено і доведено антидепресивні властивості хлориду олова [7], у зв'язку з вищевикладеними даними для нас складало інтерес вивчити його можливі анксіолітичний і протисудомний ефекти.

Матеріали та методи

Анксіолітичну дію вивчали, фіксуючи рухову і дослідницьку активність у тестах "чорно-біла камера" (ЧБК) і "відкрите поле" (ВП). Тест ВП заснований на оцінці природних оборонних і дослідницьких поведінкових реакцій гризунів у новому відкритому просторі та вважається одним з найбільш адекватних засобів оцінки тривожності тварин на основі показників їх рухливості в результаті впливу різних зовнішніх фізичних факторів. При проведенні тесту в ВП брали до уваги такі показники: кількість пересічених квадратів (КПК), кількість стійок (КС) і заглядань в отвори (КЗО). Тест ЧБК також є експериментальною моделлю тривожності й являє собою закритий бокс, розділений на два сполучених відсіків: світлого і темного. Під час проведення тесту ЧБК фіксували час, проведений в світлому відсіку камери, кількість перебіжок і "виглядань" мишею з темного відсіку в світлий.

Досліди проводилися на білих нелінійних мишах-самцях масою 20-22 г, тварини перебували в стандартних умовах у вільному доступі до їжі і води. Всі дослідження відповідали правилам "Європейської конвенції захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях" (Страсбург, 1986) [6], принципам Національного конгресу України з біоетики (Київ, 2003 г.) [9] і відповідно з законом України про захист тварин від жорстокого поводження [3]. Експерименти проводили на 35 білих нелінійних мишах по 5 голів у кожній

групі. Дані фіксували протягом 3 хвилин через 1, 3, 5 і 24 години після введення препарату. У якості референт препарату в поведінкових тестах нами було використано амітриптиліна гідрохлорид.

Сполуку хлориду олова (II) (Sigma) вводили тваринам в шлунок через зонд у вигляді емульсії в твіні із розрахунку у 55,6 мг/кг ваги миші, амітриптилін (ТОВ "ОЗ" "ДНЦЛЗ", Україна) вводили у вигляді водного розчину в кількості 20 мг/кг ваги миші. Тварини контрольної групи лікування не отримували.

Протисудомну активність вивчали методом визначення мінімальних доз пентілететразола (Sigma), що викликають у миші клоніко-тонічні судоми (ДКТС) і тонічну екстензію (ДТЕ) при введенні у хвостову вену [4, 11]. Дані фіксували через 3, 5 і 24 години після початку експерименту.

Статистичні дані було оброблено за допомогою програмного пакету Microsoft Excel з використанням значень середньої арифметичної величини (М) і середнього відхилення середньої арифметичної величини (m).

Результати.

Обговорення

Дослідницька активність викликана потребою в отриманні нової інформації і є самостійним і вираженням бажанням багатьох видів тварин, у тому числі і гризунів [12]. Однак, інстинкт самозбереження викликає почуття тривоги, так як відкритий і освітлений простір викликає у тварини почуття потенційної небезпеки.

Результати проведених тестів ВП (рис. 1) і ЧБК (рис. 2) показали, що у тварин, яким попередньо вводили хлорид олова (II) спостерігалось достовірне зниження рухової активності в 2 рази протягом 5 годин експерименту. Через 24 години спостерігалось деяке збільшення рухової активності тварин, що може бути викликано процесами виведення і, відповідно, зниженням концентрації іонів олова в крові піддослідних тварин [8]. У той самий час, введення тваринам референт-препарату амітриптиліну протягом першої години викликало підвищення рухової активності, а через 3, 5 і 24 години експерименту показники знижувалися. Існують

