

АНТИДЕПРЕССИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭМОКСИПИНА И МЕКСИДОЛА ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ У МЫШЕЙ

И. А. Волчегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко¹

Развитие аллоксанового диабета у мышей сопровождается увеличением длительности “поведения отчаяния”, гомологичного депрессии у человека, и сопутствующим снижением активности животных в “открытом поле”. Курсовое применение эмоксипина и мексидола в течение 7 и 14 дней в дозах, эквивалентных терапевтическому диапазону для человека, оказывает антидепрессивное действие, проявляющееся редукцией “поведения отчаяния” и активизацией больных мышей в “открытом поле”. Через 14 дней от начала применения эмоксипина и мексидола их антидепрессивный эффект сопровождается снижением содержания глюкозы в крови мышей с аллоксановым диабетом. Эмоксипин, в отличие от мексидола, вызывает транзиторное усугубление диабетической гипергликемии через 7 дней от начала введения. Мексидол характеризуется оптимальным соотношением антидепрессивной активности и благоприятного влияния на углеводный обмен, что позволяет считать его перспективным средством для лечения депрессии при сахарном диабете.

Ключевые слова: аллоксановый диабет, депрессивные расстройства, гипергликемия, производные 3-оксипиридина

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) относится к числу заболеваний, связанных с высоким риском развития сопутствующей депрессии [9]. СД-коморбидная депрессия рассматривается как важный фактор метаболической декомпенсации основного заболевания, эскалации его поздних осложнений и существенного снижения качества жизни больных [6, 9, 10]. Целенаправленное лечение депрессии у больных СД приводит не только к развитию тимоаналептического эффекта, но и способствует нормализации углеводного обмена [6, 9]. Вместе с тем на фоне СД отмечается снижение эффективности средств фармакотерапии депрессии [13]. Отдельные антидепрессанты обладают транзиторным гипергликемизирующим действием [9], а патогенетическая коррекция гипергликемии (инсулинотерапия) оказывает неблагоприятное влияние на аффективный статус [12].

Перспектива оптимизации лечения депрессии при СД связана с использованием оригинальных отечественных производных 3-оксипиридина — эмоксипина и мексидола (разные соли 2-этил-6-метил-3-оксипиридина). Эти средства существенно уменьшают аффективные нарушения, связанные с поздними осложнениями СД, и повышают качество жизни пациентов [3, 7].

Работа посвящена изучению влияния эмоксипина и мексидола на выраженность депрессивных расстройств поведения (ДРП) в сопоставлении с динамикой гликемии при аллоксановом диабете у мышей.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на 326 половозрелых беспородных мышах обоего пола, массой 18 – 25 г. Организация работы соответствовала международным этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных [8]. СД моделировали путем подкожного введения аллоксана тригидрата (“La Chema”, Чехия) или аллоксана моногидрата (“ДИАЭМ”, Россия) в эквивалентных дозах (300 и 245 мг/кг соответственно). Мыши контрольной группы получали эквивалентное количество 0,9 % раствора NaCl.

Через 72 ч после индукции СД мышей, получивших инъекцию аллоксана, равномерно распределяли на подгруппы для терапии производными 3-оксипиридина и контроля. Лекарственные средства вводили внутривенно, один раз в сутки, на протяжении 14 дней. Эмоксипин и мексидол применяли в 3 дозах, экстраполированных из разовых дозировок терапевтического диапазона для человека с учетом различий в величинах относительной площади поверхности тела [1]. В обоих 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, Московский эндокринный завод) использовали в дозах 12,5; 25 и 50 мг/кг. Мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат, ООО МЦ “Эллара”, Москва) применяли в дозах 25, 50 и 100 мг/кг. Животные контрольных подгрупп получали соответствующие объемы 0,9 % раствора NaCl. Для предотвращения фатального кетоацидоза и гибели мышей, начиная с 4 дня после инъекции аллоксана, всем животным с экспериментальным СД проводили базис-

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. И. А. Волчегорский) Челябинской государственной медицинской академии, Челябинск, 454092, ул. Воровского, 64.

ную инсулинотерапию. С этой целью мышам 1 раз в сутки подкожно вводили 6 IU/kg инсулина аспарата двухфазного (НовоМикс 30 Пенфилл, “Novo Nordisk”, Дания).

Через 1, 7 и 14 дней от начала экспериментальной терапии оценивали мотивацию к изучению незнакомого пространства в “открытом поле” [15] с последующим изучением устойчивости к депрессогенному воздействию по длительности “поведения отчаяния” в 6-минутном тесте подвешивания за хвост [14]. Затем животных декапитировали и получали кровь для определения гликемии. Во всех случаях за сутки до эксперимента мышей лишали пищи при сохранении свободного доступа к воде.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ

SPSS-13.0. Данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). О достоверности межгрупповых различий судили по критериям Манна — Уитни, Вальда — Вольфовица и Колмогорова — Смирнова. Изучение взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции по Спирмену (r_s). Проверку статистических гипотез выполняли при критическом уровне значимости $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что введение аллоксана приводит к 2–4-кратному возрастанию концентрации глюкозы в крови мышей во все сроки эксперимента (табл. 1, 2). Базисная инсулинотерапия оказалась недостаточной

