

DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-3-7-9

ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА УРОВЕНЬ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНЫЕ СОСТОЯНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

И. А. Трегубова¹, В. А. Косолапов¹, А. А. Спасов¹, В. А. Анисимова²

Представлены данные о влиянии антиоксидантных средств (эноксифол 10 мг/кг, мексидол 100 мг/кг внутривенно однократно) на уровень тревоги и депрессивно-подобного состояния в тестах «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Подвешивание за хвост» у крыс и мышей. Установлена анксиолитическая активность соединения эноксифол и препарата сравнения мексидол, увеличивающих в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» у крыс общее время, проведенное в центральном отсеке, в 5 и 3 раза, соответственно, и время, проведенное в одном боковом рукаве, в 15 и 4,5 раза, по сравнению с контрольными значениями ($p \leq 0,05$). В тесте «Подвешивание за хвост» изученные соединения увеличивали время иммобилизации мышей на 215 и 115 %, соответственно ($p \leq 0,05$). Антидепрессивная активность в использованных тестах у изученных соединений не выявлена.

Ключевые слова: тревога; депрессивно-подобное состояние; «Приподнятый крестообразный лабиринт»; тест «Подвешивание за хвост»; антиоксиданты; мыши; крысы.

ВВЕДЕНИЕ

Количество лиц, страдающих от депрессий и тревожных состояний, неуклонно растет. Данная аффективная патология оказывает негативное влияние на работоспособность, социальную активность и качество жизни. Для коррекции подобных состояний применяют различные лекарственные препараты, обладающие антианксиогенным и антидепрессивным свойствами. К ним относят седативные и снотворные средства, анксиолитики, антидепрессанты [14], антиоксиданты [6], нейропептиды, нейрореплетики [11], симпатомиметики, противосудорожные препараты и др. Однако поиск лекарственных средств, обладающих возможностью эффективно влиять на реактивные состояния психосоматической природы, продолжает оставаться актуальной задачей современной экспериментальной медицины.

Целью работы было изучение влияния нового антиоксидантного соединения эноксифол в сравнении с эталонным антиоксидантным средством мексидол на уровень тревоги и депрессивные состояния в эксперименте.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для изучения влияния антиоксидантных веществ на аффективные расстройства были использованы 2 соединения: новое вещество эноксифол (дигидробромид 2-(3,4-дигидроксибензил)-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-*a*]бензимидазола, синтезирован в НИИ ФОХ ЮФУ, Ростов-на-Дону, чистота более 95 %) с установленной антирадикальной активностью [4, 8] и апробированное в клинической практике антиоксидантное средство мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат, ООО

«НПК «Фармасофт»), обладающее широким спектром фармакологических эффектов [1]. Эноксифол [9] в дозе 10 мг/кг и мексидол [5] в дозе 100 мг/кг вводили крысам или мышам за 1 ч до тестирования внутривенно однократно с помощью зонда [1, 9].

Эксперименты были выполнены на 24 белых аутбредных крысах-самцах массой 280–350 г и 33 белых аутбредных мышках массой 28–33 г, полученных из питомника ООО «НИЦБМТ» (Москва), содержащихся на стандартном корме вивария. Животные были разделены на 3 группы: 1-я группа — контроль, животные, которым вводили физиологический раствор; 2-я группа — животные, получавшие эноксифол; 3-я группа — животные, получавшие мексидол. Крыс и мышей содержали в условиях вивария (температура 22–24 °С, относительная влажность воздуха 40–50 %) с естественным световым режимом на стандартном корме (ГОСТ Р 50258-92), соблюдая правила лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 3 51000-3-96 и 1000.4-96), а также правила и Международные рекомендации Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемые при экспериментальных исследованиях (1997).

