

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИДЕПРЕССИВНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА МЫШАХ

И. А. Волчегорский, И. Ю. Мирошниченко, Л. М. Рассохина, Р. М. Файзуллин¹

Изучено влияние отечественных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипина, реамберина и мексидола) на длительность “поведения отчаяния” у мышей в тестах принудительного плавания (по Porsolt) и подвешивания за хвост (по Steru). Дополнительно проводили оценку влияния изучаемых лекарственных средств (ЛС) на поведение животных в “открытом поле”. В качестве ЛС сравнения использовали амитриптилин и α -липоевую кислоту. Установлено, что однократное введение всех изученных ЛС в оптимальных дозах, соответствующих терапевтическому диапазону для человека, сокращает длительность “поведения отчаяния” в тестах Porsolt и Steru. Данный эффект реамберина, мексидола и α -липоевой кислоты свидетельствует об их антидепрессивной активности, не связанной со стимулирующим действием, поскольку эти ЛС, подобно амитриптилину, вызывают седативный эффект по критериям поведения мышей в “открытом поле”. Редукция “поведения отчаяния” под действием эмоксипина в относительно низких дозах связана с увеличением активности мышей в “открытом поле” и не может рассматриваться как проявление собственно антидепрессивного эффекта. Увеличение дозировок эмоксипина приводит к постепенному снижению вклада его стимулирующего действия в сокращение “поведения отчаяния” и вызывает развитие антидепрессивного эффекта на фоне седации.

Ключевые слова: производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты, антидепрессивное действие

ВВЕДЕНИЕ

Отечественные производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипин, реамберин и мексидол) обладают множественными фармакологическими действиями и применяются в комплексном лечении широкого круга разнородных синдромов и заболеваний [3, 6, 9]. Включение этих лекарственных средств (ЛС) в схемы терапии различных патологических состояний наряду с уменьшением проявлений основного заболевания приводит к существенной коррекции сопутствующих расстройств аффективного статуса. В частности, это касается коморбидной депрессивной симптоматики, выраженность которой значительно снижается под действием производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты при сахарном диабете, компрессионной радикулопатии, первичной открытоугольной глаукоме и воспалительных гинекологических заболеваниях [3, 6–8]. Совокупность отмеченных фактов позволяет предположить, что производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты обладают антидепрессивным действием. Представленная статья посвящена исследованию антидепрессивной активности эмоксипина, реамберина и мексидола в эксперименте на мышах.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено на 304 половозрелых беспородных мышах обоего пола, массой 18–25 г. Организация работы соответствовала международным этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных [10]. Изученные ЛС вводили однократно внутривентриально за 30 мин до оценки их антидепрессивной активности. Сразу после инъекции животных помещали в условия идентичные их содержанию в виварии (полипропиленовые клетки со свободным доступом к воде и пище) вплоть до начала тестирования.

Каждое ЛС применяли в 3 дозах, экстраполированных из разовых дозировок терапевтического диапазона для человека с учётом различий в величинах относительной площади поверхности тела [2]. Минимальной дозой изучаемого диапазона являлась 1/2 от расчетного эквивалента средней терапевтической дозы (ЭСТД). В качестве максимальной дозировки 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

¹ Кафедра фармакологии (зав. – проф. И. А. Волчегорский), ГБОУ ВПО “Челябинская государственная медицинская академия” Минздрава России, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64.

25, 50 и 100 мг/кг. Дополнительно проводили изучение антидепрессивной активности α -липоевой кислоты (α -ЛК), которая ранее использовалась в качестве препарата сравнения при экспериментальном изучении влияния производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на расстройства мотивированного поведения животных при аллоксановом диабете [4, 5]. 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.