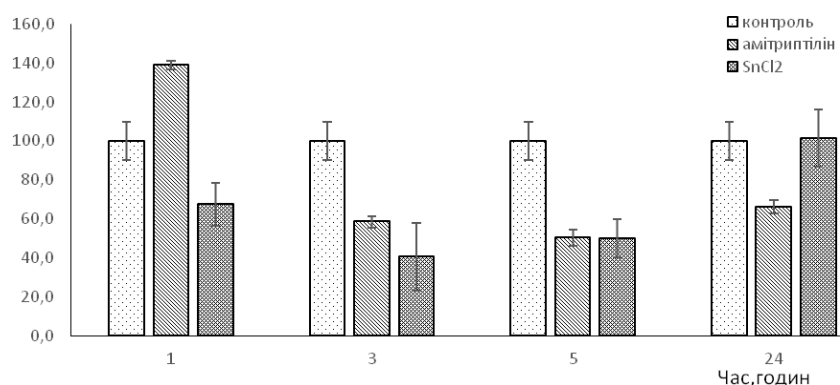


Рис. 1. Рухова активність (сума пересічених квадратів) тест ВП вказано у відсотках відносно контролю.

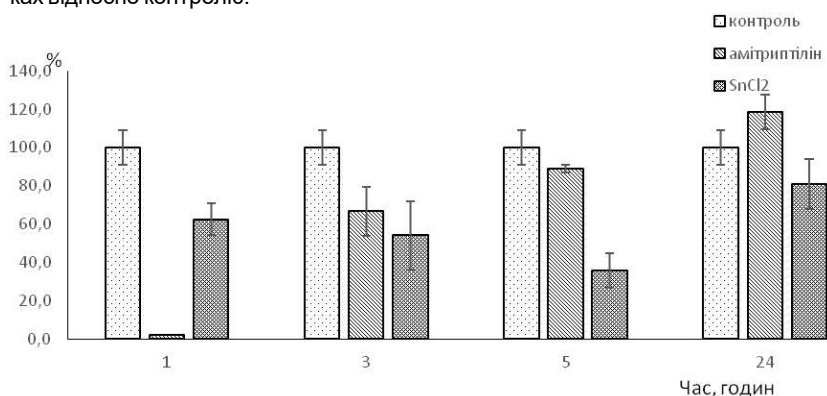


Рис. 2. Рухова активність (сума перебіжок) тест ЧБК у відсотках відносно контролю.

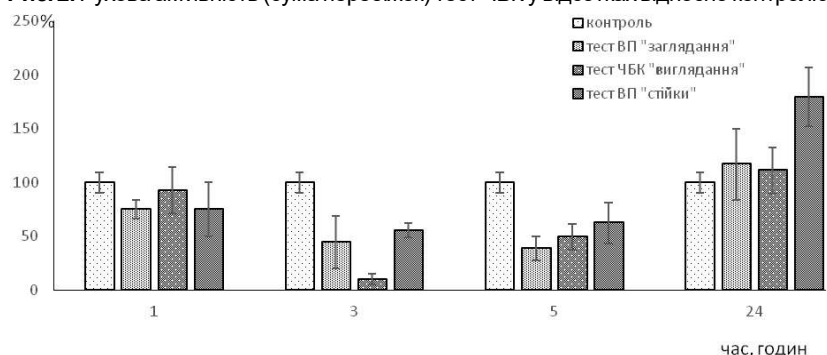


Рис. 3. Вертикальна і дослідницька активність хлориду олова в тестах ОП і ЧБК у відсотках.

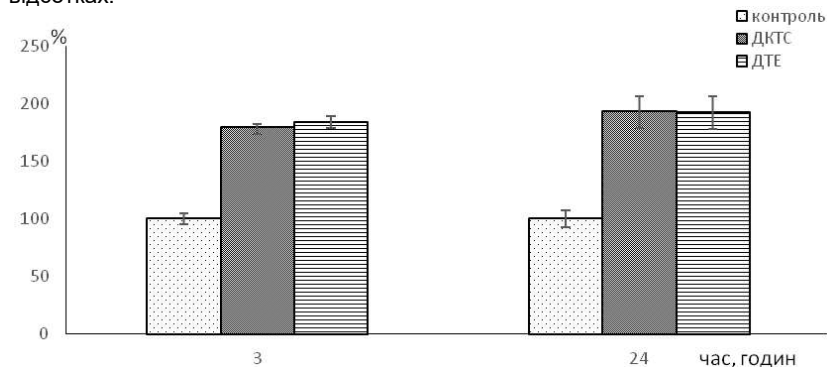


Рис. 4. Противосудомна активність хлориду олова після введення по антагонізму з пентілететразолом.