Тест «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) считают базисной методикой, чувствительной к поведенческим манипуляциям, усиливающим стресс животных и традиционно применяемой для изучения анксиолитических и анксиогенных свойств веществ [7]. В основе методики лежит характерное для грызунов свойство тигмотаксис — стремление находиться в «укрытии» вблизи вертикальных поверхностей, какими являются бортики закрытых рукавов лабиринта [2, 10]. Поведение животных исследовали в установке, состоящей из 2 закрытых рукавов длиной 50 см, шириной 14 см и высотой стенок 30 см, и 2 открытых рукавов с аналогичными параметрами длины и ширины и высотой бортика 1 см, расположенных перпендикулярно относительно друг друга. Ла-

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, 400131, Волгоград, Пл. Павших борцов, 1.

² Южный федеральный университет, НИИ физической и органической химии, Россия, 344090, Ростов-на-Дону, пр. Стачки 194/2.

биринг устанавливали на высоту 70 см от пола. Освещение осуществляли 2 светильниками, расположенными напротив открытых рукавов на высоте 100 см от пола. Животное помещали на центральную площадку и позволяли обследовать лабиринт в течение 5 мин. В тесте регистрировали такие показатели, как время выхода из освещенного центра (латентное время, с), характеризующее реактивность (т.е. время принятия первоначального решения, которое можно интерпретировать как показатель заторможенности); общее время, проведенное в центральном отсеке (с), отражающее седацию; общее время, проведенное в боковых отсеках (с), и время, проведенное в одном боковом рукаве (с) — этот показатель указывает на уровень тревожности; число посещений боковых отсеков во время 1-го и 2-го циклов, т.е. заходов во все отсеки; а также времени, которое необходимо было животным, чтобы сделать 12 циклов в боковых отсеках, как интегральный показатель анксиолитического действия.

В тесте “Подвешивание за хвост” [12] фиксировали общее (суммарное) время иммобильности мышей при подвешивании за хвост в течение 6 мин. Данный тест позволяет оценивать потенциальную антидепрессивную и анксиолитическую активность изучаемых соединений. Методика основана на способности грызунов при их подвешивании за хвост демонстрировать определенный период иммобильности, длительность которого является показателем развития депрессивно-подобного состояния [3]. Сокращение иммобильности ассоциировано с антидепрессивным действием. Существует мнение о том, что данный тест является более чувствительным, чем тест Порсолта [12].

Эксперименты выполняли в интервале 14.00 – 18.00 ч по местному времени в зимний период года.

Статистическую обработку результатов проводили в программе Statistika 6.0. (StatSoft, США) с использованием непараметрического метода сравнения независимых групп по критерию Манна — Уитни. Данные представлены как ($Me \pm k$) для теста ПКЛ и ($M \pm m$) для теста “Подвешивание за хвост”.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных экспериментов установлено (табл. 1), что антиоксиданты практически не влияли на латентное время пребывания крыс в центральном отсеке. Увеличение времени, которое животные провели в центральном отсеке в начале исследований, наблюдали только в группе с эноксифолом. При регистрации общего

времени, проведенного в центральном отсеке, установлено, что крысы контрольной группы не возвращались в центр лабиринта. В то же время животные, которые получали антиоксиданты, повторно посещали центральный отсек.

Независимое поведение на центральной площадке лабиринта, по данным литературы, носит важный интегральный характер и “имеет отношение к поведению при оценке риска и/или процессов принятия решения” [15]. Несмотря на открытость (аверсивность) центральной платформы, крысы, получавшие антиоксиданты, возвращались в центр, т.е. “принимали решение” обследовать “некомфортное” для себя пространство.

Общее время нахождения в боковых отсеках практически не отличалось в контрольной группе и группах животных, которые получали антиоксидантные соединения. При регистрации такого показателя как время, проведенное крысами в одном боковом отсеке, установлено, что группа крыс, которым вводили эноксифол, практически весь период времени после выхода из центра не покидала одного закрытого отсека лабиринта, зафиксированный показатель в 15 раз выше, по сравнению с контрольными животными. В то же время крысы, которые получали мексидол, были активнее и находились дольше в одном закрытом отсеке в 4,45 раза, по сравнению с контрольными животными, оставшееся время они обследовали лабиринт.