Для изучения антидепрессивной активности препаратов было проведено две серии экспериментов. В первой серии экспериментов об антидепрессивном действии изучаемых ЛС судили по их влиянию на длительность “поведения отчаяния” (behavioral despair) в тесте R. Porsolt и соавт. [12]. Мышей подвергали принудительному плаванию в заполненных водой прозрачных стеклянных цилиндрах (высота 24 см, диаметр сечения 13 см, высота водного столба 10 см, температура воды 22 °C). Общая продолжительность принудительного плавания составляла 6 мин. Регистрацию суммарной длительности периодов иммобильности (“поведения отчаяния”) осуществляли на протяжении последних 4 минут теста [12]. При постановке этой серии экспериментов через 25 мин после введения изучаемых препаратов проводили предварительную 5-минутную регистрацию показателей горизонтальной и вертикальной активности животных в “открытом поле” с одновременным подсчетом числа выглядываний через отверстия в стенках актографа. Использованный вариант актографа “открытое поле”, представляющий собой восьмиугольную арену, был изготовлен в соответствии с оригинальным описанием M. L. Weischer [16]. Длина каждой из восьми 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.

Во второй серии экспериментов изучали влияние препаратов на суммарную длительность периодов иммобильности в 6-минутном тесте подвешивания за хвост по Steru [15]. Для подвешивания применяли прочную белую нить, один конец которой закрепляли на расстоянии 10 мм от кончика хвоста мыши с помощью липкой ленты. Второй конец нити привязывали к концу горизонтально расположенного металлического стержня (диаметр сечения 10 мм). В этих условиях расстояние от мордочки пассивно висящего животного до поверхности лабораторного стола составляло 30 см. В обеих сериях эксперимента “поведение отчаяния” моделировали через 30 мин после введения ЛС, без предварительной адаптации к экспериментальному депрессогенному воздействию [12]. Все эксперименты, в соответствии с рекомендациями [12], выполняли в условиях стандартного освещения белыми неоновыми лампами.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ SPSS-13.0. Данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде средней арифметической и её стандартной ошибки ($M \pm m$). 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 проведенного исследования было установлено, что все изученные ЛС значимо сокращали период иммобильности в тесте Porsolt (таблица). В большинстве случаев данный эффект характеризовался U-образной зависимостью от дозы. Это касалось эмоксипина, реамберина и α -ЛК. Единственное исключение составил мексидол, вызвавший наибольшее сокращение “поведения отчаяния” при использовании минимальной дозировки. Важно подчеркнуть, что максимальная выраженность эффекта при использовании относительно низких доз считается типичной для тимоаналептиков [12, 14]. Все изученные дозировки производных 3-оксипиридина (эмоксипин и мексидол) обладали антидепрессивной активностью, не отличающейся по выраженности от действия amitriptilina в дозе 5 мг/кг ($p = 0,121 - 0,705$). При использовании максимальной и минимальной доз реамберин уступал amitriptilinu по способности сокращать “поведение отчаяния” ($p = 0,009$ для 2 ЭСТД и $p = 0,001$ для 1/2 ЭСТД). α -ЛК, применяемая в средней дозе, наоборот, превосходила amitriptilin по уменьшению иммобильности в процессе принудительного плавания ($p = 0,002$).

Использование теста Steru для оценки “поведения отчаяния” подтвердило наличие антидепрессивной активности у изученных ЛС (таблица). При этом эмоксипин, мексидол и α -ЛК сокращали “поведение отчая-

ния” при подвешивании за хвост в более узком диапазоне доз по сравнению с методом принудительного плавания. Применение теста Steru подтвердило наличие антидепрессивной активности эмоксипина лишь при введении его минимальной и максимальной доз, мексидола при использовании относительно высоких дозировок (ЭСТД и 2 ЭСТД) и α -ЛК в дозе ЭСТД. Единственное исключение составил реамберин, достоверно сокращавший время иммобильности при подвешивании за хвост во всем диапазоне изученных доз. Следует заметить, что 6-минутный тест подвешивания за хвост продемонстрировал большую чувствительность к амитриптилину по сравнению с методом Porsolt. Как видно (см. таблицу), длительность иммобильности мышей под действием ЭСТД амитриптилина в тесте Porsolt уменьшилась в 1,46 раза, а в тесте

Steru более чем в 7 раз. Стоит добавить, что продолжительность иммобильности в тесте Steru при использовании всех режимов дозирования изученных ЛС значимо превышала длительность “поведения отчаяния” при введении ЭСТД амитриптилина ($p < 0,001$ во всех случаях).

