

## АНКСИОЛИТИЧЕСКОЕ И АНТИДЕПРЕССИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ АЛЛОКСАНОВОГО ДИАБЕТА У КРЫС

И. А. Волчегорский, И. Ю. Мирошниченко, Л. М. Рассохина, Р. М. Файзуллин, М. П. Малкин, К. Е. Пряхина, А. В. Калугина<sup>1</sup>

Изучено влияние препаратов производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипин, реамберин и мексидол) на проявления тревоги (по критериям поведения в приподнятом крестообразном лабиринте) и депрессии (по критерию иммобильности в тесте Порсолта) в остром периоде аллоксанового диабета (через 96 ч после введения аллоксана) у крыс. Эффективность применения эмоксипина, реамберина и мексидола была сопоставлена с действием  $\alpha$ -липовоей кислоты ( $\alpha$ -ЛК), считающейся эталонным средством лечения диабетических нейропатий. Установлено, что производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты при однократном введении в дозах, эквивалентных терапевтическим для человека, корректируют тревожно-депрессивные расстройства острого периода аллоксанового диабета, не уступая по выраженности анксиолитического и антидепрессивного действия  $\alpha$ -ЛК. Коррекция аффективных нарушений под действием эмоксипина, реамберина и мексидола не зависит от их влияния на гипергликемию в остром периоде аллоксанового диабета. Наиболее выраженный анксиолитический эффект оказывает эмоксипин, а наиболее выраженное антидепрессивное действие – мексидол.

**Ключевые слова:** производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты; аллоксановый диабет; тревожно-депрессивные расстройства; крысы.

### ВВЕДЕНИЕ

Стереотипные нарушения эмоциональной сферы (тревога, депрессия), часто встречающиеся при различных соматических и неврологических заболеваниях, отягощают их протекание и снижают качество жизни пациентов [10]. Данная закономерность ярко проявляется при сахарном диабете (СД), развитие которого сопровождается неуклонным прогрессированием аффективных нарушений на фоне постепенного формирования диабетической энцефалопатии [3, 5]. Двухнедельное курсовое введение препаратов производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипин, реамберин и мексидол) приводит к выраженному церебропротекторному эффекту при экспериментальном СД [6] и значительно уменьшению тяжести тревожно-депрессивной симптоматики у больных СД в клинике [2]. Даже однократное введение эмоксипина, реамберина и мексидола корректирует нарушения клеточного состава кортикальных структур головного мозга крыс и нормализует их поведение в “открытом поле” на ранних сроках аллоксанового диабета [4]. Возможно, эти эффекты связаны с транквилизирующим и тимоаналептическим действием производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты. Представленная статья посвящена сравнительному анализу анксиолитической

и антидепрессивной активности эмоксипина, реамберина и мексидола при однократном введении в остром периоде аллоксанового диабета у крыс.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на 333 половозрелых нелинейных крысах обоего пола, массой 180 – 220 г, полученных из вивария Южно-Уральского государственного медицинского университета. Организация работы соответствовала международным этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных [9]. СД моделировали путем однократного внутривенного введения аллоксана моногидрата (“ДИАЭМ”, Россия) в дозе 163 мг/кг. Крысы контрольной группы получали эквивалентное количество 0,9% раствора NaCl.

Через 72 ч после инъекции аллоксана, крысы равномерно распределяли на подгруппы экспериментальной терапии и контроля. Изученные лекарственные средства (ЛС) вводили внутривенно, однократно. Каждое ЛС применяли в 3-х дозах, экстраполированных из разовых доз терапевтического диапазона для человека с учётом различий в величинах относительной площади поверхности тела [1]. Во всех случаях минимальной дозой изучаемого диапазона являлась 1/2 от расчетного эквивалента средней терапевтической дозы (ЭСТД). В качестве максимальной дозы использовали удвоенный ЭСТД. Эмоксипин (2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорид, ФГУП “Московский эндокринный завод”) использовали в дозах 6,25; 12,5 и 25 мг/кг. Мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина

<sup>1</sup> Кафедра фармакологии (зав. – проф. И. А. Волчегорский) ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64.

сукцинат, ООО НПК “Фармасофт”, Москва) применяли в дозах 12,5; 25 и 50 мг/кг. Исследованные дозы 1,5% раствора реамберина {N-(1-дезоксид-D-глюцитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукцинат, ООО НТФФ “ПОЛИСАН”, Санкт-Петербург} составили 12,5; 25 и 50 мл/кг. Дополнительно проводили изучение транквилизирующей и антидепрессивной активности  $\alpha$ -липоевой кислоты ( $\alpha$ -ЛК), которую ранее использовали в качестве препарата сравнения при изучении церебропротекторного действия производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты и их влияния на расстройство мотивированного поведения животных при аллоксановом диабете [4, 6]. Препарат  $\alpha$ -ЛК (берлитион; Берлин-Хеми /Менарини Фарма ГмбХ, Германия) применяли в дозах 25, 50 и 100 мг/кг (1/2 ЭСТД,

ЭСТД и 2 ЭСТД, соответственно). Животные контрольных подгрупп получали соответствующие объемы 0,9% раствора NaCl.