Чаще всего обследование лабиринта связывают с уровнем общей двигательной активности животных, длительность пребывания в открытых рукавах приравнивают к традиционным показателям тревоги, а нахождение в “закрытых” рукавах лабиринта относят к независимому фактору “принятия решения” [10, 15].

На фоне эноксифола двигательная активность животных в лабиринте практически не регистрировалась, другие изменения поведенческой активности относились к факторам “риска и принятия решений”. У мексидола выявлен типичный противотревожный эффект, крысы активнее исследовали лабиринт и выходили в открытые отсеки. В то же время общая двигательная активность животных была значительно ниже, чем в контроле, что подтверждает анксиолитический компонент действия препарата сравнения.

Необходимо отметить, что 12 циклов, предложенных методикой, не совершило ни одно животное, участвующее в эксперименте. Незначительная активность у отдельных животных наблюдалась только в группе контро-

Таблица 1. Влияние антиоксидантных соединений на уровень тревоги и поведение крыс в тесте ПКЛ ($Me \pm k$)

Препарат	Время выхода из центра (латентное время), с	Общее время, проведенное в		Время, проведенное в одном боковом рукаве, с	Число посещений боковых отсеков во время		Общее время, проведенное в боковых отсеках за 12 циклов, с
		центральном отсеке, с	боковых отсеках, с		1-го цикла	2-го цикла	
Контроль	1,00 ± 4,00	1,0 ± 1,00	275,00 ± 0,00	20,00 ± 7,72	2,83 ± 1,50	0	0
Эноксифол	2,50 ± 1,00	5,00 ± 1,00*	293,00 ± 279,86	297,00 ± 245,92***	2,83 ± 1,00	0	0
Мексидол	1,00 ± 1,00	3,00 ± 1,00	295,00 ± 285,59	89,00 ± 16,01*	0	0	0

* Статистически значимо по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$).

** Статистически значимо по сравнению с животными группы мексидол ($p \leq 0,05$).

Таблица 2. Влияние антиоксидантных соединений на суммарное (общее) время неподвижности мышей в тесте “подвешивание за хвост” ($M \pm m$)

Группа ($n = 11$)	Время неподвижности, с
Контроль	69,35 ± 16,31
Эноксифол	149,33 ± 20,40*.*.*
Мексидол	107,40 ± 44,05*

* Статистически значимо по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$);

** статистически значимо по сравнению с животными группы мексидол ($p \leq 0,05$).

ля и эноксифола, они обследовали полный цикл в лабиринте хотя бы один раз. Можно предположить, что сказало общее сезонное снижение активности животных, естественное для зимнего времени года.

В ходе проведения теста “Подвешивание за хвост” было зарегистрировано статистически достоверное изменение времени иммобильности мышей, получавших антиоксиданты (табл. 2). Так, совокупное время неподвижности увеличивалось в группах животных, которые получали антиоксидантные соединения. В группе мышей, которым вводили эноксифол, время неподвижности увеличивалось в среднем на 215 %, по сравнению с группой контроля. В группе животных, получавших мексидол, общее время замирания было выше на 115 %, по сравнению с контрольными мышами, и меньше на 28,1 %, по сравнению с группой животных, которым вводили эноксифол. Можно предположить, что увеличение времени иммобильности скорее связано не с наличием у антиоксидантов депрессивной активности, а с проявлением анксиолитического действия изучаемых соединений, которое было выявлено в тесте ПКЛ.

ВЫВОДЫ

1. Установлена анксиолитическая активность соединения эноксифол (10 мг/кг внутривенно однократно) и препарата сравнения мексидола (100 мг/кг внутривенно однократно), увеличивающих в тесте ПКЛ у крыс общее время, проведенное в центральном отсеке, в 5 и 3 раза, соответственно, и время, проведенное в одном боковом рукаве, в 15 и 4,45 раз, по сравнению с контрольными значениями ($p \leq 0,05$).

