

ВЛИЯНИЕ ЭТОМЕРЗОЛА ФУМАРАТА НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ КРЫС ПРИ ОТРАВЛЕНИИ АЦЕТАТОМ РТУТИ

К.М. Щепеткова^{1,*}, Е.Г. Батоцыренова^{1,2}, Е.Б. Шустов^{2,5}, В.А. Кашуро^{1,3,4},
А.В. Шарабанов⁶, Н.П. Раменская¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет» Минздрава России
194100, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова ФМБА России»
192019, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1

³ ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена»
191186, Российская Федерация, Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, 48

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
199034, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

⁵ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет» Минздрава России
197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А

⁶ ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»
143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, 1

Продление жизни и работоспособного возраста делает проблему последствий воздействия тяжелых металлов на человека особенно актуальной. Последствия могут проявляться как в виде избирательно-го повреждения какого-либо органа, системы органов или функции, так и в виде общего нарушения функций ряда систем и органов и организма в целом, в виде «дизинтеграции функций».

Целью исследования явилось изучение нейропротекторного действия этомерзола фумарата после суб-хронического низкодозового введения ацетата ртути крысам Wistar.

Установлено, что после внутривенного введения водного раствора ацетата ртути в дозе 4 мг/кг в течение 30 дней происходило нарушение процесса обучения, выявленное в тесте УРАИ (условная реакция активного избегания плаванием). Применение исследуемого вещества в дозе 12,5 мг/кг в те-чение 14 дней оказывало положительное действие на долговременную память животных, способствуя сохранению и воспроизведению полученной информации.

Ключевые слова: когнитивные функции, ацетат ртути, условная реакция активного избегания пла-ванием, субхроническое отравление

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Щепеткова К.М., Батоцыренова Е.Г., Шустов Е.Б., Кашуро В.А., Шарабанов А.В., Раменская Н.П. Влияние этомерзола фумарата на когнитивные функции крыс при отравлении аце-татом ртути. *Биомедицина*. 2023;19(3E):124–129. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-19-3E-124-129>

Поступила 28.04.2023

Принята после доработки 31.07.2023

Опубликована 06.11.2023

INFLUENCE OF ETOMERSOL FUMARATE ON COGNITIVE FUNCTIONS OF RATS DURING MERCURY ACETATE POISONING

Kristina M. Shchepetkova^{1,*}, Ekaterina G. Batotsyrenova^{1,2}, Evgeny B. Shustov^{2,5},
Vadim A. Kashuro^{1,3,4}, Andrey V. Sharabanov⁶, Natalya P. Ramenskaya¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health Care of Russia
194100, Russian Federation, St. Petersburg, Litovskaya Str., 2

² Scientific and Clinical Center of Toxicology named after S.N. Golikov
of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
192019, Russian Federation, St. Petersburg, Bekhterev Str., 1

³ Herzen Russian State Pedagogical University
191186, Russian Federation, St. Petersburg, Moika River Embankment, 48

⁴ Saint Petersburg State University
199034, Russian Federation, St. Petersburg, Universitetskaya Embankment, 7–9

⁵ St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia
197376, Russian Federation, St. Petersburg, Professor Popov Str., 14A

⁶ Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
143442, Russian Federation, Moscow Region, Krasnogorsk District, Svetlye Gory Village, 1

Research into the consequences of human exposure to heavy metals acquires particular significance in the context of life and working age prolongation. Such consequences can be manifested either in the form of selective damage to any organ, organ system or function, or in the form of a general violation of the functions of a number of systems and organs and the organism as a whole, in the form of “disintegration of functions”. In this work, we set out to study the neuroprotective effect of etomerzol fumarate after a subchronic low-dose administration of mercury acetate to Wistar rats. After an intragastric administration of an aqueous solution of mercury acetate at a dose of 4 mg/kg for 30 days, a violation of the learning process was identified in an active avoidance by swimming test. The use of the test substance at a dose of 12.5 mg/kg for 14 days had a positive effect on the long-term memory of animals, contributing to the preservation and reproduction of mercury information received.

Keywords: cognitive functions, mercury acetate, conditioned reaction of active avoidance by swimming, subchronic poisoning

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Shchepetkova K.M., Batotsyrenova E.G., Shustov E.B., Kashuro V.A., Sharabanov A.V., Ramenskaya N.P. Influence of Etomersol Fumarate on Cognitive Functions of Rats During Mercury Acetate Poisoning. *Journal Biomed.* 2023;19(3E):124–129. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-19-3E-124-129>

Submitted 28.04.2023

Revised 31.07.2023

Published 06.11.2023

Введение

Ртуть относится к наиболее опасным высокотоксичным веществам, поражающим центральную нервную систему (ЦНС). Нарушения высшей нервной деятельности проявляются у экспериментальных животных изменением выработки условных

рефлексов, эмоционально-ассоциативного поведения, двигательной активности и т.д. Для фармакологической коррекции когнитивных нарушений, вызванных воздействием нейротоксикантов, широко используются препараты, которые способствуют обезвреживанию продуктов перекисного

окисления липидов (ПОЛ), утилизации активных форм кислорода, а также оказывают антигипоксантающее действие [2]. В качестве потенциального нейропротектора большой интерес представляет фумаровая соль этоксиэтилтиобензимидазола (этомерзола фумарат). В экспериментальных исследованиях установлены антиоксидантные свойства фумарата этомерзола при токсических нагрузках [3].

