

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ НА ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНУЮ АКТИВНОСТЬ МЫШЕЙ В ТЕСТЕ “ЗАКАПЫВАНИЯ ШАРИКОВ”

И. А. Волчегорский, И. Ю. Мирошниченко, Л. М. Рассохина,
Р. М. Файзуллин, К. Е. Пряхина¹

Изучено влияние отечественных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипина, реамберина и мексидола) на обсессивно-компульсивную активность мышей в тесте “закапывания шариков”. Дополнительно проводилась оценка влияния изучаемых лекарственных средств (ЛС) на поведение животных в “открытом поле”. В качестве препарата сравнения использовали amitриптилин и α -липовую кислоту. Установлено, что однократное введение всех изученных ЛС в оптимальных дозах, соответствующем терапевтическому диапазону для человека, подавляет обсессивно-компульсивную активность мышей в тесте “закапывания шариков”. Amitриптилин и α -липовая кислота вызывают аналогичный эффект. Показано, что эмоксипин оказывает стимулирующее влияние на поведение мышей в “открытом поле” при введении в относительно низких дозах. Увеличение дозы эмоксипина приводит к снижению его стимулирующего действия и постепенному развитию седативного эффекта. Реамберин и мексидол, так же как α -липовая кислота и amitриптилин, оказывают седативное действие по критериям поведения мышей в “открытом поле”. Угнетающее влияние эмоксипина, реамберина, мексидола и α -липовой кислоты на обсессивно-компульсивную активность мышей прямо зависит от седативной активности этих ЛС.

Ключевые слова: производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты; обсессивно-компульсивные расстройства; тест “закапывания шариков”; седативное действие.

ВВЕДЕНИЕ

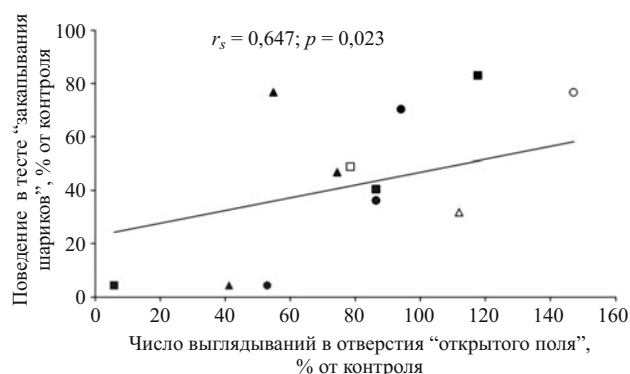
Состояния, связанные с навязчивыми мыслями, вызывающими тревогу (обсессиями), и стереотипными действиями, направленными на преодоление подобной тревоги (компульсиями), относятся к группе обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) [9]. Весьма часто ОКР сопутствует расстройствам депрессивного спектра и эффективно корректируется антидепрессантами, блокирующими обратный захват серотонина [11]. Это позволяет предположить наличие ОКР-корректирующей активности у 2,6-диалкил-3-оксипиридиновых производных, которые усиливают выброс серотонина и подавляют его захват синапсомозга крыс [7], а также оказывают выраженное антидепрессивное действие в эксперименте [4, 6] и клинике [2, 3]. Официально зарегистрированные и разрешенные для медицинского применения в России дериваты 3-оксипиридина (эмоксипин и мексидол) характеризуются идентичностью катиона (2-этил-6-метил-3-оксипиридин) и различаются по аниону, представленному Cl^- (для эмоксипина) и сукцинатом (для мексидола). Наличие янтарной кислоты в структуре мексидола определяет его превосходство над эмоксипином по выраженности антидепрессивного действия

при экспериментальном сахарном диабете [5]. Данное обстоятельство хорошо согласуется с высоким тимоаналептическим потенциалом другого производного янтарной кислоты — реамберина [4], анионный компонент которого представлен сукцинатом, формирующим соль с фармакофором не 3-оксипиридиновой природы (меглумином, N-(1-дезоксид-глюцитол-1-ил)-N-метиламмонием). Независимо от отсутствия сведений о влиянии реамберина на серотонинэргические процессы, выраженное антидепрессивное действие этого производного янтарной кислоты [4, 6] позволяет предположить, что данный препарат, наряду с 3-оксипиридиновыми дериватами (эмоксипином и мексидолом), может обладать ОКР-протекторной активностью. Представленная статья посвящена изучению ОКР-корректирующего действия эмоксипина, реамберина и мексидола в эксперименте на мышах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Организация работы соответствовала отечественным и международным этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных [8]. Исследование состояло из 2 отдельных серий экспериментов (основной и дополнительной) и было проведено в общей сложности на 280 половозрелых беспородных мышах обоего пола массой 18 – 25 г. Изучаемые лекарственные средства (ЛС) вводили однократно внутривенно за 30 мин (в первой серии) или за 25 мин

¹ ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, 454092, ул. Воровского, 64.