Через 24 ч после введения препаратов оценивали их влияние на аффективный статус и гликемию животных с аллоксановым диабетом. Об анксиолитическом действии судили по изменениям поведения крыс в “приподнятом крестообразном лабиринте” (ПКЛ). Использованный в работе вариант ПКЛ был изготовлен в соответствии с описанием [12] и представлял две соединенные под прямым углом полосы из нержавеющей стали, формирующие четыре “рукава” ПКЛ размером 60 × 12 см каждый и центральную площадку размером 12 × 12 см. Два противоположных “рукава” ПКЛ имели боковые стенки высотой 50 см и рассмат-

Таблица 1. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на число проникновений в отделы “приподнятого крестообразного лабиринта” в остром периоде аллоксанового диабета у крыс [Me (LQ-UQ)]

| Группа                                      | Проникновения в закрытые рукава |                         | Проникновения в открытые рукава |                         | Выходы на центральную площадку |                       | Общая двигательная активность |
|---|---------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|--------------------------------|-----------------------|-------------------------------|
|   | абс.                            | %                       | абс.                            | %                       | абс.                           | %                     |                               |
| Интактный контроль (n = 11)                 | 8,0<br>(6,0 – 9,0)              | 40,0<br>(35,3 – 50,0)   | 2,0<br>(1,0 – 3,0)              | 10,0<br>(6,3 – 16,7)    | 9,0<br>(5,0 – 10,0)            | 45,5<br>(43,8 – 48,0) | 18,0<br>(11,0 – 22,0)         |
| Аллоксановый диабет-контроль (n = 12)       | 5,0*<br>(2,5 – 7,0)             | 58,2*<br>(42,4 – 69,2)  | 0*<br>(0 – 1,8)                 | 0<br>(0 – 11,6)         | 2,5*<br>(1,0 – 6,0)            | 41,8<br>(16,7 – 49,3) | 8,5*<br>(4,3 – 13,0)          |
| <b>Эмоксипин</b>                            |                                 |                         |                                 |                         |                                |                       |                               |
| 1/2 ЭСТД (6,25 мг/кг; n = 10)               | 4,5*<br>(3,5 – 7,0)             | 48,3<br>(41,9 – 50,0)   | 1,0<br>(0,8 – 1,3)              | 7,7<br>(4,7 – 17,0)     | 5,0*<br>(3,3 – 6,3)            | 45,5<br>(39,6 – 50,0) | 11,5*<br>(7,0 – 14,3)         |
| ЭСТД (12,5 мг/кг; n = 10)                   | 6,5<br>(4,0 – 7,0)              | 39,6**<br>(36,8 – 47,5) | 2,0**<br>(0,8 – 2,3)            | 11,4<br>(7,1 – 16,8)    | 6,5**<br>(4,8 – 9,3)           | 48,7<br>(44,3 – 50,6) | 15,5**<br>(9,8 – 19,0)        |
| 2 ЭСТД (25 мг/кг; n = 10)                   | 6,0<br>(5,0 – 8,3)              | 39,1**<br>(36,9 – 44,0) | 3,0**<br>(1,8 – 4,0)            | 15,0**<br>(9,8 – 22,5)  | 7,0**<br>(6,5 – 9,3)           | 46,1<br>(40,4 – 48,4) | 17,5**<br>(14,0 – 21,0)       |
| <b>Реамберин</b>                            |                                 |                         |                                 |                         |                                |                       |                               |
| 1/2 ЭСТД (12,5 мл/кг; n = 10)               | 5,5*<br>(3,8 – 6,5)             | 43,1**<br>(32,7 – 50,0) | 2,0**<br>(1,0 – 2,5)            | 14,6**<br>(9,6 – 22,2)  | 5,0<br>(4,0 – 7,3)             | 42,0<br>(39,7 – 46,6) | 11,5<br>(9,8 – 18,0)          |
| ЭСТД (25 мл/кг; n = 10)                     | 6,5<br>(5,8 – 7,3)              | 42,9<br>(41,2 – 46,3)   | 2,0**<br>(2,0 – 2,0)            | 12,5**<br>(11,0 – 16,5) | 6,0**<br>(4,8 – 8,0)           | 43,7<br>(39,6 – 47,1) | 14,5**<br>(12,3 – 17,3)       |
| 2 ЭСТД (50 мл/кг; n = 10)                   | 5,5<br>(4,8 – 7,0)              | 41,9**<br>(37,8 – 51,0) | 2,0<br>(0 – 2,0)                | 12,7<br>(0 – 15,4)      | 6,0**<br>(5,8 – 7,5)           | 48,1<br>(44,2 – 50,0) | 13,0**<br>(12,8 – 15,0)       |
| <b>Мексидол</b>                             |                                 |                         |                                 |                         |                                |                       |                               |
| 1/2 ЭСТД (12,5 мг/кг; n = 10)               | 6,0<br>(3,8 – 8,0)              | 42,7**<br>(38,8 – 50,0) | 1,5**<br>(1,0 – 2,3)            | 10,4**<br>(6,3 – 20,0)  | 6,5**<br>(4,0 – 7,3)           | 43,8<br>(41,3 – 47,8) | 14,0**<br>(9,8 – 16,3)        |
| ЭСТД (25 мг/кг; n = 10)                     | 5,0*<br>(3,8 – 6,0)             | 41,4**<br>(36,2 – 51,8) | 1,5**<br>(0,8 – 3,0)            | 16,2**<br>(7,5 – 19,6)  | 4,5*<br>(3,0 – 7,0)            | 42,9<br>(38,3 – 45,8) | 10,5*<br>(7,0 – 15,3)         |
| 2 ЭСТД (50 мг/кг; n = 10)                   | 5,0*<br>(3,8 – 5,0)             | 39,3**<br>(29,7 – 55,6) | 1,5<br>(0 – 4,0)                | 18,9<br>(0 – 25,0)      | 4,5*<br>(3,8 – 7,0)            | 43,8<br>(42,0 – 44,4) | 10,5*<br>(8,5 – 16,0)         |
| <b><math>\alpha</math>-Липоевая кислота</b> |                                 |                         |                                 |                         |                                |                       |                               |
| 1/2 ЭСТД (25 мг/кг; n = 10)                 | 6,0<br>(5,0 – 8,0)              | 45,8<br>(42,1 – 55,8)   | 1,5<br>(0,8 – 2,3)              | 10,7<br>(3,3 – 18,3)    | 5,5**<br>(3,8 – 7,5)           | 43,3<br>(35,0 – 46,7) | 14,0**<br>(8,5 – 17,8)        |
| ЭСТД (50 мг/кг; n = 10)                     | 7,0<br>(3,5 – 8,3)              | 41,0**<br>(33,3 – 45,3) | 2,0**<br>(1,0 – 3,0)            | 16,2**<br>(6,3 – 17,8)  | 7,0**<br>(4,0 – 8,3)           | 44,9<br>(41,9 – 50,0) | 16,0**<br>(8,8 – 19,8)        |
| 2 ЭСТД (100 мг/кг; n = 10)                  | 8,0**<br>(5,8 – 10,0)           | 42,3**<br>(39,5 – 46,6) | 2,5**<br>(0,8 – 3,0)            | 12,5<br>(6,8 – 15,1)    | 8,5**<br>(5,8 – 10,0)          | 44,5<br>(42,4 – 47,7) | 19,0**<br>(13,0 – 23,0)       |

