

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

НЕЙРОНАУКИ

**ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА
И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ ТЕСТА «ЗАКАПЫВАНИЕ
ШАРИКОВ» ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ У МЫШЕЙ**

© И. А. Волчегорский, И. Ю. Мирошниченко, Л. М. Рассохина

Южно-Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ,
Челябинск, Россия
E-mail: volcheg@yandex.ru

Изучено влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипина, реамберина и мексидола) на динамику показателей теста «закапывание шариков» при аллоксановом диабете у мышей. Результаты применения эмоксипина, реамберина и мексидола были сопоставлены с действием α -липовоевой кислоты (α -ЛК), ранее применявшейся как препарат сравнения при оценке церебропротекторного потенциала производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты. Установлено, что в течение первых двух недель аллоксанового диабета показатели теста «закапывание шариков» уменьшались в 2.5—4.3 раза, достигая максимального снижения к концу периода наблюдения. Ежедневное введение эмоксипина, реамберина, мексидола и α -ЛК на протяжении 14 дней в равных дозах, эквивалентных терапевтическому диапазону для человека, корригирует показатели теста «закапывание» и уменьшает выраженность гипергликемии у мышей с аллоксановым диабетом. Выраженность и соотношение отмеченных эффектов зависели от особенностей химической структуры изучаемых лекарственных средств. Производные 3-оксипиридина (эмоксипин и мексидол) существенно превосходили изолированное производное янтарной кислоты (реамберин) и препарат сравнения (α -ЛК) по способности улучшать показатели теста «закапывание шариков», но уступали им по коррекции диабетической гипергликемии. Наибольший прирост показателей теста «закапывание шариков» развивался под действием изолированного производного 3-оксипиридина (эмоксипина), семикратное введение которого в минимальной дозе вызывало транзиторное усугубление гипергликемии у мышей с аллоксановым диабетом. Полученные результаты позволяют считать, что нормализация показателей теста «закапывание шариков» в процессе курсового применения производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты при аллоксановом диабете отражает церебропротекторный потенциал этих лекарственных средств, который не зависит от их корригирующего влияния на диабетическую гипергликемию.

Ключевые слова: производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты, аллоксановый диабет, тест «закапывание шариков», мышь.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 3. С. 291—299. 2018

I. A. Volchegorskii, I. Yu. Miroshnichenko, L. M. Rassokhina. EFFECT OF 3-OXYPYRIDINE AND SUCCINIC ACID DERIVATIVES ON «MARBLE BURYING» BEHAVIOR IN MICE WITH ALLOXAN DIABETES. South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia, e-mail: volcheg@yandex.ru.

We studied the effect of 3-oxypyridine and succinic acid derivatives (emoxipin, reamberin and mexidol) on the score dynamics of the «marble burying» test in mice with alloxan diabetes. The impact of emoxipin, reamberin and mexidol use were compared with the action of α -lipoic acid (α -LA), previously used as a reference medication in the evaluation of cerebroprotective potential of the derivatives of 3-oxypyridine and succinic acid. It was found that during the first two weeks of alloxan diabetes, the scores in «marble burying» test decreased by 2.5—4.3 times, reaching a maximum decline by the end of the observation period. Daily administration of emoxipin, reamberin, mexidol and α -LK for 14 days in single doses, equivalent to the therapeutic range for humans, corrected the lack of «marble burying» behavior and reduced the severity of hyperglycemia in mice with alloxan diabetes. The expressiveness and ratio of the marked effects depended on the features of the chemical structure of the drugs being studied. The 3-oxypyridine derivatives (emoxipin and mexidol) were significantly superior to the isolated derivative of succinic acid (reamberin) and a reference medication (α -LA) in the ability to eliminate the deficiency of «marble burying» behavior, but inferior to them in the correction of diabetic hyperglycemia. The greatest increase in the scores of the «marble burying» test was developed under the action of isolated 3-oxypyridine derivative (emoxipin), the seven-fold introduction of which in minimal dose caused transient aggravation of hyperglycemia in mice with alloxan diabetes. The results obtained suggest that the normalization of test scores in «marble burying» during the course administration of 3-oxypyridine and succinic acid derivatives in alloxan diabetes reflects the cerebroprotective potential of these medications, which does not depend on their corrective effect on the diabetic hyperglycemia.