Зависимость угнетающего действия изученных ЛС на поведение "закапывания" от их влияния на число выглядываний в отверстия "открытого поля":

треугольником обозначены 1/2ЭСТД, кругом — ЭСТД, квадратом — 2ЭСТД;

прозрачная заливка — эмоксипин; черная заливка — реамберин; серая заливка с очерченными контурами — мексидол; серая заливка без очерченных контуров — α -липовая кислота.

(во второй серии) до оценки их действия. Каждое ЛС применяли в 3 дозах, экстраполированных из разовых дозировок терапевтического диапазона для человека с учётом различий в величинах относительной площади поверхности тела [1]. Минимальной дозой изучаемого диапазона являлась 1/2 от расчетного эквивалента средней терапевтической дозы (ЭСТД). В качестве максимальной дозы использовался удвоенный ЭСТД. Эмоксипин (2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорид, ФГУП "Московский эндокринный завод", Россия) использовали в дозах 12,5, 25 и 50 мг/кг. Изученные дозы 1,5 % раствора реамберина (N-(1-дезоксид-D-глюцитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукцинат, ООО "НТФФ "ПОЛИСАН", Санкт-Петербург) составили 25, 50 и 100 мл/кг. Мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат, ООО НПК "Фармасофт", Россия) применяли в дозах 25, 50 и 100 мг/кг. Дополнительно проводилось изучение психотропных эффектов α -липовой кислоты (α -ЛК), которая ранее использовалась в качестве препарата сравнения при экспериментальном изучении антидепрессивного действия производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты [4, 6]. Препарат α -ЛК (берлитион; Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ, Германия) применяли в дозах 50, 100 и 200 мг/кг (1/2 ЭСТД, ЭСТД и 2ЭСТД соответственно). В качестве антидепрессанта сравнения использовали amitriptilin (амитриптилин-АКОС; ОАО "Синтез", Курган) в дозе 5 мг/кг (ЭСТД). Все дозировки изучаемых ЛС вводили в конечном объеме 100 мл/кг (при необходимости препараты разводили в 0,9 % NaCl). Мыши контрольной группы получали изотонический раствор NaCl в том же объеме.

В первой (основной) серии экспериментов, проведенной на 140 животных, изучалось влияние исследуемых препаратов на поведение мышей в тесте "закапы-

вания шариков" (marble-burying test). Этот тест считается оптимальной моделью ОКР с высокой чувствительностью к действию серотонинергических антидепрессантов и относительно низкой чувствительностью к анксиолитикам [12, 13]. Данная модель ОКР основывается на предъявлении мышам множества блестящих шариков, расцениваемых животными как потенциально опасные объекты, восприятие которых является источником монотонно повторяющихся анксиогенных образов, гомологичных obsessions. В такой ситуации стереотипное (компульсивное) закапывание шариков (marble-burying) является естественной реакцией преодоления тревоги, вызываемой этими объектами. Для постановки теста "закапывания шариков" в представленной работе использовали изготовленные из поликарбоната открытые коробки (30 × 30 × 30 см) с дном, покрытым опилками (толщина слоя 5 см), на которых равномерно располагали 25 прозрачных стеклянных шариков (диаметром 1,5 см). Расстояния между шариками составляли 5 см. Такое же расстояние отделяло шарики крайних рядов от боковых стенок коробки. Мышей индивидуально помещали в один из углов коробки, ориентируя мордочку животного на центральную часть покрытого шариками пространства. Через 30 мин животных извлекали из коробки и подсчитывали количество шариков, покрытых опилками (т.е. закопанных) как минимум на 2/3 [13]. Данный показатель рассматривался как количественная мера ОКР-подобной активности. По завершении тестирования каждого животного коробку освобождали от содержимого, тщательно протирали влажной ветошью и покрывали дно слоем свежих опилок, на которых располагали новую порцию чистых шариков.