**Примечание:**

1) представлены результаты регистрации поведения крыс в “приподнятом крестообразном лабиринте” на протяжении 5-минутного наблюдения за животными; проникновения животных в различные отделы “приподнятого крестообразного лабиринта” представлены в виде абсолютных значений и процента от показателя общей двигательной активности животных;

2) различия достоверны по сравнению: \* – с группой “интактный контроль” ( $p < 0,05$ ; по U-критерию Манна-Уитни); \*\* – с группой “аллоксановый диабет-контроль” ( $p < 0,05$ ; по U-критерию Манна-Уитни)

ривались как “закрытые рукава”. Остальные (“открытые”) рукава ПКЛ не имели ограждений. ПКЛ располагали на полой стальной опоре (диаметр сечения – 4,8 см), обеспечивающей возвышение устройства над уровнем пола на 50 см. В начале тестирования крысу помещали на центральную площадку так, чтобы морда животного была ориентирована к одному из открытых рукавов. В течение 5 мин регистрировали число проникновений тестируемого животного в открытые и закрытые рукава, а также выходов на центральную площадку. Одновременно регистрировали суммарное время пребывания крыс в этих отделах ПКЛ. Полученные показатели оценивали как в абсолютных величинах, так и в процентах от общего числа заходов в отделы ПКЛ и времени, проведенном в них (от общей дли-

тельности тестирования). Проникновение в отделы ПКЛ фиксировали с момента, когда все 4 лапы животного оказывались на полу любого из рукавов или на центральной площадке. В соответствии с общепринятыми рекомендациями [14] о выраженности тревоги судили по количеству заходов в закрытые рукава ПКЛ и длительности пребывания в них. Число выходов в открытые рукава и на центральную площадку ПКЛ, а также суммарное время, проведенное в них, рассматривали в качестве критериев анксиолитического действия изучаемых ЛС. Дополнительно регистрировали показатель общей двигательной активности животных, который исчислялся как суммарное число проникновений в различные отделы ПКЛ, а также параметры “рискованного поведения”. О “рискованном по-

Таблица 2. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на параметры “рискованного поведения” в “приподнятом крестообразном лабиринте” и длительность “поведения отчаяния” в тесте Порсолта в остром периоде аллоксанового диабета [Me (LQ-UQ)]