Key words: 3-oxypyridine and succinic acid derivatives, alloxan diabetes, «marble burying» test, mice.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 3. P. 291—299. 2018

Склонность мышей к постоянному перекапыванию подстилки в лабораторных клетках является филогенетически сформированным стереотипом поведения (digging behavior), которое в естественных условиях обеспечивает потребность грызунов в пище и укрытии [12]. Количественный учет digging behavior осуществляется с помощью ограниченного числа этологических методов [11, 12], наиболее удобным из которых является тест «закапывание шариков» (marble burying) [10, 12]. Данный тест был рекомендован для скрининга веществ, способных корригировать обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР) за счет своего транквилизирующего действия и/или способности ингибировать обратный захват серотонина из синаптической щели [12, 13]. Невзирая на отдельные сообщения о корреляции между проявлениями тревоги в приподнятом крестообразном лабиринте и поведением мышей в тесте «закапывание шариков» [18], этот тест нельзя рассматривать как однозначно изоморфную модель расстройств тревожного круга, к которым относятся ОКР [12]. Данное положение иллюстрируется спонтанностью и стабильностью поведения в тесте «закапывание», интенсивность которого практически не зависит от меняющихся внешних условий, что указывает на отсутствие очевидной валидности теста [12, 15, 19]. Кроме того, дофаминомиметики, индуцирующие симптоматику ОКР у человека и усиливающие ее в прямой зависимости от дозы, не оказывают никакого влияния на поведение «закапывание шариков» у мышей [15]. Стоит добавить, что интенсивность обозначенной формы поведения снижается под действием как анксиоседативных, так и психостимулирующих средств [12, 15]. Это указывает на отсутствие изначально декларированной специфичности теста «закапывания шариков» [19], показатели которого изменяются однонаправленно (уменьшаются) при введении психотропных препаратов разнонаправленного действия. Отмеченное обстоятельство позволяет считать, что любые фармакологически индуцированные изменения состояния гиппокампа и медиальной префронтальной коры, контролирующей активность «закапывания», приводят к подавлению этого поведения [12]. Аналогичная ситуация складывается при цитотоксическом и прионном поражении головного мозга [11], что иллюстрирует возможность использования теста «закапывание шариков».

ков» для скрининга потенциальных церебропротекторов. Удобной моделью для рассмотрения такой возможности является аллоксановый диабет, вызывающий быстрое развитие диабетической энцефалопатии [6], эффективно корригируемой отечественными производными 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипином, реамберином и мексидолом) [4, 5, 7]. Представленная статья посвящена изучению модулирующего влияния эмоксипина, реамберина и мексидола на динамику поведения в тесте «закапывание шариков» при аллоксановом диабете у мышей. Исследуемое действие производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты было сопоставлено с результатами применения α -липоевой кислоты (α -ЛК), которая считается эталонным средством лечения диабетических нейропатий [20] и ранее использовалась как препарат сравнения при изучении церебропротекторной эффективности эмоксипина, реамберина и мексидола на модели диабетической энцефалопатии [4, 5, 7].

МЕТОДИКА

Исследование было проведено на 1119 половозрелых беспородных мышах обоего пола массой 18—25 граммов. Организация работы соответствовала отечественным и международным этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных [9]. Сахарный диабет моделировали путем подкожного введения аллоксана тригидрата («La Chema», Чехия) или аллоксана моногидрата («ДИАМ», Россия) в эквивалентных дозах (300 мг/кг и 245 мг/кг соответственно). Контрольные мыши (интактный контроль) получали эквивалентное количество 0.9%-ного раствора NaCl.