Целью исследования явилось изучение влияния фумарата этомерзола на когнитивные способности лабораторных животных в тесте УРАИ после субхронического низкодозового воздействия ацетатом ртути.

Материалы и методы

Исследование выполнено на самцах крыс Wistar возрастом 2 мес. массой 160–200 г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская обл.) и прошедших карантин в течение 14 дней. Животные содержались в базе «Испытательного центра доклинических исследований» ФГБУ «НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России» в соответствии с международными требованиями. В помещениях вивария поддерживалась температура воздуха 20–25°C и относительная влажность 50–65% при световом режиме день/ночь 12/12. Перед началом исследования животные были распределены на 3 группы с помощью рандомизации. Животные 1-й группы (контрольная) получали ежедневно внутрижелудочно 1 мл дистиллированной воды в течение всего срока исследования; 2-й группе 30 дней вводили внутрижелудочно ацетат ртути (ч.д.а., 0,08% водный р-р) в дозе 4 мг/кг, а затем в течение 14 дней — дистиллированную воду в объеме 1 мл; 3-я группа получала ацетат ртути в течение 30 дней в той же дозе, а затем 14 дней — препарат фармакологической коррекции. Для фармакологической коррекции субхронического отравления ацетатом ртути была использована

фумаровая соль этоксиэтилтиобензимидазола (этомерзола фумарат, ч.д.а.), синтезированная на кафедре органической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета. Животным 3-й группы терапию проводили, используя 0,25% водный р-р этомерзола фумарата внутрижелудочно однократно в дозе 12,5 мг/кг в течение 14 дней.

В течение всего эксперимента животных содержали в клетках по 10 особей при свободном доступе к корму и питьевой воде. На 31-й день после введения токсиканта у животных проводились нейрофизиологические исследования согласно стандартным операционным процедурам, разработанным в «Испытательном центре доклинических исследований» ФГБУ «НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России» под контролем ветеринарного врача испытательного центра.

Для оценки нарушений функций ЦНС при субхроническом воздействии ацетатом ртути использовали тест УРАИ (условная реакция активного избегания плаванием). Методика оценки умственной работоспособности по тесту УРАИ предназначена для оценки специфической активности препарата по его способности влиять на процессы обучения и памяти крыс по скорости выработки условного рефлекса. Выработку этого рефлекса начинали с 44-х сут эксперимента в течение 3 дней. Оценивали время выхода животных из воды на стержень (латентный период). Для определения степени нарушения обучаемости животных сравнивали время активного избегания плаванием между группами в течение периода тестирования.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования когнитивных функций экспериментальных животных после 30-дневного введения ацетата ртути представлены в таблице.

Оценка состояния выработки УРАИ плавания предварительно не тренированных крыс

Таблица. Влияние этомерзола фумарата на когнитивные функции в тесте УРАИ, n=10

Table. The effect of etomerzol fumarate on cognitive functions in the URAI test, n=10

Экспериментальная группа	Усреднённый латентный период, сек		
	1 сут	2 сут	3 сут
Контрольная группа	41,2±7,7	30,5±13,6	16,4±4,2
% снижения общего времени плавания	—	↓ 25,9	↓ 16,4
Опытная группа	34,2±5,1	49,0±18,1	36,6±12,8
% снижения общего времени плавания	—	↑ 43,3	↑ 7,0
Этомерзол, 12,5 мг/кг	52,3±15,1	23,2±11,7	10,8±5,2
% снижения общего времени плавания	—	↓ 55,6	↓ 79,3

позволяет выявить динамику приобретения навыка избегания при повторных тестированиях реакции и тем самым изучать влияние токсических агентов собственно на процесс обучения экспериментальных животных. В ходе обучения животных, подвергшихся субхроническому низкодозовому воздействию ацетатом ртути, наблюдалось увеличение общего времени плавания: на 2-е сут — на 43,3%, на 3-и сут — на 7%. Таким образом, субхроническое отравление ацетатом ртути приводило к нарушению процесса приобретения навыка, о чём свидетельствовало достоверное увеличение времени нахождения стержня крысами в течение 3-х сут.

Применение этомерзола фумарата линейно снижало время нахождения стержня: на 2-е сут — на 55,6%, на 3-и сут — на 79,3%, что свидетельствует об улучшении процессов извлечения памятного следа.

Таким образом, курсовое применение препарата фумаровой соли этоксиэтилтиобензидазола позволило устранить выявленное нарушение когнитивных функций у отравленных ацетатом ртути экспериментальных животных. Позитивный эффект препарата

связан с антиоксидантным действием этоксиэтилтиобензидазола, что улучшает пластичность нейрональных мембран [3]. Входящий в состав разработанного препарата фумарат оказывает антигипоксическое действие, особенно в условиях выраженной гипоксии [1]. В сумме перечисленные эффекты обеспечивают повышение запоминания и воспроизведения полученной информации.