| Группа                                  | Частота заглядываний под разные части “приподнятого крестообразного лабиринта” |                      |                      |                        | Заходы на терминальные участки открытых рукавов | Длительность “поведения отчаяния”, с |
|---|--|----------------------|----------------------|------------------------|---|--------------------------------------|
|   | Закрытые рукава  | Открытые рукава      | Центральная площадка | Суммарное количество   |   |                                      |
| Интактный контроль (n = 11)             | 4,0<br>(2,0 – 6,0)   | 2,0<br>(0 – 2,0)     | 3,0<br>(1,0 – 4,0)   | 10,0<br>(3,0 – 12,0)   | 1,0<br>(0 – 1,0)                                | 157,0<br>(133,0 – 215,0)             |
| Аллоксановый диабет – контроль (n = 12) | 2,0<br>(1,3 – 3,0)   | 0*<br>(0 – 0,8)      | 1,0<br>(0 – 3,0)     | 3,5*<br>(2,3 – 6,0)    | 0*<br>(0 – 0)                                   | 268,5*<br>(242,3 – 290,5)            |
| <i>Эмоксилин</i>                        |  |                      |                      |                        |   |                                      |
| 1/2 ЭСТД (6,25 мг/кг; n = 10)           | 2,5<br>(1,8 – 4,3)   | 0<br>(0 – 2,3)       | 4,5<br>(0,8 – 5,0)   | 7,0<br>(3,8 – 12,3)    | 0<br>(0 – 1,0)                                  | 193,0**<br>(152,0 – 217,3)           |
| ЭСТД (12,5 мг/кг; n = 10)               | 4,0<br>(2,0 – 6,0)   | 0,5<br>(0 – 2,3)     | 3,0<br>(1,0 – 4,3)   | 7,0<br>(5,0 – 12,3)    | 0,5**<br>(0 – 2,0)                              | 174,0**<br>(130,0 – 240,0)           |
| 2 ЭСТД (25 мг/кг; n = 10)               | 4,5**<br>(2,8 – 7,3)   | 3,0**<br>(1,5 – 5,0) | 2,5<br>(1,0 – 4,0)   | 11,5**<br>(8,3 – 13,3) | 0<br>(0 – 1,0)                                  | 192,5**<br>(141,5 – 206,0)           |
| <i>Реамберин</i>                        |  |                      |                      |                        |   |                                      |
| 1/2 ЭСТД (12,5 мг/кг; n = 10)           | 3,5<br>(1,8 – 4,3)   | 1,0**<br>(0 – 3,5)   | 2,0<br>(1,0 – 2,5)   | 8,0<br>(3,8 – 9,0)     | 0<br>(0 – 1,3)                                  | 196,0*,**<br>(178,5 – 239,3)         |
| ЭСТД (25 мг/кг; n = 10)                 | 4,5**<br>(3,8 – 5,3)   | 1,5**<br>(1,0 – 2,0) | 3,0<br>(0,8 – 4,3)   | 9,5**<br>(5,5 – 11,0)  | 0<br>(0 – 1,0)                                  | 192,5**<br>(170,5 – 226,0)           |
| 2 ЭСТД (50 мг/кг; n = 10)               | 4,0<br>(1,8 – 6,3)   | 0,5<br>(0 – 2,3)     | 2,0<br>(1,0 – 4,3)   | 8,0<br>(4,5 – 11,3)    | 0<br>(0 – 1,0)                                  | 165,5**<br>(144,3 – 211,3)           |
| <i>Мексидол</i>                         |  |                      |                      |                        |   |                                      |
| 1/2 ЭСТД (12,5 мг/кг; n = 10)           | 3,0**<br>(3,0 – 5,0)   | 0,5<br>(0 – 3,3)     | 2,0<br>(1,5 – 3,0)   | 7,0**<br>(6,5 – 7,3)   | 0<br>(0 – 1,0)                                  | 137,0**<br>(119,8 – 221,3)           |
| ЭСТД (25 мг/кг; n = 10)                 | 3,5<br>(1,8 – 4,0)   | 1,0**<br>(0,8 – 2,3) | 2,0<br>(1,8 – 3,0)   | 7,0<br>(4,8 – 8,3)     | 1,0**<br>(0 – 1,3)                              | 186,0**<br>(159,0 – 220,0)           |
| 2 ЭСТД (50 мг/кг; n = 10)               | 3,0<br>(2,0 – 4,8)   | 2,0**<br>(0 – 3,5)   | 1,0<br>(0 – 3,0)     | 8,0<br>(3,8 – 9,0)     | 0,5**<br>(0 – 1,3)                              | 185,5**<br>(159,3 – 227,0)           |
| <i>α-Липоевая кислота</i>               |  |                      |                      |                        |   |                                      |
| 1/2 ЭСТД (25 мг/кг; n = 10)             | 3,5<br>(1,8 – 8,3)   | 1,5**<br>(0 – 3,3)   | 2,5<br>(1,0 – 3,0)   | 8,0<br>(4,5 – 13,8)    | 0,5**<br>(0 – 1,0)                              | 213,5**<br>(180,3 – 245,5)           |
| ЭСТД (50 мг/кг; n = 10)                 | 4,0<br>(2,0 – 5,0)   | 1,0**<br>(0 – 3,0)   | 2,0<br>(0,8 – 4,0)   | 7,0**<br>(5,0 – 9,3)   | 0<br>(0 – 1,3)                                  | 205,5**<br>(134,5 – 234,8)           |
| 2 ЭСТД (100 мг/кг; n = 10)              | 2,5<br>(2,0 – 4,5)   | 1,5**<br>(0 – 3,3)   | 2,0<br>(2,0 – 3,0)   | 7,5**<br>(4,0 – 9,8)   | 1,0**<br>(0 – 1,0)                              | 186,0**<br>(140,5 – 212,3)           |

**Примечание:**

- 1) представлены абсолютные показатели “рискованного поведения” крыс на протяжении 5-мин наблюдения за животными и длительности неподвижности в условиях теста “поведения отчаяния” по Порсолту полученные в течение 5-мин наблюдения за животными;
- 2) различия достоверны по сравнению: \* – с группой “интактный контроль” ( $p < 0,05$ ; по U-критерию Манна-Уитни); \*\* – с группой “аллоксановый диабет-контроль” ( $p < 0,05$ ; по U-критерию Манна-Уитни).