Через 72 ч после инъекции аллоксана мышам равномерно распределяли на подгруппы экспериментальной терапии и контроля (аллоксановый диабет—контроль). Изученные лекарственные средства вводили внутривенно, один раз в сутки, на протяжении 14 дней. Все препараты применяли в 3 дозах, экстраполированных из разовых дозировок терапевтического диапазона для человека с учетом 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 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%-ного раствора реамберина [N-(1-дезоксид-Д-глицитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукцинат, ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург] составили 25, 50 и 100 мг/кг. Мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат, ООО «НПК «Фармасофт», Россия) применяли в дозах 25, 50 и 100 мг/кг. Препарат α -ЛК (берлитион; Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ, Германия) вводили в дозах 50, 100 и 200 мг/кг (1/2 ЭСТД, ЭСТД и 2ЭСТД соответственно). Все дозировки изучаемых препаратов вводили в конечном объеме 100 мл/кг (при необходимости препараты разводили в 0.9%-ном растворе NaCl). Мыши контрольных подгрупп (аллоксановый диабет—контроль и интактный контроль) получали изотонический раствор NaCl в том же объеме. Для предотвращения фатального кетоацидоза и гибели мышам, начиная с 4-го дня после инъекции аллоксана, всем животным с экспериментальным сахарным диабетом проводили базисную инсулинотерапию. С этой целью мышам раз в сутки подкожно вводили 6 ЕД/кг инсулина аспарта двухфазного (НовоМикс 30 Пенфилл, «Novo nordisk», Дания). Мыши подгруппы «интактный контроль» вместо инсулина в те же сроки получали эквивалентные подкожные инъекции 0.9%-ного раствора NaCl.

Через 1, 7 и 14 дней от начала введения испытываемых препаратов изучали поведение мышам в тесте «закапывание шариков» [8, 14, 17]. Для постановки теста использовали изготовленные из поликарбоната открытые коробки (30 × 30 × 30 см) с дном, покрытым опилками (толщина слоя 5 см), на которых равномер-

но располагали 25 прозрачных стеклянных шариков (диаметром 1.5 см). Расстояние 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 [17]. Данный показатель рассматривался как количественная мера компульсивного «закапывания». 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.

Учитывая известную роль нарушений углеводного обмена в развитии диабетической энцефалопатии [16], в параллельной серии экспериментов оценивали влияние исследуемых препаратов на выраженность гипергликемии у мышей с аллоксановым диабетом. Уровень гликемии регистрировали на фоне предшествующей депривации пищи в течение 24 ч при сохранении свободного доступа к воде. По своей схеме дополнительная серия экспериментов соответствовала основной серии, в которой изучалось влияние препаратов на поведение в тесте «закапывание шариков».

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ SPSS-17.0. Данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде медианы (Me) и диапазона между «нижним» (LQ, 25 процентиль) и «верхним» (UQ, 75 процентиль) квантилями. О достоверности межгрупповых различий судили по U-критерию Манна—Уитни. Проверка статистических гипотез выполнялась при критическом уровне значимости $p = 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования было установлено, что моделирование экспериментального сахарного диабета приводило к более чем двукратному нарастанию гликемии через 96 ч после введения аллоксана до начала инсулинотерапии (табл. 2). В дальнейшем, через 10 и 17 дней после индукции аллоксанового диабета, невзирая на ежедневное применение инсулина, показатели гликемии превышали значения интактного контроля в 4.4 и 2.9 раза соответственно. Это соответствует ранее полученным данным о том, что использованный режим инсулинотерапии недостаточен для коррекции гипергликемии, но необходим для предотвращения фатального кетоацидоза со 100 % гибелью мышей в течение недели после затравки аллоксаном [2, 3]. Подобная ситуация нередко складывается в клинической практике из-за низкой комплаентности пациентов, что способствует формированию и быстрому прогрессированию ангио- и нейропатических осложнений сахарного диабета [16]. На церебральном уровне эти осложнения приводят к развитию диабетической энцефалопатии, затрагивающей в первую очередь ростральные отделы головного мозга, в том числе структуры неокортекса и гиппокамп [6]. Морфологические признаки поражения первичной соматосенсорной коры и поля СА1 гиппокампа при аллоксановом диабете у крыс формируются уже через 96 ч после введения аллоксана и существенно прогрессируют на протяжении следующих двух недель [6]. Данные проявления экспериментальной диабетической энцефалопатии сопровождаются прогрессирующим угнетением исследовательско-ориентировочной активности животных и снижением их способности к условнорефлекторному обучению [6]. Аналогичная закономерность распространяется и на поведение мышей в тесте «закапывание». Как видно (табл. 1), в течение первых двух недель аллоксанового диабета показатели теста «закапывание шариков» уменьшились в 2.5—4.3 раза, достигая максимального снижения по сравнению с интактным контролем к концу периода наблюдения (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на активность мышей в тесте «закапывание шариков» при экспериментальном сахарном диабете [Ме (LQ-UQ)]