Во второй (дополнительной) серии экспериментов оценивали влияние изучаемых препаратов на поведение мышей в "открытом поле". Целесообразность постановки этой серии экспериментов связана с известной необходимостью контроля на изменения "общей активности", способной оказать влияние на показатели ОКР-подобного поведения в тесте "закапывания шариков" [12]. В дополнительной серии экспериментов проводили 5-минутную регистрацию показателей горизонтальной и вертикальной активности животных в "открытом поле" с одновременным подсчетом числа выглядываний через отверстия в стенках актографа. 25-минутный период между введением ЛС и помещением мышей в "открытое поле" при 5-минутной длительности наблюдения за животными в актографе позволили получить данные об изменениях поведенческой активности в сроки, соответствующие началу теста "закапывания шариков" в предыдущей серии экспериментов (30 мин после введения препаратов). Использованный во второй серии вариант актографа "открытое поле" представляет собой восьмиугольную арену, изготовленную в соответствии с оригинальным описанием Weischer [15]. Длина каждой из 8 сторон

арены равняется 14 см. Боковые стенки “поля”, высотой 16,5 см, имеют 16 отверстий диаметром 2,1 см (по 2 отверстия на каждой грани). Расстояние между центрами отверстий составляет 7 см. Центр каждого отверстия удален на 6,5 см от дна актографа. В центре актографа располагается полая четырехгранная колонна квадратного сечения, высотой 16,5 см и шириной 8 см. В середине каждой грани колонны находится отверстие того же диаметра и такого же удаления от дна актографа, как на его боковых стенках. Дно “открытого поля” разделено на 8 равных секторов, границы которых проходят от середины каждой боковой стенки до углов центральной колонны или до середины её боковых сторон. 5-минутное тестирование мышей в “открытом поле” начиналось с помещения животных в один из углов актографа. По завершении тестирования каждого животного “открытое поле” тщательно протирали влажной ветошью.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ SPSS-17.0. Данные обработаны методами описательной статистики и представлены в виде медианы (Me) и

диапазона между “нижним” (LQ, 25 перцентиль) и “верхним” (UQ, 75 перцентиль) квартилями. О достоверности межгрупповых различий судили по U-критерию Манна-Уитни. Изучение взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции по Спирмену (r_s). Проверка статистических гипотез выполнялась при критическом уровне значимости $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты первой серии экспериментов продемонстрировали выраженную ОКР-протекторную активность эмоксипина, реамберина и мексидола во всем диапазоне использованных доз (таблица). Это проявилось подавлением активности “закапывания шариков” на 17 – 68 % по сравнению с контролем. Ещё более выраженный эффект аналогичной направленности оказывала α -ЛК, уменьшавшая поведение “закапывания” на 96 % и превосходившая производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты по ОКР-защитной активности во всех дозах ($p = 0,039 < 0,001$). Введение амитриптилина в дозе 5 мг/кг снижало показатель “закапывания шариков” на 85 %. Стоит добавить, что

Влияние амитриптилина, эмоксипина, реамберина, мексидола и α -липовоей кислоты на активность мышей в тесте “закапывания шариков” и поведение в “открытом поле” [Me (LQ-UQ)]