ведении” судили по числу “заглядываний” под ПКЛ (когда животное опускало голову ниже пола ПКЛ) и по количеству выходов на терминальные участки открытых рукавов (в пределах 10 см от края).

Антидепрессивный эффект изучаемых препаратов оценивали сразу по завершении тестирования в ПКЛ. Об антидепрессивном действии судили по изменениям длительности “поведения отчаяния” (behavioral despair) в тесте Порсолта [11]. Крыс подвергали принудительному плаванию в заполненных водой прозрачных стеклянных цилиндрах (высота 40 см, диаметр сечения 20 см, высота водного столба 13 см, температура воды 25 °С) без предварительной адаптации к условиям эксперимента. Общая продолжительность сеанса принудительного плавания составляла 5 мин, в течение которых проводили учет суммарного времени иммобильности (“поведения отчаяния”) [11].

В параллельных экспериментальных сериях проводили оценку влияния изученных препаратов на гипергликемию при аллоксановом диабете на фоне предшествующего лишения пищи в течении суток при сохранении свободного доступа к воде. Кровь получали путем рассечения сосудов шеи на фоне анестезии крыс диэтиловым эфиром. Концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли глюкозоксидазным методом.

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 процентиль) и “верхним” (UQ, 75 процентиль) квартилями. О достоверности межгрупповых различий судили по U-критерию Манна-Уитни. Проверку статистических гипотез

выполняли при критическом уровне значимости  $p = 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования было установлено, что через 4 сут после введения аллоксана у крыс контрольной группы развивались отчетливые признаки аффективных расстройств на фоне выраженной гипергликемии (табл. 1 – 3). Проявления тревоги иллюстрировались достоверным нарастанием относительного числа проникновений в закрытые рукава ПКЛ (табл. 1) с одновременным увеличением абсолютной и относительной длительности пребывания в них (236,0 [210,5 – 243,8] с против 200,0 [175,0 – 226,0] с в интактном контроле и 78,7 [70,2 – 81,2] % против 66,7 [58,3 – 75,3] % у интактных крыс, соответственно;  $p = 0,023$  в обоих случаях). Следует подчеркнуть, что на этом фоне абсолютные показатели проникновения во все отделы ПКЛ, а также интегрированное значение общей двигательной активности у крыс с аллоксановым диабетом оказались существенно ниже аналогичных параметров интактных животных (табл. 1). Аналогичные сдвиги были выявлены для параметров “рискованного поведения”. Это проявилось полным отсутствием выходов крыс на терминальные участки открытых рукавов, заглядываний под ПКЛ с открытых рукавов и снижением общего число заглядываний под ПКЛ на 65 % (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о том, что острый период экспериментального СД характеризуется превалированием тревоги над естественной мотивацией исследования незнакомого пространства. Данное положение согласуется с ранее опубликованными данными о значительном уменьшении активности крыс в “открытом поле” на начальном этапе аллоксанового диабета [4]. Отдельного внима-

Таблица 3. Влияние эмоксипина, реамберина, мексидола и  $\alpha$ -липовой кислоты на показатели гликемии (ммоль/л) у крыс в остром периоде аллоксанового диабета [Me (LQ-UQ)]

| Группа, доза                   | Эмоксипин                          | Реамберин                         | Мексидол                          | $\alpha$ -Липовая кислота         |
|--------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Интактный контроль             | 4,3<br>(4,0 – 5,8)<br>(n = 11)     | 4,5<br>(3,5 – 5,6)<br>(n = 10)    | 4,1<br>(3,1 – 5,9)<br>(n = 13)    | 4,1<br>(3,1 – 5,9)<br>(n = 13)    |
| Аллоксановый диабет – контроль | 19,9*<br>(12,0 – 25,2)<br>(n = 11) | 20,1*<br>(4,8 – 22,6)<br>(n = 10) | 12,3*<br>(3,2 – 14,1)<br>(n = 11) | 12,3*<br>(3,2 – 14,1)<br>(n = 11) |
| 1/2 ЭСТД                       | 12,2*<br>(6,5 – 27,1)<br>(n = 11)  | 4,1<br>(2,2 – 10,1)<br>(n = 10)   | 17,9*<br>(3,8 – 21,8)<br>(n = 11) | 10,1*<br>(4,9 – 23,4)<br>(n = 12) |
| ЭСТД                           | 4,8<br>(3,8 – 21,4)<br>(n = 11)    | 5,9<br>(3,3 – 9,5)<br>(n = 10)    | 6,2*<br>(4,6 – 9,9)<br>(n = 11)   | 9,2*<br>(5,1 – 16,6)<br>(n = 11)  |
| 2 ЭСТД                         | 4,8<br>(3,1 – 24,3)<br>(n = 11)    | 10,0<br>(3,6 – 18,9)<br>(n = 10)  | 8,2*<br>(4,9 – 16,1)<br>(n = 11)  | 7,2*<br>(4,1 – 24,1)<br>(n = 10)  |

### Примечание:

1) абсолютные значения использованных доз (1/2ЭСТД, ЭСТД и 2ЭСТД) для каждого из препаратов соответствуют дозам, обозначенным в таблицах 1 и 2;

2) \* – различия достоверны по сравнению с группой “интактный контроль” ( $p < 0,05$ ; по U-критерию Манна-Уитни).