Группа	Кратность введения	n	Количество закопанных шариков за 30 мин наблюдения						
Контрольные группы									
Интактный контроль	1	12	13.5 (4.8—18.8)						
	7	12	18.5 (17.3—23.8)						
	14	12	13.0 (11.0—14.0)						
Аллоксановый диабет — контроль	1	12	5.0 (0—8.0)*						
	7	12	7.5 (2.0—13.0)*						
	14	10	3.0 (1.0—6.0)*						
Группа	Кратность введения	n	Эмоксипин	n	Реамберин	n	Мексидол	n	α-Липоевая кислота
Экспериментальные группы									
1/2 ЭСТД	1	10	15.5** (8.8—23.0)	11	6.0 (4.0—9.0)	10	13.5 (4.5—23.5)	10	6.0 (0—16.3)
	7	10	20.5** (17.8—22.3)	11	11.0 (5.0—15.0)	10	10.0 (7.3—11.5)	11	10.0 (6.0—15.0)
	14	10	23.0** (20.8—24.3)	10	8.0 (4.8—11.3)	11	13.0** (11.0—15.0)	10	8.5 (5.3—10.3)
ЭСТД	1	10	11.0** (7.5—19.0)	10	10.5 (4.3—18.3)	10	20.5** (17.3—23.3)	12	8.5 (5.3—10.8)
	7	10	12.5 (9.3—16.5)	10	11.0 (7.5—15.3)	10	17.0** (13.3—20.8)	12	5.5 (3.0—7.8)
	14	11	19.0** (17.0—20.0)	12	12.0** (9.3—14.8)	10	10.0** (6.8—15.8)	10	7.0** (5.0—13.5)
2 ЭСТД	1	10	20.5** (14.5—21.3)	12	5.0 (2.5—12.8)	10	21.0** (12.8—23.3)	10	4.5 (0—13.0)
	7	12	19.5** (18.0—21.8)	12	10.5 (6.3—14.5)	11	16.0** (15.0—20.0)	11	4.0 (2.0—5.0)
	14	10	8.5** (6.8—11.5)	11	12.0** (9.0—13.0)	10	8.5** (6.8—10.8)	10	9.0** (7.0—12.3)

Примечание. * $p \leq 0.05$ по сравнению с группой «интактный контроль»; ** $p \leq 0.05$ по сравнению с группой «аллоксановый диабет — контроль».

Производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты существенно корригировали показатели теста «закапывания» у мышей с аллоксановым диабетом (табл. 1). Выраженность и темп развития этого эффекта зависели от особенностей химической структуры изучаемых лекарственных средств. Наиболее выраженное действие оказывали производные 3-оксипиридина (эмоксипин и мексидол), введение которых мышам с аллоксановым диабетом значительно повышало показатели теста «закапывание шариков» на всех сроках эксперимента (табл. 1). Как видно, уже после первого применения эмоксипина во всех дозах и мексидола в относительно высоких дозировках (ЭСТД и 2ЭСТД) интенсивность «закапывания

шариков» возростала в 2.2—4.2 раза по сравнению с группой «аллоксановый диабет — контроль». Следует добавить, что однократное введение мексидола в средней дозе (ЭСТД) увеличивало показатели «закапывания шариков» не только в сравнении с группой «аллоксановый диабет — контроль», но и с «интактным контролем» ($p = 0.029$). Семикратное применение производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты приводило к некоторому уменьшению выраженности изучаемого эффекта. В случае эмоксипина это проявилось утратой его корригирующего действия при введении в средней дозе. При семикратном введении эмоксипина в минимальной и максимальной дозах, а также мексидола в относительно высоких дозах показатели теста «закапывание шариков» оказались в 2.1—2.7 раза больше значений группы «аллоксановый диабет — контроль», но не отличались от параметров «интактного контроля» ($p = 0.101—0.930$). Наилучшая коррекция нарушенного поведения в тесте «закапывание шариков» наблюдалась при двухнедельном применении эмоксипина и мексидола во всех изученных дозах. Оба препарата увеличивали показатели теста «закапывание шариков» в 2.8—7.7 раз относительно группы «аллоксановый диабет — контроль» (табл. 1). Однако эмоксипин существенно превосходил мексидол по эффективности. Особенно ярко это проявилось при введении препаратов в относительно низких дозах (1/2 ЭСТД и ЭСТД). Применение эмоксипина в обозначенных дозировках увеличивало интенсивность «закапывания» не только по сравнению с группой «аллоксановый диабет — контроль» (табл.1), но и с «интактным контролем», а также с группами мышей, получавших мексидол в соответствующих дозах (1/2 ЭСТД и ЭСТД) ($p < 0.001$ во всех случаях). При обсуждении установленных различий между эмоксипином и мексидолом следует обратить внимание на стимулирующую активность их общего катиона (2-этил-6-метил-3-оксипиридина), которая компенсируется превалирующим седативным действием сукцинат-аниона в случае мексидола и остается несбалансированной в случае эмоксипина [8].