Таблиця 1. Вертикальна і дослідницька активність амітриптиліна гідрохлориду в тестах ВП і ЧБК в % до контролю.

Час, годин	Контрольна група	тест ВП "заглядання"	тест ЧБК "виглядання"	тест ВП "стійки"
1	100±9,6	210,5±10,5	68,8±5,1	263,6±10,3
3	100±9,6	47,4±5,3	79,2±11,0	72,4±2,8
5	100±9,6	78,9±10,5	106,3±6,3	41,4±6,9
24	100±9,6	78,9±4,3	108,3±8,3	89,7±11,3

дані про те, що введення хлориду цинку достовірно знижує рухову активність мишей в тесті ВП [10]. Можна припустити, що і цинк і олово, будучи метало ферментами, володіють схожим механізмом дії.

На тлі зниження горизонтальної активності також спостерігалася зниження вертикальної активності і норового рефлексу (рис. 3).

Мінімальний рівень дослідницької активності щодо вивчення "новизни" спостерігався через 3 і 5 годин після введення хлориду олова (II), що, можливо, свідчить про седативний ефект сполуки олова. Через 24 години після початку експерименту спостерігалася збільшення вертикальної і дослідницької активності хлориду олова (II), що так само може бути пов'язано з процесами елімінації речовини з організму експериментальних тварин і зниженням концентрації активної речовини в організмі.

Треба зазначити, в тесті ЧБК перебування миші в світлій камері показало, що, опинившись у світлій частині тварини дуже пасивно досліджували простір і не демонстрували страху (відсутність дефекації, грумінга). Амітриптилін, свою чергу, є не тільки антидепресантом, а й в певній концентрації (для кожного організму

вона індивідуальна) здатний викликати психостимулюючу дію [5]. Так, згідно з даними, зображеними в табл. 1 видно, що амітриптилін володіє не тільки тимолептичною дією, а також викликає седативний (тест ЧБК "виглядання") і психостимулюючий (тест ВП - першу годину експерименту) ефекти.

При дослідженні протисудомної активності по антагонізму з пентіленететразолом нами було встановлено, що протягом 24 годин спостерігалася протисудомна дія хлориду олова (II) (рис. 4), згідно з показниками доз, що викликають клоніко-тонічні судоми (ДКТС) і тонічну екстензію (ДТЕ). Через три години після початку експерименту показники ДКТС достовірно перевищували показники контрольної групи на 75%, даний ефект зберігався і через 24 години після початку експерименту. Аналогічна динаміка прояву протисудомної дії спостерігалася при вимірюванні показників ДТЕ. Через 3 і 24 години показники склали 169% і 136% відповідно.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Отримані дані свідчать про те, що хлорид олова проявляє виражені протисудомні властивості протягом 24 годин.

2. Крім раніше доведеної нами антидепресивної дії, хлорид олова (II) проявляє виражений седативний ефект, який знижується через 24 години після початку експерименту, що може бути пов'язано з процесами елімінації сполуки олова з організму експериментальних тварин.

Хлорид олова (II) є перспективною сполукою для подальшого вивчення в силу широкого спектра його фармакологічних властивостей.