ния заслуживает влияние экспериментального СД на результаты теста Порсолта, которые выявили увеличение длительности “поведения отчаяния” в среднем на 71 %, по сравнению с интактным контролем (табл. 1). Это свидетельствует о том, что у крыс в остром периоде аллоксанового диабета развивается состояние, гомологичное депрессии у человека. Возможно тревожно-депрессивные расстройства, выявленные у крыс в раннем периоде экспериментального СД, связаны со снижением содержания неокортикальных глиоцитов [4], убыль которых считается важным фактором развития аффективных нарушений [13].

Изученные ЛС при однократном введении крысам в остром периоде аллоксанового диабета приводят к коррекции нарушений поведения, что подтверждено результатами проведенных тестов в ПКЛ и сокращению длительности “поведения отчаяния” в тесте Порсолта (табл. 1 и 2). В большинстве случаев исследованные препараты вызвали одновременное увеличение абсолютного числа выходов в открытые рукава и на центральную площадку ПКЛ. Это наблюдалось при использовании относительно высоких доз (ЭСТД и 2 ЭСТД) эмоксипина и  $\alpha$ -ЛК, средней дозы (ЭСТД) реамберина и минимальной дозы (1/2 ЭСТД) мексидола. Изолированное нарастание абсолютного числа выходов в открытые рукава ПКЛ наблюдали после введения минимальной дозы реамберина и средней дозы мексидола. Избирательное увеличение абсолютного числа выходов на центральную площадку ПКЛ было отмечено при использовании максимальной дозы реамберина и минимальной  $\alpha$ -ЛК. Полученные данные иллюстрируют возможное анксиолитическое действие изученных препаратов, т.к. проникновения в открытые рукава и на центральную площадку ПКЛ являются известными критериями транквилизирующего эффекта [8, 14]. Вместе с тем подобная трактовка может оказаться поверхностной и привести к недостаточно обоснованным выводам. Наличие такой возможности иллюстрируется эффектами  $\alpha$ -ЛК в дозе 2 ЭСТД, которая достоверно увеличивала число проникновений не только в открытые рукава и на центральную площадку, но и в закрытые рукава ПКЛ (табл. 1). При этом стремление лабораторных грызунов к пребыванию в закрытых рукавах трактуется как проявление тревоги [14]. По-видимому, изменения числа выходов в различные отделы ПКЛ под действием изученных ЛС отражает не только их транквилизирующее действие, но и способность устранять дефицит общей двигательной активности крыс с аллоксановым диабетом. О справедливости данного положения свидетельствует достоверное нарастание интегрального показателя двигательной активности животных при использовании изученных препаратов в дозах, повышающих число выходов в открытые рукава и на центральную площадку ПКЛ. Исключение составили лишь реамберин, используемый в минимальной дозе, и мексидол - в средней дозе (табл. 1). Введение этих ЛС в указанных

дозах увеличивало число выходов в открытые рукава, но не влияло на показатель общей двигательной активности крыс с аллоксановым диабетом. Учитывая неоднозначность трактовки обсуждаемых показателей поведения, наиболее информативными критериями анксиолитического действия изученных препаратов следует считать их влияние на относительные показатели выходов крыс в различные отделы ПКЛ и длительность пребывания в них. Данный подход подтвердил анксиолитический эффект однократного введения всех изученных ЛС в остром периоде аллоксанового диабета. Наиболее ярким свидетельством транквилизирующей активности эмоксипина, реамберина, мексидола и  $\alpha$ -ЛК явилась их способность увеличивать относительное число выходов в открытые рукава ПКЛ и одновременно снижать соответствующий показатель для закрытых рукавов (табл. 1). Такой эффект наблюдался при использовании максимальной дозы эмоксипина, минимальной дозы реамберина, относительно низких доз (1/2 ЭСТД и ЭСТД) мексидола и средней дозы (ЭСТД)  $\alpha$ -ЛК. Применение реамберина, мексидола и  $\alpha$ -ЛК в максимальных дозах, а также эмоксипина в дозе ЭСТД вызывало избирательное уменьшение числа проникновений в закрытые рукава, не оказывая значимого влияния на аналогичный показатель для открытых рукавов. Реамберин вводимый в средней дозе увеличивал процентный показатель выходов в открытые рукава, не влияя на соответствующий параметр для закрытых рукавов. Ни одно из изученных ЛС не вызвало изменений относительного числа выходов на центральную площадку и длительности пребывания в рукавах ПКЛ. Только эмоксипин в дозе ЭСТД вызвал увеличение абсолютной и относительной длительности пребывания на центральной площадке, по сравнению с группой “аллоксановый диабет-контроль” (соответственно, 76,0 [55,5 – 85,3] с против 46,0 [30,0 – 58,3] с и 25,3 [18,5 – 28,4] % против 15,3 [10,0 – 19,4] %;  $p = 0,024$  в обоих случаях). Данный факт является дополнительным свидетельством анксиолитического действия эмоксипина и иллюстрирует его преимущество по транквилизирующей активности над реамберин, мексидолом и  $\alpha$ -ЛК в остром периоде аллоксанового диабета.