Необходимо заметить, что действие производных 3-оксипиридина на показатели теста «закапывание шариков» у мышей с аллоксановым диабетом не зависело от нормализующего влияния соответствующих препаратов на гипергликемию. Это иллюстрируется 2-недельным интервалом между началом нормализации поведения в тесте «закапывания» и уменьшением гипергликемии в процессе курсового применения эмоксипина и мексидола (табл. 2). Оба препарата достоверно снижали гипергликемию лишь после 14-дневного курсового применения, в то время как активизация поведения в тесте «закапывания» наблюдалась уже после однократного введения обоих производных 3-оксипиридина. Важно добавить, что эмоксипин, превосходивший мексидол по результатам теста «закапывания», уступал ему по влиянию на диабетическую гипергликемию, вызывая ее транзиторное усугубление при 7-дневном введении в минимальной дозе.

Производное янтарной кислоты (реамберин) и препарат сравнения (α -ЛК) существенно уступали производным 3-оксипиридина по способности корригировать показатели теста «закапывания», но превосходили их по позитивному влиянию на динамику гликемии у мышей с аллоксановым диабетом. Как видно (табл. 1), увеличение показателей теста «закапывание шариков» по сравнению с группой «аллоксановый диабет — контроль» наблюдалось только после двухнедельного введения реамберина и α -ЛК в относительно высоких дозах. При этом уже однократное введение реамберина в минимальной дозе достоверно уменьшало выраженность гипергликемии, а при 14-дневном применении данный эффект наблюдался во всем диапазоне использованных доз. Снижение гипергликемии под действием α -ЛК во всех дозах на неделю опережало активизацию поведения мышей в тесте «закапывания» при курсовом применении этого препарата в относительно высоких дозах.

Сопоставление полученных данных с результатами ранее выполненных исследований свидетельствует об очевидном сходстве распределения изученных препаратов по способности изменять показатели теста «закапывания» (табл. 1) и

Т а б л и ц а 2

Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на гликемию (ммоль/л) при экспериментальном сахарном диабете [Ме (LQ-UQ)]