Таблица 1. Влияние эмоксипина на длительность “поведения отчаяния”, активность в “открытом поле” и выраженность гипергликемии при аллоксановом диабете у мышей

Группа	Курс введения	Горизонтальная активность (смена секторов)	Ориентировочная активность (вертикальные стойки)	Исследовательская активность (выглядывания через отверстия)	Длительность “поведения отчаяния”, с	Глюкоза, ммоль/л
Интактный контроль	1 введение (n = 19)	73,16 ± 7,00	14,37 ± 2,08	11,79 ± 1,46	131,74 ± 10,21	3,90 ± 0,39
	7 введений (n = 10)	96,30 ± 4,71	42,90 ± 1,94	41,60 ± 2,11	82,20 ± 5,20	6,89 ± 0,99
	14 введений (n = 11)	54,45 ± 3,21	27,55 ± 1,31	24,00 ± 1,62	131,91 ± 6,47	6,46 ± 0,17
Аллоксановый диабет (контроль)	1 введение (n = 14)	66,29 ± 9,11	10,86 ± 1,81*	9,50 ± 1,26*	173,21 ± 8,96*	18,30 ± 5,08*
	7 введений (n = 12)	38,75 ± 3,86*	20,67 ± 1,95*	17,83 ± 1,60*	177,08 ± 8,34*	23,93 ± 2,80*
	14 введений (n = 11)	15,82 ± 2,22*	7,73 ± 1,75*	7,09 ± 1,78*	261,73 ± 11,25*	20,81 ± 1,61*
1/2 ЭСТД (12,5 мг/кг)	1 введение (n = 15)	38,47 ± 7,59**	8,07 ± 1,77**	8,00 ± 1,82**	258,13 ± 25,39**	20,59 ± 4,93
	7 введений (n = 12)	52,75 ± 3,95**	25,50 ± 2,32	22,42 ± 2,40	139,00 ± 8,14**	33,39 ± 2,08**
	14 введений (n = 10)	23,90 ± 2,18**	14,90 ± 2,14**	14,40 ± 2,32**	208,40 ± 10,07**	16,73 ± 0,93
1 ЭСТД (25 мг/кг)	1 введение (n = 15)	37,53 ± 8,61	7,13 ± 2,19	7,33 ± 2,05	142,47 ± 15,41	15,40 ± 2,78
	7 введений (n = 10)	61,20 ± 3,92**	30,10 ± 2,47**	23,90 ± 1,71**	135,40 ± 4,54**	29,76 ± 2,15
	14 введений (n = 10)	28,80 ± 2,18**	18,80 ± 1,83**	18,60 ± 1,15**	199,30 ± 8,54**	11,80 ± 1,22**
2 ЭСТД (50 мг/кг)	1 введение (n = 13)	43,77 ± 10,58	9,00 ± 2,90	8,46 ± 2,37	208,62 ± 23,55	23,01 ± 5,03
	7 введений (n = 10)	56,80 ± 6,49**	24,20 ± 2,68	23,80 ± 3,45	139,60 ± 7,17**	28,12 ± 2,21
	14 введений (n = 10)	26,10 ± 2,76**	15,90 ± 2,08**	15,50 ± 1,83**	198,90 ± 11,74**	10,11 ± 1,08**

Примечания. Здесь и в табл. 2:

1. В таблице представлены результаты регистрации актов поведенческой активности, полученные в течение пятиминутного наблюдения за животными в “открытом поле”; длительность “поведения отчаяния” оценивали в 6-минутном тесте подвешивания за хвост.
2. Интактным мышам вместо аллоксана, эмоксипина и инсулина вводили 0,9 % NaCl; контрольным мышам с аллоксановым диабетом вместо эмоксипина вводили эквивалентное количество 0,9 % NaCl.
3. * — $p < 0,05$ по сравнению с интактным контролем; ** — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой мышей с аллоксановым диабетом.
4. Значимость межгрупповых различий оценивали с помощью непараметрических критериев Манна — Уитни, Вальда — Вольфовица, Колмогорова — Смирнова.

для коррекции гипергликемии, но эффективно предотвращала гибель больных животных. В отсутствие инсулинотерапии использованная доза аллоксана вызвала 100 % летальность мышей на 7-е сутки после введения.

Выраженная гипергликемия сопровождалась существенным снижением активности животных в “открытом поле” и нарастанием продолжительности “поведения отчаяния”. В объединенных выборках контрольных животных с аллоксановым диабетом во все сроки эксперимента длительность “поведения отчаяния” отрицательно коррелировала с изученными показателями поведения в “открытом поле” ($r_s = -0,487 \dots -0,875$; $p = 0,001 \text{ — } < 0,001$). Данная закономерность свидетельствует о том, что в основе угнетения мотивации к исследованию незнакомого пространства лежит ДРП, т.к. иммобильность в тесте подвешивания за хвост у мышей гомологична депрессии у человека [14].