Анксиолитический эффект изученных препаратов в остром периоде экспериментального СД сопровождался нормализацией параметров “рискованного поведения”. Это проявилось увеличением количества заглядываний под ПКЛ с открытых рукавов и нарастанием числа выходов на их терминальные участки, по сравнению с группой “аллоксановый диабет – контроль” (табл.2). Наиболее выраженное усиление “рискованного поведения” было отмечено у крыс, получавших эмоксипин, превосходивший остальные препараты по транквилизирующей активности. Данное ЛС в максимальной дозе вызывало наиболее заметное увеличение числа заглядываний под ПКЛ с открытых рукавов,

приводя к значимому (на 50 %) превышению этого показателя даже над соответствующей величиной интактного контроля ( $p = 0,004$ ). Одновременно наблюдали достоверное увеличение числа заглядываний под ПКЛ с закрытых рукавов и нормализация интегрального показателя заглядываний под ПКЛ. Эффекты аналогичной направленности, но несколько меньшей выраженности, наблюдали при введении реамберина в ЭСТД. В данном случае число заглядываний под ПКЛ с открытых рукавов достоверно увеличивалось, но не достигало соответствующей величины интактного контроля.

Введение  $\alpha$ -ЛК приводило к нарастанию числа заглядываний под ПКЛ с открытых рукавов во всем диапазоне изученных доз и увеличивало интегральный показатель заглядываний под ПКЛ в относительно высоких дозах. Использование мексидола в дозах ЭСТД и 2 ЭСТД, также как реамберин в минимальной дозе, вызывали увеличение числа заглядываний под ПКЛ только с открытых рукавов. В минимальной дозе мексидол увеличивал аналогичный параметр для закрытых рукавов и общее число заглядываний под ПКЛ. Наиболее выраженное увеличение числа выходов на терминальные участки открытых рукавов наблюдали после введения производных 3-оксипиридина (эмоксипин, мексидол) в средних дозах. Мексидол и  $\alpha$ -ЛК в максимальных дозах вызывали менее выраженный прирост этого показателя.  $\alpha$ -ЛК в минимальной дозе тоже приводила к увеличению количества выходов на терминальные участки открытых рукавов, по сравнению с группой “аллоксановый диабет – контроль”. Реамберин не оказал значимого влияния на количество выходов на терминальные участки открытых рукавов ни в одной из изученных доз. Полученные данные свидетельствуют о схожем распределении исследованных препаратов по транквилизирующей активности и влиянию на “рискованное поведение” в остром периоде аллоксанового диабета у крыс. Однако нельзя исключить, что нормализация “рискованного поведения” в ПКЛ может быть связана не только с анксиолитическим эффектом, но и с увеличением мотивации к исследованию незнакомого пространства за счет антидепрессивного действия изученных ЛС. Целенаправленное изучение такой возможности показало, что эмоксипин, реамберин, мексидол и  $\alpha$ -ЛК достоверно уменьшали суммарное время иммобильности в процессе принудительного плавания по Порсолту во всем диапазоне использованных доз (табл. 2). Наибольшая выраженность данного эффекта была отмечена при введении мексидола в минимальной дозе, вызывавшей сокращение времени “поведения отчаяния” на 49 % относительно группы “аллоксановый диабет-контроль”. Наименее выраженный эффект аналогичной направленности наблюдали при использовании реамберина и  $\alpha$ -ЛК в минимальных дозах, сокращавших продолжительность “поведения отчаяния”, по сравне-

нию с группой “аллоксановый диабет-контроль” только на 27 и 20,5 %, соответственно. Следует подчеркнуть, что обсуждаемые различия между препаратами в выраженности антидепрессивного эффекта не достигали уровня статистической значимости ( $p = 0,151 - 0,185$ ) и имели характер лишь выраженных тенденций. Полученные данные иллюстрируют антидепрессивный эффект эмоксипина, реамберина, мексидола при однократном применении в остром периоде аллоксанового диабета у крыс, что соответствует результатам ранее проведенного исследования на мышках [7].

Отдельного обсуждения заслуживает влияние исследованных ЛС на выраженность гипергликемии, которую оценивали в параллельных экспериментальных сериях (табл. 3). Как видно, изученные препараты при однократном введении не оказали достоверного сахароснижающего действия, но вызывали очевидные тенденции ( $p = 0,075 - 0,870$ ) к нормализации гликемии у животных с аллоксановым диабетом. Наиболее заметная тенденция к уменьшению гипергликемии наблюдалась при использовании минимальной дозы реамберина, уступавшего остальным препаратам по способности корригировать аффективные нарушения при экспериментальном СД. Это свидетельствует о возможной независимости анксиолитической и антидепрессивной активности изученных ЛС от их влияния на гликемию при однократном введении в остром периоде аллоксанового диабета.