Список посилань

- Александровский, Ю. А. (1993). *Пограничные психические расстройства: руководство для врачей* (1 вид.). Москва: Медицина.
- Берике, В. (2002). *Materia Medica гомеопатических препаратов*. Москва: Гомеопатическая медицина.
- Бібліотека офіційних видань. (2006). Закон України № 3447-IV "Про захист тварин від жорстокого поводження" [Відомості Верховної Ради України].
- Головенко, М. Я., & Громова, Л. О. (2003). *Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних протисудомних препаратів* [методичні рекомендації]. Київ: ДФЦ МОЗ України.
- Машковский, М. Д. (2005). *Лекарственные средства. Пособие для врачей*. Справочник. (15 изд.). Москва: Новая Волна.
- Міжнародні документи (Рада Європи). (1986, Березень 18). Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких або інших наукових цілей. Взято з <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/main?find=1&sp=i&user=c393&text=%F2%E2%E0%F0%E8%ED&x=10&y=5>.
- Прокопчук, О. Г., Александрова, О. І., Кравченко, І. А. Шматкова, Н. В., & Сейфуллина, І. Й. (2015). Протисудомна і антидепресивна активність нових комплексів SnCl₄ з саліцилолілгідрозонами бензальдегіду та 4-бромбензальдегіду при пероральному введенні. *Одеський Медичний Журнал*, 5, 24-27.
- Радаева, И. Н., Кравченко, И. А., Павловский, В. И., & Семенишина, Е. А. (2012). Противосудорожная активность и фармакологические свойства сложных эфиров 7-бром-3-гидрокси-5-фенил-1,2-дигидро-3н-1,4-бенздиазепин-2-она при пероральном введении. *Актуальні Проблеми Транспортної Медицини*, 3, 85-89.
- Резніков, О. Г. (2003). Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. Перший національний конгрес з біоетики. *Ендокринологія*, 8 (1), 142-145.
- Якимовский, А. Ф. (2011). Влияние хлорида цинка, введенного в неостриатум, на двигательное поведение крыс. *Журнал Высшей Нервной Деятельности*, 61 (2), 212-218.
- Animal Models Used in Cutaneous Pharmacology. (1990). *Skin Pharmacology and Toxicology*, 99-120. doi:10.1007/978-1-4684-7902-7_6.
- Crusio, W. E., Sluiter, F., Gerlai, R. T. & Pietropaolo, S. (Ed.). (2014). *Behavioral Genetics of the Mouse: Genetics of Behavioral Phenotypes*. Cambridge Handbooks in Behavioral Genetics. (V. 1). Cambridge and New York: Cambridge University Press. ISBN: 9781107034815. The Quarterly Review of Biology, 89 (3), 270-270. doi:10.1086/677606.
- Gutteridge, J., Quinlan, G., Clark, I. & Halliwell, B. (1985). Aluminium salts accelerate peroxidation of membrane lipids stimulated by iron salts. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Lipids and Lipid Metabolism*, 835 (3), 441-447. doi: 10.1016/