Оценка поведения мышей в “открытом поле”, проведенная непосредственно перед тестом Porsolt, продемонстрировала, что в большинстве случаев редукцию “поведения отчаяния” под действием изученных ЛС нельзя расценивать как проявление их психостимулирующего эффекта. Это касается мексидола и α -ЛК во всех изученных дозах, а также реамберина, применяемого в минимальной дозировке. Данные препараты в указанных режимах дозирования, также как амитриптилин в дозе 5 мг/кг, вызывали седативный

Влияние амитриптилина, α -липовой кислоты, реамберина, мексидола и эмоксипина на длительность “поведения отчаяния” мышей и их активность в “открытом поле” ($M \pm m$)

Группа, дозы	Показатели	“Открытое поле”			Длительность “поведения отчаяния” в тесте Porsolt, с	Длительность “поведения отчаяния” в тесте Steru, с
		Горизонтальная активность (смена секторов)	Вертикальная активность (стойки)	Выглядывания через отверстия		
Контроль		86,20 \pm 3,10 (n = 10)	27,50 \pm 1,37 (n = 10)	24,90 \pm 1,23 (n = 0)	199,50 \pm 6,16 (n = 10)	181,75 \pm 8,01 (n = 12)
Амитриптилин	ЭСТД (5 мг/кг)	82,70 \pm 4,01 (n = 10)	12,30 \pm 1,21* (n = 10)	13,10 \pm 1,63* (n = 10)	136,50 \pm 4,15* (n = 10)	25,17 \pm 5,59* (n = 12)
α -Липовая кислота	1/2 ЭСТД (50 мг/кг)	77,40 \pm 14,97 (n = 10)	18,40 \pm 3,35 (n = 10)	11,60 \pm 2,08* (n = 10)	156,10 \pm 10,57* (n = 10)	170,18 \pm 14,15 (n = 11)
	ЭСТД (100 мг/кг)	47,60 \pm 5,39* (n = 10)	18,80 \pm 3,79* (n = 10)	13,20 \pm 2,26* (n = 10)	107,80 \pm 4,52* (n = 10)	124,73 \pm 21,27* (n = 11)
	2 ЭСТД (200 мг/кг)	18,50 \pm 2,99* (n = 10)	5,70 \pm 1,54* (n = 10)	3,20 \pm 1,11* (n = 10)	139,90 \pm 7,86* (n = 10)	165,17 \pm 11,61 (n = 12)
Реамберин	1/2 ЭСТД (25 мл/кг)	55,30 \pm 4,19* (n = 10)	13,50 \pm 1,38* (n = 10)	15,30 \pm 1,89* (n = 10)	175,60 \pm 5,52* (n = 10)	92,83 \pm 14,93* (n = 12)
	ЭСТД (50 мл/кг)	89,10 \pm 4,32 (n = 10)	26,30 \pm 2,20 (n = 10)	24,50 \pm 1,88 (n = 10)	141,10 \pm 9,65* (n = 10)	112,50 \pm 13,06* (n = 12)
	2 ЭСТД (100 мл/кг)	92,40 \pm 8,68 (n = 10)	28,50 \pm 2,42 (n = 10)	29,70 \pm 3,17 (n = 10)	159,80 \pm 8,12* (n = 10)	129,18 \pm 7,05* (n = 11)
Мексидол	1/2 ЭСТД (25 мг/кг)	70,10 \pm 5,41* (n = 10)	19,80 \pm 2,09* (n = 10)	19,50 \pm 1,81* (n = 10)	138,20 \pm 7,25* (n = 10)	169,92 \pm 8,76 (n = 12)
	ЭСТД (50 мг/кг)	72,90 \pm 3,57* (n = 10)	20,20 \pm 1,81* (n = 10)	22,90 \pm 1,59 (n = 10)	139,30 \pm 5,69* (n = 10)	154,92 \pm 7,36* (n = 12)
	2 ЭСТД (100 мг/кг)	70,20 \pm 6,64* (n = 10)	28,70 \pm 2,56 (n = 10)	22,70 \pm 2,29 (n = 10)	144,30 \pm 6,78* (n = 10)	114,73 \pm 8,23* (n = 11)
Эмоксипин	1/2 ЭСТД (12,5 мг/кг)	109,70 \pm 6,58* (n = 10)	28,00 \pm 1,04 (n = 10)	28,50 \pm 2,70 (n = 10)	141,30 \pm 4,03* (n = 10)	113,42 \pm 12,94* (n = 12)
	ЭСТД (25 мг/кг)	89,00 \pm 5,52 (n = 10)	21,80 \pm 1,23* (n = 10)	36,40 \pm 1,67* (n = 10)	130,30 \pm 6,11* (n = 10)	164,33 \pm 5,88 (n = 12)
	2 ЭСТД (50 мг/кг)	66,30 \pm 4,14* (n = 10)	22,50 \pm 3,21 (n = 10)	19,70 \pm 2,16 (n = 10)	140,30 \pm 7,63* (n = 10)	124,67 \pm 10,09* (n = 12)