| Группа, дозы ЛС | Тест “закапывания шариков” | “Открытое поле” | | | |
|-----------------------------------|----------------------------------|--|--|---|---------------------|
| | | Горизонтальная активность (смена секторов) | Ориентировочная активность (вертикальные стойки) | Исследовательская активность (выглядывания через отверстия) | |
| Контроль ($n = 10$) | 23,5 (22,0 – 24,3) | 88,0 (84,0 – 93,3) | 28,0 (25,5 – 30,3) | 25,0 (21,5 – 28,3) | |
| Амитриптилин (5 мг/кг, $n = 10$) | 3,5* (0 – 10,0) | 79,5 (71,3 – 92,0) | 11,0* (10,0 – 13,5) | 13,0* (8,8 – 18,3) | |
| Эмоксипин | 1/2 ЭСТД (12,5 мг/кг, $n = 10$) | 7,5* (1,8 – 16,3) | 113,5* (97,8 – 123,8) | 29,0 (26,3 – 30,3) | 28,5 (20,3 – 38,0) |
| | ЭСТД (25 мг/кг, $n = 10$) | 18,0* (13,0 – 19,3) | 84,0 (78,0 – 100,8) | 21,0* (19,0 – 24,0) | 37,5* (30,8 – 39,5) |
| | 2 ЭСТД (50 мг/кг, $n = 10$) | 11,5* (8,8 – 13,3) | 62,5* (57,3 – 73,3) | 20,0 (14,3 – 32,5) | 20,0 (14,8 – 25,3) |
| Реамберин | 1/2 ЭСТД (25 мл/кг, $n = 10$) | 18,0* (13,8 – 24,0) | 54,0* (48,5 – 63,3) | 12,0* (10,0 – 18,3) | 14,0* (11,5 – 20,3) |
| | ЭСТД (50 мл/кг, $n = 10$) | 16,5* (12,5 – 21,5) | 85,5 (78,3 – 99,5) | 27,0 (20,3 – 31,3) | 24,0 (20,3 – 29,8) |
| | 2 ЭСТД (100 мл/кг, $n = 10$) | 19,5* (15,8 – 23,0) | 83,0 (71,3 – 116,0) | 28,5 (21,3 – 34,5) | 30,0 (20,3 – 33,5) |
| Мексидол | 1/2 ЭСТД (25 мг/кг, $n = 10$) | 11,0* (9,0 – 12,5) | 78,5* (50,3 – 83,3) | 20,0* (14,8 – 25,0) | 19,0* (16,5 – 21,8) |
| | ЭСТД (50 мг/кг, $n = 10$) | 8,5* (6,5 – 11,0) | 73,0* (64,3 – 80,5) | 20,5* (16,5 – 25,0) | 22,0 (20,0 – 24,8) |
| | 2 ЭСТД (100 мг/кг, $n = 10$) | 9,5* (5,8 – 11,0) | 70,0* (57,8 – 83,0) | 27,0 (21,5 – 37,3) | 22,0 (17,0 – 29,5) |
| α -Липоевая кислота | 1/2 ЭСТД (50 мг/кг, $n = 10$) | 1,0* (0 – 2,0) | 55,5 (36,8 – 135,5) | 17,5 (10,8 – 28,5) | 10,5* (7,5 – 17,3) |
| | ЭСТД (100 мг/кг, $n = 10$) | 1,0* (0 – 5,0) | 54,5* (29,3 – 61,3) | 16,5* (12,3 – 28,3) | 13,5* (7,0 – 19,3) |
| | 2 ЭСТД (200 мг/кг, $n = 10$) | 1,0* (0 – 2,3) | 16,0* (13,5 – 20,3) | 4,5* (1,8 – 8,3) | 1,5* (0,8 – 5,3) |

Активность “закапывания шариков” оценивали через 30 мин после введения изучаемых ЛС; регистрацию поведения в “открытом поле” проводили через 25 мин после введения исследуемых ЛС.

Контрольным мышам вместо изучаемых лекарственных препаратов вводили эквивалентное количество 0,9 % раствора NaCl;

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем (по критерию Манна-Уитни).

препараты сравнения (амитриптилин и α -ЛК) в изученных дозах продемонстрировали вполне сопоставимый ОКР-защитный потенциал ($p = 0,163 - 0,394$). Амитриптилин в большинстве случаев превосходил производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты по ОКР-протекторному действию ($p = 0,048 < 0,001$). Исключение составили эмоксипин, вводимый в минимальной дозе (1/2 ЭСТД), и мексидол, используемый в максимальной дозировке (2ЭСТД). Однократное введение этих производных 3-оксипиридина в указанных дозах уменьшало “закапывание шариков” до уровня, статистически не отличимого от соответствующего эффекта амитриптилина ($p = 0,223$ для эмоксипина и $p = 0,062$ для мексидола).