Группа	Кратность введения	n	Эмоксипин	n	Реамберин	n	Мексидол	n	α -Липоевая кислота
Контрольные группы									
Интактный контроль	1	19	4.4 (2.3—5.3)	14	4.7 (2.9—6.6)	18	8.0 (4.8—11.5)	18	8.0 (4.8—11.5)
	7	10	6.1 (4.1—8.8)	10	5.0 (4.1—6.3)	10	6.1 (4.1—8.8)	10	5.9 (4.7—7.0)
	14	11	6.4 (5.9—7.0)	15	7.6 (5.3—8.6)	11	6.4 (5.9—7.0)	11	7.9 (5.3—8.6)
Аллоксановый диабет — контроль	1	14	12.7* (5.5—24.9)	12	21.1* (7.9—33.5)	14	19.5* (10.6—22.6)	14	19.5* (10.6—22.6)
	7	12	26.9* (16.4—32.0)	12	24.2* (22.4—29.8)	12	26.9* (16.4—32.0)	10	25.1* (17.8—26.9)
	14	11	18.6* (16.4—26.5)	13	26.9* (17.7—29.3)	11	18.6* (16.4—26.5)	10	27.9* (19.4—29.6)
Экспериментальные группы									
1/2 ЭСТД	1	15	14.3 (3.9—34.4)	15	7.5** (3.8—14.0)	15	21.5 (17.3—22.4)	14	22.5 (17.7—35.4)
	7	12	32.6** (28.7—38.6)	11	27.8 (23.8—29.7)	10	26.1 (21.7—35.1)	15	16.8** (15.2—18.6)
	14	10	17.7 (13.7—19.4)	11	13.5** (9.8—23.9)	11	6.6** (5.7—15.4)	13	8.6** (7.2—14.7)
ЭСТД	1	15	10.7 (5.2—25.3)	16	8.8 (5.8—27.2)	14	19.6 (11.3—22.0)	13	22.0 (14.9—24.0)
	7	10	28.9 (24.3—34.6)	11	27.5 (21.1—33.9)	11	22.7 (14.5—30.7)	12	17.2** (13.7—18.5)
	14	10	12.0** (8.6—14.9)	11	11.0** (10.3—20.1)	11	12.5** (6.4—15.6)	11	8.8** (7.3—10.0)
2 ЭСТД	1	13	20.9 (11.0—27.8)	15	8.6 (4.6—20.2)	17	20.9 (12.7—23.6)	15	21.6 (19.7—23.0)
	7	10	26.7 (22.6—31.9)	11	21.4 (18.6—31.0)	12	24.7 (11.6—29.2)	10	16.9** (15.3—20.9)
	14	10	9.8** (6.4—13.1)	11	11.1** (8.9—19.3)	11	9.0** (6.9—14.6)	11	9.1** (7.3—11.1)

Примечание. * $p \leq 0.05$ по сравнению с группой «интактный контроль»; ** $p \leq 0.05$ по сравнению с группой «аллоксановый диабет — контроль».

уменьшать морфологические признаки поражения ростральных структур головного мозга при аллоксановом диабете [4, 5, 7]. В обоих случаях экспериментальная терапия производными 3-оксипиридина (эмоксипином и мексидолом) оказалась более эффективной, чем применение изолированного производного янтарной кислоты (реамберина) и препарата сравнения (α -ЛК). Кроме того, в обоих случаях изолированное производное 3-оксипиридина (эмоксипин) продемонстриро-

вало более выраженное корригирующее действие, чем мексидол, одновременно являющийся производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты. Данный факт дополнительно иллюстрирует преимущество 3-оксипиридинового компонента изученных лекарственных средств. Следует добавить, что уменьшение выраженности морфологических проявлений диабетической энцефалопатии, так же как изменения показателей теста «закапывания» под действием изученных препаратов, не зависели от динамики их корригирующего влияния на диабетическую гипергликемию. Завершая обсуждение полученных данных необходимо подчеркнуть, что направленность влияния производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на поведение мышей в тесте «закапывание шариков» существенно зависит от исходного состояния животных. Известно, что в соответствии с общей закономерностью [12] однократное введение эмоксипина, реамберина и мексидола интактным мышам подавляет поведение мышей в тесте «закапывание шариков» в прямой зависимости от выраженности седативного действия анализируемых препаратов [8]. В условиях экспериментального сахарного диабета, сопровождающегося снижением интенсивности «закапывания», курсовое введение изученных препаратов, наоборот, увеличивает его показатели, способствуя нормализации данной формы поведения у больных мышей (табл. 1). В целом полученные результаты позволяют считать, что нормализация показателей теста «закапывание шариков» в процессе курсового применения производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты при аллоксановом диабете отражает их церебропротекторный потенциал при диабетической энцефалопатии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Волчегорский И. А., Долгушин И. И., Колесников О. Л., Цейликман В. Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск. Изд-во Челябинского гос. пед. ун-та. 2000.
- [2] Волчегорский И. А., Рассохина Л. М., Мирошниченко И. Ю. Антидепрессивное действие эмоксипина и мексидола при аллоксановом диабете у мышей. Эксперим. и клин. фармакология. 72(2) : 11—15. 2009.
- [3] Волчегорский И. А., Рассохина Л. М., Мирошниченко И. Ю. Антидепрессивное действие α -липовой кислоты и реамберина при аллоксановом диабете у мышей. Проблемы эндокринологии. 55(4) : 20—24. 2009.
- [4] Волчегорский И. А., Рассохина Л. М., Мирошниченко И. Ю. Церебропротекторное действие производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в остром периоде аллоксанового диабета у крыс. Эксперим. и клин. фармакология. 74(5) : 17—25. 2011.
- [5] Волчегорский И. А., Рассохина Л. М., Мирошниченко И. Ю. Динамика состояния системы перекисное окисление липидов—антиоксидантная защита при аллоксановом диабете у крыс. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 155(1) : 31—35. 2013.
- [6] Волчегорский И. А., Рассохина Л. М., Мирошниченко И. Ю. Динамика начальных проявлений экспериментальной диабетической энцефалопатии. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 99(4) : 491—500. 2013.
- [7] Волчегорский И. А., Рассохина Л. М., Мирошниченко И. Ю. Церебропротективное действие производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты при экспериментальном сахарном диабете. Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 113(6) : 50—61. 2013.
- [8] Волчегорский И. А., Мирошниченко И. Ю., Рассохина Л. М., Файзуллин Р. М., Пряхина К. Е. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на обсессивно-компульсивную активность мышей в тесте «закапывание шариков». Эксперим. и клин. фармакология. 77(10) : 10—14. 2014.
- [9] Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М. Гриф и К. 2012.
- [10] Angoa-Pérez M., Kane M. J., Briggs D. I., Francescutti D. M., Kuhn D. M. Marble burying and nestlet shredding as tests of repetitive, compulsive-like behaviors in mice. J. Vis. Exp. 82 : 1—7. 2013.