Примечания:

- 1) 5-минутную регистрацию активности мышей в “открытом поле” осуществляли через 25 мин после введения исследуемых лекарственных средств; длительность “поведения отчаяния” оценивали через 30 мин после введения изучаемых лекарственных средств;
- 2) длительность “поведения отчаяния” (суммарная продолжительность иммобильности) в тесте Porsolt регистрировали в течение последних 4 мин 6-минутного сеанса принудительного плавания [12];
- 3) длительность “поведения отчаяния” в тесте Steru оценивали по суммарной продолжительности иммобильности в течение 6-минутного подвешивания за хвост [15];
- 4) контрольным мышам вместо изучаемых лекарственных препаратов вводили эквивалентное количество 0,9 % раствора NaCl;
- 5) * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем (по критерию Манна-Уитни).

эффект, проявившейся уменьшением вертикальной активности и числа выглядываний в отверстия “открытого поля” (для реамберина, мексидола и α -ЛК), таблица. Важно добавить, что эти ЛС, в отличие от амитриптилина, также снижали горизонтальную активность мышей. 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) [13].

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 дозировок. Не исключено, что стимулирующее действие эмоксипина в определенной степени может быть связано с его способностью ингибировать фосфодиэстеразу [11] на церебральном уровне. Как видно (таблица), эмоксипин в минимальной дозе увеличивал двигательную активность мышей, а в средней дозировке (ЭСТД) увеличивал число выглядываний через отверстия “открытого поля”. Эти факты не позволяют рассматривать сокращение периодов иммобильности под действием эмоксипина в относительно низких дозах как отражение собственно антидепрессивной активности. Известно, что подобным эффектом обладают вещества стимулирующего типа действия (амфетамин и никотин) [12, 14]. Вместе с тем эмоксипин в средней дозе (ЭСТД) сокращавший длительность иммобильности в тесте Porsolt и увеличивавший число выглядываний, одновременно подавлял вертикальную активность мышей в “открытом поле”. Введение эмоксипина в максимальной дозе, сокращавшее “поведение отчаяния” в тестах Porsolt и Steru, привело к развитию седативного эффекта по критерию снижения горизонтальной активности мышей в “открытом поле” (таблица). Полученные данные позволяют считать, что увеличение доз эмоксипина связано со снижением вклада его стимулирующего действия в уменьшение длительности “поведения отчаяния”. По-видимому, сокращение иммобильности под действием эмоксипина можно обоснованно трактовать как антидепрессивный эффект этого ЛС только при использовании его максимальной дозы.

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), 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 как седативного, так и антидепрессивного действий изученных сукцинатсодержащих ЛС (реамберин и мексидол).

В целом, полученные данные иллюстрируют наличие антидепрессивного действия у отечественных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты, которые ранее зарекомендовали себя в качестве эффективных средств лечения нейропатического процесса и сопутствующей депрессии при сахарном диабете, компрессионной радикулопатии и первичной открытоугольной глаукоме [3, 6, 7]. То же самое касается α -ЛК, считающейся эталонным средством лечения диабетических нейропатий [1]. Это свидетельствует о перспективности изучения тимоаналептического потенциала ЛС, применяемых для патогенетической терапии нейропатий различного происхождения.

ВЫВОДЫ

1. Однократное введение производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипин, реамберин и мексидол) мышам в дозах, соответствующих терапевтическому диапазону для человека, сокращает длительность “поведения отчаяния” в тестах принудительного плавания (по Porsolt) и подвешивания за хвост (по Steru). Аналогичное действие оказывают амитриптилин и α -липоевая кислота.