Результаты второй (дополнительной) серии экспериментов продемонстрировали угнетающее влияние большинства изученных ЛС на поведение мышей в “открытом поле”. Это касается однократного введения мексидола и α -ЛК во всех изученных дозах, а также реамберина, применяемого в минимальной дозе. Данные препараты вызывали седативный эффект, проявившийся снижением горизонтальной (на 11 – 82 %) и вертикальной (на 27 – 84 %) активности, а также уменьшением числа выглядываний в отверстия “открытого поля” (на 24 – 94 %) (таблица). При этом амитриптилин, обладающий высоким гипно-седативным потенциалом [14], не влиял на горизонтальную активность, хотя и снижал вертикальную активность и число выглядываний на 61 и 48 % соответственно. Полученные данные свидетельствуют о том, что однократно вводимые в изученных дозах мексидол и α -ЛК по своей седативной активности превосходят амитриптилин. Наиболее выраженный седативный эффект оказала α -ЛК в максимальной дозе, которая значительно уменьшала показатели выглядывания через отверстия и вертикальной активности мышей даже в сравнении с соответствующими показателями животных, получавших амитриптилин ($p = 0,001$ для числа выглядываний и $p = 0,002$ для вертикальной активности). Не исключено, что резкое снижение поведенческой активности мышей после внутрибрюшинного введения 2ЭСТД α -ЛК может быть связано с её раздражающим действием, которое приводит к асептическому перитониту и сопутствующему развитию седативного эффекта в рамках феномена *sickness behaviour* (поведения болезни) [10].

Отдельного внимания заслуживают эффекты эмоксипина, который, в отличие от остальных изученных ЛС, оказывал стимулирующее влияние на поведение мышей в “открытом поле” при использовании относительно низких доз. Как видно (таблица), эмоксипин в минимальной дозе повышал двигательную активность мышей на 29 %, а в средней дозировке (ЭСТД) увеличивал число выглядываний через отверстия “открытого поля” на 50 % от контрольных значений. Одновременно эмоксипин в средней дозе снижал вертикаль-

ную активность мышей в “открытом поле” на 25 %. Введение эмоксипина в максимальной дозе привело к развитию седативного эффекта по критерию снижения горизонтальной активности мышей на 29 %. Полученные данные позволяют считать, что увеличение дозы эмоксипина приводит к снижению его стимулирующих эффектов и постепенному развитию седативного действия.

Сравнительный анализ влияния производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на поведение мышей в “открытом поле” свидетельствует о существенной зависимости эффектов изученных ЛС от их строения. Данная зависимость ярко проявляется в диапазоне относительно низких доз (1/2 ЭСТД и ЭСТД) и нивелируется при использовании максимальной дозы. Прежде всего, это касается выраженного седативного эффекта изолированного производного янтарной кислоты (реамберина), однократно вводимого в минимальной дозе, и умеренного стимулирующего действия изолированного производного 3-оксипиридина (эмоксипина) при аналогичном режиме дозирования. Одновременное наличие 3-оксипиридинового катиона и сукцинатного аниона в структуре мексидола связано с компенсацией стимулирующего эффекта 3-оксипиридинового компонента и явным преобладанием седативного эффекта янтарной кислоты. По-видимому, именно янтарная кислота вносит основной вклад в реализацию седативного действия изученных сукцинатсодержащих ЛС (реамберина и мексидола).

Стандартизация полученных данных по медианам соответствующих контролей и последующий корреляционный анализ продемонстрировали, что ОКР-протекторное действие изученных препаратов в тесте “закапывания шариков” прямо зависит от их способности уменьшать число заглядываний в отверстия “открытого поля” (рисунок). Следует подчеркнуть, что снижение количества заглядываний в отверстия является наиболее чувствительным критерием седативного эффекта при использовании примененного варианта “открытого поля” [15]. Это свидетельствует о вероятном вкладе седативной активности изученных ЛС в реализацию их ОКР-защитного действия. Средняя выраженность установленной корреляционной зависимости ($r_s = 0,647$; $p = 0,023$) не позволяет рассматривать седативное действие исследованных препаратов в качестве единственного механизма их ОКР-защитного эффекта. Не исключено, что в основе ОКР-протекторного действия эмоксипина и мексидола (таблица) лежит известная способность 2,6-диалкил-3-оксипиридиновых дериватов усиливать синаптическое высвобождение серотонина на церебральном уровне и угнетать обратный нейрональный захват этого индолалкиламина [7]. Подобный механизм, реализующийся через рецепторы 5-НТ_{1А} подтипа, составляет основу ОКР-протекторной активности антидепрессанта из группы СИОЗС (флувоксамина) и серотонинэргического анксиолитика буспирона [12].

ВЫВОДЫ

1. Однократное введение производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипина, реамберина и мексидола) мышам в дозах, соответствующих терапевтическому диапазону для человека, подавляет обсессивно-компульсивную активность мышей в тесте “закапывания шариков”. Аналогичное действие оказывают амитриптилин и α -липовая кислота.