- [11] *Deacon R. M.* Burrowing in rodents: a sensitive method for detecting behavioral dysfunction. *Nat. Protoc.* 1(1) : 118—121. 2006.
- [12] *Deacon R. M.* Digging and marble burying in mice: simple methods for in vivo identification of biological impacts. *Nat. Protoc.* 1(1) : 122—124. 2006.
- [13] *Fineberg N. A., Chamberlain S. R., Hollander E., Boulougouris V., Robbins T. W.* Translational approaches to obsessive-compulsive disorder: from animal models to clinical treatment. *Br. Pharmacol.* 164 : 1044—1061. 2011.
- [14] *Ichimaru Y., Egawa T., Sawa A.* 5-HT1A-receptor subtype mediates the effect of fluvoxamine, a selective serotonin reuptake inhibitor, on marble-burying behavior in mice *Jpn. J. Pharmacol.* 68 : 65—70. 1995.
- [15] *Jimenez-Gomez C., Osentoski A., Woods J. H.* Pharmacological evaluation of the adequacy of marble burying as an animal model of compulsion and/or anxiety. *Behav. Pharmacol.* 22(7) : 711—713. 2011.
- [16] *Kodl C. T., Seaquist E. R.* Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocrine Rev.* 29(4) : 494—511. 2008.
- [17] *Millan M. J., Lejeune F., Gobert A., Brocco M., Auclair A., Bosc C., Rivet J. M., Lacoste J. M., Cordi A., Dekeyne A.* S18616, a highly potent spiroimidazoline agonist at alpha(2)-adrenoceptors: II. Influence on monoaminergic transmission, motor function, and anxiety in comparison with dexmedetomidine and clonidine. *The J. Pharmacol. Therap.* 295(3) : 1206—1222. 2000.
- [18] *Mitra S., Bastos C. P., Chesworth S., Frye C., Bult-Ito A.* Strain and sex based characterization of behavioral expressions in non-induced compulsive-like mice. *Physiol. Behav.* 168 : 103—111. 2017.
- [19] *Thomas A., Burant A., Bui N., Graham D., Yuva-Paylor L. A., Paylor R.* Marble burying reflects a repetitive and perseverative behavior more than novelty-induced anxiety. *Psychopharmacology (Berl.)* 204(2) : 361—373. 2009.
- [20] *Ziegler D., Tritschler H. J., Строчков И. А., Аметов А. С.* Лечение диабетической полиневропатии тиоктовой кислотой (обзор литературы). *Фарматека.* 17 : 28—36. 2008.

Поступила 12 X 2017
После доработки 10 XII 2017