2. Уменьшение продолжительности “поведения отчаяния” под действием реамберина, мексидола и α -липоевой кислоты свидетельствует об их антидепрессивной активности не связанной со стимулирующим действием, поскольку эти лекарственные средства подобно амитриптилину вызывают седативный эффект по критериям поведения мышей в “открытом поле”.

3. Редукция “поведения отчаяния” под действием эмоксипина, применяемого в относительно низких дозах, связана с увеличением активности мышей в “открытом поле” и не может рассматриваться как проявление собственно антидепрессивного эффекта. Увеличение дозировок эмоксипина приводит к постепенному снижению вклада его стимулирующего действия в

сокращение “поведения отчаяния” и вызывает развитие антидепрессивного эффекта на фоне седации.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремская, *Лечение сахарного диабета и его осложнений*, Медицина, Москва (2005).
2. 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).
3. И. А. Волчегорский, М. Г. Москвичева, Е. Н. Чащина, *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, **105**(2), 41 – 45 (2005).
4. И. А. Волчегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 2, 11 – 15 (2009).
5. И. А. Волчегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко, *Пробл. эндокринолог.*, № 4, 20 – 24 (2009).
6. И. А. Волчегорский, К. М. Местер, *Экспер. и клин. фармакол.*, **73**(1), 33 – 39 (2010).
7. И. А. Волчегорский, Е. В. Тур, О. В. Соляникова и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **75**(7), 20 – 26 (2012).
8. И. А. Волчегорский, Е. В. Правдин, Т. В. Узлова, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 11, 22 – 27 (2012).
9. Т. А. Воронина, *Фарматека*, № 6, 35 – 38 (2009).
10. Р. А. Копаладзе, *Усп. физиол. наук*, **29**(4), 74 – 92 (1998).
11. В. Е. Новиков, С. О. Лосенкова, *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*, **3**(1), 2 – 14 (2004).
12. J. J. Buccafusco (ed.), *Methods of behavioral analysis in neuroscience*, by CRC Press LLC (2008).
13. R. Dantzer, R.-M. Bluthé, S. Laye, et al., *Annals of the New York academy of sciences*, **840**, 586 – 591 (1998).
14. R. D. Porsolt, G. Anton, N. Blavet, M. Jalfre, *European journal of pharmacology*, № 47, 379 – 391 (1978).
15. L. Steru, R. Chermat, B. Thierry, P. Simon, *Psychopharmacology*, № 85, 367 – 370 (1985).
16. M. L. Weischer, *Psychopharmacology*, **50**, 275 – 279 (1976).

Поступила 01.02.13

EXPERIMENTAL STUDY OF 3-OXYPYRIDINE AND SUCCINIC ACID DERIVATES ANTIDEPRESSANT ACTIVITY IN MICE

I. A. Volchegorskii, I. Yu. Miroshnichenko, L. M. Rassohina, and R. M. Faizullin

Department of Pharmacology, Chelyabinsk State Medical Academy, Vorovsky st., 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

Effect of Russian 3-oxypyridine and succinic acid derivatives (emoxipin, reamberin and mexidol) on duration of behavioral despair in mice in forced swimming test (by Porsolt) and tail suspension test (by Steru) was investigated. In addition impact assessment of studied medicinal products (MP) on animals' behavior in open field test was performed. Amitriptyline and α -lipoic acid were used as reference drugs. It was determined that single delivery of all studied drugs in optimal doses equivalent to therapeutic range for human reduces lasting of behavioral despair in Porsolt and Steru tests. This effect of reamberin, mexidol and α -lipoic acid indicates their antidepressant action unrelated to stimulatory activity, as far as these MPs like amitriptyline show sedative action in open field test. Reduction of behavioral despair due to effect of emoxipin in relative low doses was associated with increase of mice activity in open field test and so it can't be considered to be antidepressant action per se. Increase of emoxipin dose leads to progressive decrease of its stimulatory effect impact in behavioral despair reduction and induce antidepressant effect in the setting of sedation.

Key words: 3-oxypyridin and succinic acid derivatives; antidepressive effect