2. Эмоксипин оказывает стимулирующее влияние на поведение мышей в “открытом поле” при введении в относительно низких дозах. Увеличение дозы эмоксипина приводит к снижению его стимулирующего действия и постепенному развитию седативного эффекта.

3. Реамберин и мексидол, так же как препараты сравнения (α -липовая кислота и амитриптилин), оказывают седативное действие по критериям поведения мышей в “открытом поле”.

4. Угнетающее влияние эмоксипина, реамберина, мексидола и α -липовой кислоты на обсессивно-компульсивную активность мышей прямо зависит от седативной активности этих лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. А. Волчегорский, И. И. Долгушин, О. Л. Колесников, В. Э. Цейликман, *Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма*, Изда-

тельство Челябинского государственного педагогического университета, Челябинск (2000).

- И. А. Волчегорский, Н. В. Местер, *Клин. мед.*, № 2, 40 – 45 (2007).
- И. А. Волчегорский, Е. В. Правдин, Т. В. Узлова, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **75**(11), 22 – 27 (2012).
- И. А. Волчегорский, И. Ю. Мирошниченко, Л. М. Рассохина, Р. М. Файзуллин, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **76**(7), 6 – 10 (2013).
- И. А. Волчегорский, И. Ю. Мирошниченко, Л. М. Рассохина и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **77**(4), 14 – 20 (2014).
- И. А. Волчегорский, И. Ю. Мирошниченко, Л. М. Рассохина и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **77**(5), 6 – 9 (2014).
- Е. С. Ковалева, Л. Л. Прилипко, К. О. Муранов и др., *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **96**(10), 55 – 57 (1983).
- Р. А. Копаладзе, *Успехи физиол. наук*, **29**(4), 74 – 92 (1998).
- С. Н. Мосолов, Ю. А. Александровский, А. А. Бухановский и др., *Совр. терапия психич. расстройств*, № 1, 49 – 58 (2006).
- R. Dantzer, R.-M. Bluthé, S. Laye, J.-L. Bret-Dibat, et al., *Annals New York Academy of Sci.*, **840**, 586 – 591 (1998).
- N. A. Fineberg, S. R. Chamberlain, E. Hollander, et al., *Br. J. Pharm.*, **164**, 1044 – 1061 (2011).
- Y. Ichimaru, T. Egawa, A. Sawa, *Jpn. J. Pharmacol.*, **68**, 65 – 70 (1995).
- M. J. Millan, F. Lejeune, A. Gobert, et al., *J. pharmacol. Ther.*, **295**(3), 1206 – 1222 (2000).
- E. J. Nestler, S. E. Hyman, R. S. Malenka, *Molecular neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience*, McGraw-Hill, USA (2001).
- M. L. Weischer, *Psychopharmacology*, **50**, 275 – 279 (1976).

Поступила 23.09.14

THE EFFECT OF 3-OXYPYRIDINE AND SUCCINIC ACID DERIVATIVES ON OBSESSIVE-COMPULSIVE ACTIVITY OF MICE IN MARBLE-BURYING TEST

I. A. Volchegorskii, I. Yu. Miroshnichenko, L. M. Rassokhina, R. M. Faizullin, and K. E. Pryakhina

Pharmacology Department, South-Ural State Medical University, ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092 Russia

The effect of domestic derivatives of 3-oxypyridine and succinic acid (emoxipine, reamberin, and mexidol) on obsessive-compulsive behavior of mice was studied in the marble-burying test. Additionally the effect of these drugs on the behavior of animals was assessed in the open field test. Amitriptylin and alpha-lipoic acid were used as reference drugs. It was established that single administration of the investigated drugs in optimal doses, corresponding to therapeutic range in humans, inhibits obsessive-compulsive behavior of mice in the marble-burying test. Amitriptylin and alpha-lipoic acid produced similar effects. It is established that emoxipine stimulates the behavior of mice in the open field after single administration. An increase in the emoxipine dose led to decrease of stimulation and gradual development of sedative effect. Reamberin and mexidol, as well as alpha-lipoic acid and amitriptyline, caused sedation in mice tested in the open field. Inhibiting effect of emoxipine, reamberin, mexidol and alpha-lipoic acid on the obsessive-compulsive behavior in mice directly depended on sedative action of these drugs.

Keywords: 3-oxypyridine and succinic acid derivatives; obsessive-compulsive behavior; marble-burying test; sedative action