2. В тесте “Подвешивание за хвост” изученные соединения эноксифол и мексидол увеличивали время иммобилизации мышей на 215 и 115 %, соответственно ($p \leq 0,05$), что свидетельствует об их анксиолитической активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. К. М. Дюмаев, Т. А. Воронина, Л. Д. Смирнов, *Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии ЦНС*, Институт биомедицинской химии РАН, Москва (1995).
2. А. В. Калугин, П. Туохимаа, *Психофармакол. и биол. наркол.*, **4**(2–3), 645–651 (2004).
3. В. Л. Козловский, И. В. Прахье, *Психофармакол. и биол. наркол.*, **5**(1), 832–835 (2005).
4. В. А. Косолапов, А. А. Спасов, В. А. Анисимова, *Биомед. химия*, **51**(3), 287–294 (2005).
5. О. Ю. Кравцова, Т. А. Воронина, А. К. Сариев, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **67**(6), 8–11 (2004).
6. В. Г. Подсваткин, С. В. Кирюхина, Д. С. Блинов и др., *Ж. неврол. и псих. им. С. С. Корсакова*, **4**, 72–74 (2009); doi: 10.12737/6444.
7. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Часть первая, А. Н. Миронов (ред.), Москва (2012).
8. А. А. Спасов, В. А. Анисимова, В. А. Косолапов и др., Патент РФ 2462245 (2011), *Бюл. изобрет.* № 27, 2011128943(042784) (2012).
9. А. А. Спасов, Л. А. Смирнова, И. Н. Иежица и др., *Вопросы мед. химии*, **48**(3), 252–258 (2002).
10. M. M. Andrade, M. F. Tome, E. S. Santiago, et al., *Physiol. Behav.*, **78**, 125–133 (2003); doi: 10.1016/s0031-9384(02)00941-1.
11. A. J. Greenshaw, T. Van Nguyen, D. J. Sanger, in: *Analysis of Psychiatric Drugs. Neuromethods*, Boulton A. A., Baker G. B., Coutts R. T. (eds.), 10, Humana Press, Clifton, New Jersey (1988), pp. 379–427.
12. S. Hogg, A. D. Mills, S. E. File, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **54**(1), 21–30 (1996); doi: 10.1016 / 0091-3057(95)02113-2.
13. K. Palmsten, S. Hernández-Díaz, K. F. Huybrechts, et al., *BMJ*, **347**, f4877 (2013); doi: 10.1136/bmj.f4877.
14. D. Purper-Quakil, P. Fournieret, M. Wohl, et al., *Encephale*, **31**(3), 337–348 (2005); doi: 10.1016/s0013-7006(05) 82399-1.
15. E. Senses, A. Apan, E. A. Köse, et al., *Middle East J. Anesthesiol.*, **2**(1), 35–40 (2013).

Поступила 26.02.20

EXPERIMENTAL STUDY OF THE INFLUENCE OF ANTIOXIDANT COMPOUNDS ON THE ANXIETY AND DEPRESSION LEVEL

I. A. Tregubova¹, V. A. Kosolapov¹, A. A. Spasov¹, and V. A. Anisimova²

¹ Volgograd State Medical University, pl. Pavshikh Bortsov 1, Volgograd, 400131 Russia

² Research Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University, ul. Stachki 194/2, Rostov-on-Don, 344006 Russia

Comparative data on the effect of antioxidant compounds (enoxifol 10 mg/kg and mexidol 100 mg/kg, single i.g. dose) action on the anxiety and depression-like behavior in mice and rats using elevated cross maze and tail hanging tests are presented. The anxiolytic activity of both enoxifol and mexidol (reference drug) was established, which improved the elevated cross maze test results in rats by increasing the total time spent in the central compartment 5 and 3 times, respectively, and the time spent in one side sleeve 15 and 4.5 times in comparison to control values ($p \leq 0.05$). In the tail-hanging test, both drugs enoxifol and mexidol increased the immobilization time of mice by 215 and 115%, respectively ($p \leq 0.05$). At the same time, no significant antidepressant activity of investigated compounds was identified in the tests.

Keywords: anxiety; depression-like state; elevated plus maze test; tail hanging test; antioxidants; mice; rats.