- 0005-2760(85)90113-4.
14. Hattori, T., & Maehashi, H. (1994). Augmentation of calcium influx by stannous chloride at mouse motor nerve terminals. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 84 (2), 253-6. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8091010>.
 15. Silva, C., Oliveira, M., Melo, S., Dantas, F., De Mattos, J., Bezerra, R., ... Bernardo-Filho, M. (2002). Biological effects of stannous chloride, a substance that can produce stimulation or depression of the central nervous system. *Brain Research Bulletin*, 59 (3), 213-216. doi:10.1016/s0361-9230(02)00870-5.
 16. Stohs, S. (1995). Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free Radical Biology and Medicine*, 18 (2), 321-336. doi:10.1016/0891-5849(94)00159-h.
- ### References
1. Aleksandrovskij, Yu. A. (1993). *Pogranichnye psichicheskie rasstrojstva: rukovodstvo dlya vrachej* (1 vid.). *Border Mental Disorders: A Guide for Doctors*. (1st ed.). Moskva: Medicina
 2. Berike, V. (2002). *Materia Medica gomeopaticheskikh preparatov [Materia Medica Homeopathic Medicine]*. Moskva: Gomeopaticheskaya meditsina.
 3. Biblioteka ofitsiinykh vydan. (2006). Zakon Ukrainy №3447-IV "Pro zakhyt tvaryn vid zhorstokoho povodzhennia" [Law of Ukraine №3447-IV "On the Protection of Animals from Cruel Treatment"]. [Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy]. [Information from the Verkhovna Rada of Ukraine].
 4. Holovenko, M. Ya., & Hromova, L. O. (2003). *Doklinichne vyvchennia spetsyfichnoi aktyvnosti potentsiinykh protysudomnykh preparativ: metodychni rekomendatsii [Pre-clinical study of the specific activity of potential anticonvulsants]*. Kyiv: DFTs MOZ Ukrainy.
 5. Mashkovskiy, M. D. (2005). *Lekarstvennyye sredstva. Posobie dlya vrachej. Spravochnik. [Medicines. Manual for doctors. Directory]*. (15 ed.). Moskva: Novaya Volna.
 6. Mizhnarodni dokumenty (Rada Yevropy). (1986, Berezen 18). Yevropeiska konventsia pro zakhyt khrebetnykh tvaryn, shcho vykorystovuiutsia dla doslidnytskykh abo inshykh naukovykh tsilei [European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for research or other scientific purposes].
 7. Prokopchuk, O. H., Aleksandrova, O. I., Kravchenko, I. A., Shmatkova, N. V., & Seifullina, I. I. (2015). Protysudomna i antydepresyyna aktyvnist novykh kompleksiv SnCl₄ z salitsyloilhidrazonamy benzaldehidu ta 4-brombenzaldehydu pry peroralnomu vvedenni [Anticonvulsant and anti-depressant activity of new complexes SnCl₄ with salicyloyl hydrazones of benzaldehyde and 4-bromobenzaldehyde by oral administration]. *Odeskyi Medychnyi Zhurnal - Odessa Medical Journal*, 5, 24-27.
 8. Radaeva, I. N., Kravchenko, I. A., Pavlovskiy, V. I., & Semenishina, E. A. (2012). Protivosudorozhnaya aktivnost i farmakologicheskie svoystva slozhnykh efirov 7-brom-3-gidroksi-5-fenil-1,2-digidro-3n-1,4-benzodiazepin-2-ona pri peroralnom vvedenii [Anticonvulsant activity and pharmacological properties of 7-bromo-3-hydroxy-5-phenyl-1,2-dihydro-3n-1,4-benzodiazepin-2-one esters by oral administration]. *Aktualni Problemi Transportnoyi Meditsini - Current Problems of Transport Medicine*, 3, 85-89.
 9. Reznikov, O. H. (2003). Zahalni etychni pryntsypy eksperymentiv na tvarynakh. Pershyi natsionalnyi konhres z bioetyky [General ethical principles of experiments on animals. The first national congress on bioethics]. *Endokrynolohiia - Endocrinology*, 8 (1), 142-145.
 10. Yakimovskiy, A. F. (2011). Vliyanie hloriga tsinka, vvedennogo v neostriatum, na dvigatelnoye povedenie kryis [The effect of zinc chloride, injected into the neostriatum, on the motor behavior of rats]. *Zhurnal Vysshey Nervnoy Deyatelnosti - Journal of Higher Nervous Activity*, 61 (2), 212-218.
 11. Animal Models Used in Cutaneous Pharmacology. (1990). *Skin Pharmacology and Toxicology*, 99-120. doi:10.1007/978-1-4684-7902-7_6.
 12. Crusio, W. E., Sluyter, F., Gerlai, R. T. & Pietropaolo, S. (Ed.). (2014). *Behavioral Genetics of the Mouse: Genetics of Behavioral Phenotypes*. Cambridge Handbooks in Behavioral Genetics. (V. 1). Cambridge and New York: Cambridge University Press. ISBN: 9781107034815. The Quarterly Review of Biology, 89 (3), 270-270. doi:10.1086/677606.
 13. Gutteridge, J., Quinlan, G., Clark, I. & Halliwell, B. (1985). Aluminium salts accelerate peroxidation of membrane lipids stimulated by iron salts. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Lipids and Lipid Metabolism*, 835 (3), 441-447. doi: 10.1016/0005-2760(85)90113-4.
 14. Hattori, T., & Maehashi, H. (1994). Augmentation of calcium influx by stannous chloride at mouse motor nerve terminals. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 84 (2), 253-6. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8091010>.
 15. Silva, C., Oliveira, M., Melo, S., Dantas, F., De Mattos, J., Bezerra, R., ... Bernardo-Filho, M. (2002). Biological effects of stannous chloride, a substance that can produce stimulation or depression of the central nervous system. *Brain Research Bulletin*, 59 (3), 213-216. doi:10.1016/s0361-9230(02)00870-5.
 16. Stohs, S. (1995). Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free Radical Biology and Medicine*, 18 (2), 321-336. doi:10.1016/0891-5849(94)00159-h.