Выводы

1. Результаты проведённого исследования показали, что субхроническое отравление ацетатом ртути приводило к нарушению процесса воспроизведения навыка, о чём свидетельствовало достоверное увеличение времени нахождения стержня крысами в течение 3-х сут в тесте УРАИ плавания.

2. Фумаровая соль этоксиэтилтиобензидазола способствует сохранению и воспроизведению полученной информации. Таким образом, проведённое исследование свидетельствует о нейропротекторном и ноотропном действии препарата на фоне субхронического отравления ацетатом ртути.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Болотова В.Ц., Болотина Ю.Д., Шустов Е.Б. Влияние этилтиобензидазола фумарата на физическую работоспособность мышей в условиях одновременного гипоксического и гипертермического воздействия. *Биомедицина*. 2021;17(3E):139–143. [Bolotova V.Ts., Bolotina Yu.D., Shustov E.B. Vliyaniye etiltiobenzimidazola fumarata na fizicheskuyu rabotospособnost' myshei v usloviyakh odnovremennogo gipoksicheskogo i gipertermicheskogo vozdeistviya [Effect of Ethylthiobenzimidazole Fumarate on the Physical Performance of Mice under Conditions of Simultaneous Hypoxic and Hyperthermal Exposure]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2021;17(3E):139–143. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2713-0428-17-3E-139-143.

2. Головки А.И., Батоцыренова Е.Г., Комов Ю.В., Хальничский С.Е., Кашуро В.А. Обзор лекарственных препаратов для коррекции нарушений ЦНС, развившихся в результате действия нейротоксикантов. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. 2022;23(1):385–419. [Golovko A.I., Batotsyrenova E.G., Komov Yu.V., Khalchitsky S.E., Kashuro V.A. Obzor lekarstvennykh preparatov dlya korrektsii narushenii CNS, razvivshisya v rezultate deistviya neirotoksikantov [Review of drugs for the correction of CNS disorders developed as a result of the action of neurotoxicants]. *Medline.ru. Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal* [Medline.ru. Russian Biomedical Journal]. 2022; 23(1):385–419. (In Russian)].
3. Щепеткова К.М., Кашуро В.А., Шустов Е.Б., Батоцыренова Е.Г., Красникова Е.Н. Влияние

этомержола фумарата на антиоксидантную систему и перекисное окисление липидов эритроцитов крыс при отравлении ацетатом ртути. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2022;4:31–37. [Shchepetkova K.M., Kashuro V.A., Shustov E.B., Batocyrenova E.G., Krasnikova E.N. Vliyanie jetomerzola fumarata na antioksidantnuju sistemu i perekisnoe okislenie lipidov jericitocitov krys pri otravlenii acetatom rtuti [The effect of ethomerzol fumarate on the antioxidant system and lipid peroxidation of rat erythrocytes during mercury acetate poisoning]. *Laboratornye zhivotnye dlja nauchnyh issledovaniy* [Laboratory animals for scientific research]. 2022;4:31–37. (In Russian)]. DOI: 10.57034/2618723X-2022 04 04.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Щепеткова Кристина Михайловна*, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: tesh_07@inbox.ru

Kristina M. Shchepetkova*, Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: tesh_07@inbox.ru

Батоцыренова Екатерина Геннадьевна, к.б.н., доц., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова ФМБА России»;
e-mail: bkaterina2009@yandex.ru

Ekaterina G. Batotsyrenova, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health Care of Russia, Scientific and Clinical Center of Toxicology named after S.N. Golikov of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: bkaterina2009@yandex.ru

Шустов Евгений Борисович, д.м.н., проф., ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова ФМБА России», ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: shustov-msk@mail.ru

Evgeny B. Shustov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Toxicology named after S.N. Golikov of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: shustov-msk@mail.ru

Кашуро Вадим Анатольевич, д.м.н., доц., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена», ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;
e-mail: kashuro@yandex.ru

Vadim A. Kashuro, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health Care of Russia, Herzen Russian State Pedagogical University, Saint Petersburg State University;
e-mail: kashuro@yandex.ru

Шарабанов Андрей Вячеславович, ФГБУН
«Научный центр биомедицинских технологий
ФМБА России»;

e-mail: avsharabanov@gmail.com

Andrey V. Sharabanov, Scientific Center of
Biomedical Technologies of the Federal Medical
and Biological Agency of Russia;

e-mail: avsharabanov@gmail.com

Раменская Наталья Петровна, к.б.н., доц.,
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государст-
венный педиатрический медицинский универ-
ситет» Минздрава России;

e-mail: n_ramenskaia@mail.ru

Natalya P. Ramenskaya, Cand. Sci. (Biol.), Assoc.
Prof., Saint Petersburg State Pediatric Medical
University of the Ministry of Health Care of Russia;

e-mail: n_ramenskaia@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author