Полученные результаты позволяют рассматривать производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипин, реамберин и мексидол) в качестве эффективных средств коррекции тревожно-депрессивных нарушений в остром периоде аллоксанового диабета у крыс. Однократное введение этих ЛС в дозах, эквивалентных терапевтическим дозам для человека, оказывает анксиолитическое и антидепрессивное действие по выраженности не уступающее  $\alpha$ -ЛК, считающейся эталонным средством лечения диабетических нейропатий. Производные 3-оксипиридина (эмоксипин и мексидол) вызывают полную коррекцию аффективных расстройств в остром периоде аллоксанового диабета. Наиболее выраженный анксиолитический эффект оказывает эмоксипин, а наиболее выраженное антидепрессивное действие – мексидол.

## ВЫВОДЫ

1. Острый период аллоксанового диабета у крыс (96 ч после введения аллоксана) характеризуется нарастанием проявлений тревоги (по критериям поведения в приподнятом крестообразном лабиринте) и депрессии (по критерию иммобильности в тесте Порсолта).

2. Производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипин, реамберин и мексидол) при однократном введении в дозах, эквивалентных терапевтическому диапазону для человека, корригируют тревожно-депрессивные расстройства острого периода ал-

локсанового диабета, не уступая по выраженности анксиолитического и антидепрессивного действия  $\alpha$ -липоевой кислоте.

3. Эмоксипин оказывает наиболее выраженный анксиолитический эффект, проявляющийся увеличением времени пребывания на центральной площадке приподнятого кресообразного лабиринта на 65 %. Мексидол обладает наиболее выраженным антидепрессивным действием, проявляющимся сокращением длительности “поведения отчаяния” в тесте Порсолта на 49 %.

4. Анксиолитическое и антидепрессивное действие производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты не сопровождается значимыми изменениями гипергликемии в остром периоде аллоксанового диабета у крыс.

## ЛИТЕРАТУРА

1. И. А. Волчегорский, И. И. Долгушин, О. Л. Колесников, В. Э. Цейликман, *Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма*, Издательство Челябинского государственного педагогического университета, Челябинск (2000).
2. И. А. Волчегорский, М. Г. Москвичева, Е. Н. Чашина, *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, **105** (2), 41 – 45 (2005).
3. И. А. Волчегорский, Н. В. Местер, О. Г. Зотова, *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, **106** (9), 12 – 16 (2006).
4. И. А. Волчегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко, *Экспер. и клин. фармакол.*, **74** (5), 17 – 25 (2011).
5. И. А. Волчегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко, *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*, **99** (4), 491 – 500 (2013).
6. И. А. Волчегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко, *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, **113** (6), 50 – 61 (2013).
7. И. А. Волчегорский, И. Ю. Мирошниченко, Л. М. Рассохина, Р. М. Файзуллин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **76** (7), 6 – 10 (2013).
8. А. Е. Григорьева, Д. А. Смагин, Н. П. Бондарь и др., *Журн. высш. нервн. деят.*, **63** (4), 486 – 494 (2013).
9. Р. А. Копаладзе, *Усп. физиол. наук*, **29** (4), 74 – 92 (1998).
10. А. Б. Смулевич, *Депрессии при соматических и психических заболеваниях*, Медицинское информационное агентство, Москва (2003).
11. J. J. Buccafusco, *Methods of behavioral analysis in neuroscience*, CRC Press LLC, London New York (2009).
12. A. Loche, F. Simonetti, C. Lobina, et al., *Frontiers in psychiatry*, **3**, 8 (2012) PMC3278888.
13. G. Sanacora, M. Banasr, *Biol Psychiatry*, **73** (12), 1172 – 1179 (2013).
14. A. A. Walf, C. A. Frye, *Nature protocols*, **2** (2), 322 – 328 (2007).

Поступила 05.03.14

## ANXIOLYTIC AND ANTIDEPRESSANT EFFECTS OF 3-OXYPYRIDINE AND SUCCINIC ACID DERIVATIVES IN THE ACUTE PHASE OF ALLOXAN-INDUCED DIABETES IN RATS

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

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

The effect of derivatives of 3-oxypyridine and succinic acid (emoxypine, reamberin, and mexidol) on the manifestations of anxiety (according to the criteria of behavior in elevated cross plus maze test) depression (according to the criterion of immobility in the Porsolt test) in the acute phase of alloxan diabetes (96 h after alloxan administration) has been studied in rats. The effectiveness of emoxypine, reamberin, and mexidol was compared with that of  $\alpha$ -lipoic acid (etalon treatment of diabetic neuropathy). It was established that a single administration of 3-oxypyridine and succinic acid derivatives in doses equivalent to the therapeutic range for humans corrected anxio-depressive disorders in the acute phase of alloxan diabetes, while being not inferior to  $\alpha$ -lipoic acid with respect to the intensity of anxiolytic and antidepressant action. The correction of affective disorders by emoxypine, reamberin and mexidol did not depend on their effect on hyperglycemia in the acute phase of alloxan diabetes. The most pronounced anxiolytic action was observed upon the administration of emoxypine, while the most pronounced antidepressant effect was observed upon the administration of mexidol.

**Keywords:** 3-oxypyridine and succinic acid derivatives; alloxan diabetes; anxio-depressive disorders