ИЗУЧЕНИЕ ДИНАМИКИ ПРОТИВОСУДОРОЖНОГО И АНКИОЛИТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ ХЛОРИДА ОЛОВА (II)

Прокопчук Е.Г., Александрова А.И., Кравченко И.А.

Аннотация. Данная статья посвящена изучению противосудорожной и анксиолитической активности хлорида олова (II) в условиях перорального введения. Для установления анксиолитического эффекта были использованы тесты "Открытое поле" и "Черно-белая камера", противосудорожную активность изучали методом определения минимальных доз пентилентетразола (PTZ), вызывающих у мышей клонико-тонические судороги и тоническую экстензию. Статистические показатели вычислялись с помощью программного пакета Microsoft Excel с использованием значений средней арифметической величины (M) и среднего отклонения средней величины (m). Полученные данные показывают, что хлорид олова (II) является перспективным соединением для купирования тревожных состояний, а также расстройств, содержащих судорожный компонент. Через три часа после начала эксперимента минимальные дозы пентилентетразола, вызывающие клонико-тонические судороги и тоническую экстензию, превышали показатели контрольной группы в среднем на 75%. Снижение двигательной активности в два раза по сравнению с контролем в тесте "открытое поле" на протяжении 5 часов эксперимента свидетельствует о седативном действии хлорида олова (II). Хлорид олова (II) является перспективным соединением для купирования судорожных состояний и коррекций депрессивных расстройств. Таким образом, составляет интерес дальнейшее изучение спектра его фармакологической активности с целью его использования в медицине.

Ключевые слова: хлорид олова, противосудорожное действие, анксиолитик, седативный эффект, депрессивные расстройства.

STUDY OF THE DYNAMICS OF ANTICONVULSANT AND ANXIOLYTIC ACTION AFTER ORAL ADMINISTRATION OF TIN (II) CHLORIDE

Prokopchuk O.G., Aleksandrova O.I., Kravchenko I.A.

Annotation. This article is devoted to the study of anticonvulsant and anxiolytic activity of tin (II) chloride by oral administration. The anxiolytic effect was established in models of the Open Field and Black-and-White Camera tests; the anticonvulsant activity of SnCl (II) was evaluated in model of acute generalized seizures with the determination of pentylenetetrazole (PTZ) minimum effective doses inducing clonic-tonic convulsions and tonic extension in test animals. Statistical indicators were calculated using the Microsoft Excel software package using the arithmetic mean value (M) and the mean deviation mean value (m). The obtained data show that tin (II) chloride is a promising compound for the prevention of anxiety states, as well as disorders containing the convulsive component. Three hours after the start of the experiment, the minimum doses of pentylenetetrazole for inducing clonic-tonic convulsions and tonic extension, exceeded the control group data by an average of 75%. A decrease in motor activity by half compared with the control in the open field test during the 5 hours of the experiment indicates the sedative effect of tin (II) chloride. Tin (II) chloride is a promising compound for the relief of convulsive states and correction of depressive disorders. Thus, it is of interest to further study the spectrum of its pharmacological activity in order the use it in medicine.

Keywords: tin chloride, anticonvulsant activity, anxiolytic, sedative effect, depressive disorders.