Отдельного внимания заслуживает анализ взаимосвязей между длительностью “поведения отчаяния” и выраженностью гипергликемии в интегральных выборках контрольных мышей с различной продолжительностью аллоксанового диабета. Не взирая на парал-

лельный прирост концентрации глюкозы в крови и длительности иммобильности в тесте подвешивания за хвост, эти показатели не коррелировали между собой ни через 96 ч, ни через 10 дней после введения аллоксана. Это позволяет считать, что ДРП мышей на ранних стадиях экспериментального диабета не связаны с нарушениями углеводного обмена и, скорее всего, являются неспецифическим проявлением “поведения болезни” [11], обусловленным воспалительным поражением поджелудочной железы и печени в ранние сроки после введения аллоксана [4]. Лишь через 17 суток с момента индукции аллоксанового диабета была выявлена прямая зависимость продолжительности “поведения отчаяния” от показателей гликемии ($r_s = 0,571$; $p < 0,001$). По-видимому, этот срок характеризуется формированием состояния, гомологичного диабетической энцефалопатии человека, при которой хроническая гипергликемия становится основным фактором метаболического поражения головного мозга с сопутствующим развитием депрессии [6]. По мере увеличения продолжительности экспериментального сахарного диабета в контрольных группах животных отмечалось прогрессивное нарастание дефицита ак-

Таблица 2. Влияние мексидола на длительность “поведения отчаяния”, активность в “открытом поле” и выраженность гипергликемии при аллоксановом диабете у мышей

Группа	Курс введения	Горизонтальная активность (смена секторов)	Ориентировочная активность (вертикальные стойки)	Исследовательская активность (выглядывания через отверстия)	Длительность “поведения отчаяния”, с	Глюкоза, ммоль/л
Интактный контроль	1 введение (n = 18)	80,67 ± 7,48	13,83 ± 2,33	13,17 ± 1,62	107,89 ± 6,70	8,42 ± 1,03
	7 введений (n = 10)	96,30 ± 4,71	42,90 ± 1,94	41,60 ± 2,11	82,20 ± 5,20	6,89 ± 0,99
	14 введений (n = 11)	54,45 ± 3,21	27,55 ± 1,31	24,00 ± 1,62	131,91 ± 6,47	6,46 ± 0,17
Аллоксановый диабет (контроль)	1 введение (n = 14)	44,64 ± 8,49*	11,36 ± 2,37	9,71 ± 1,91	181,79 ± 22,31*	17,82 ± 2,26*
	7 введений (n = 12)	38,75 ± 3,86*	20,67 ± 1,95*	17,83 ± 1,60*	177,08 ± 8,34*	23,93 ± 2,80*
	14 введений (n = 11)	15,82 ± 2,22*	7,73 ± 1,75*	7,09 ± 1,78*	261,73 ± 11,25*	20,81 ± 1,61*
1/2 ЭСТД (25 мг/кг)	1 введение (n = 15)	56,79 ± 8,91	9,50 ± 1,64	10,50 ± 1,76	175,86 ± 15,66	25,52 ± 2,95
	7 введений (n = 10)	30,70 ± 3,51	16,40 ± 2,10	14,90 ± 2,79	202,90 ± 14,71	28,15 ± 3,69
	14 введений (n = 11)	33,10 ± 2,72**	19,27 ± 1,48**	19,18 ± 1,39**	189,18 ± 10,04**	10,00 ± 1,49**
1 ЭСТД (50 мг/кг)	1 введение (n = 14)	56,54 ± 11,62	6,70 ± 1,41	7,00 ± 1,62**	156,85 ± 19,48	23,70 ± 4,37
	7 введений (n = 11)	42,09 ± 6,24	20,18 ± 2,56	24,27 ± 1,43**	118,91 ± 12,45**	23,18 ± 3,34
	14 введений (n = 11)	28,27 ± 2,69**	17,82 ± 2,05**	17,91 ± 1,52**	186,18 ± 10,13**	11,11 ± 1,32**
2 ЭСТД (100 мг/кг)	1 введение (n = 17)	55,47 ± 10,05	7,20 ± 1,35	8,13 ± 1,60	133,60 ± 19,63	23,74 ± 1,95
	7 введений (n = 12)	44,50 ± 7,97	22,00 ± 3,98	20,08 ± 4,04	180,75 ± 26,45	21,98 ± 2,93
	14 введений (n = 11)	31,36 ± 2,44**	18,00 ± 1,83**	17,64 ± 1,19**	165,00 ± 9,60**	10,30 ± 1,15**

тивности в “открытом поле” и длительности “поведения отчаяния” (табл. 1, 2).

Введение производных 3-оксипиридина мышам с аллоксановым диабетом привело к существенным изменениям показателей “поведения отчаяния” и активности в “открытом поле”. Направленность и выраженность эффекта зависели от дозы исследуемых средств и длительности их применения. Однократное введение производных 3-оксипиридина привело к развитию седативного эффекта, который наиболее ярко проявился при использовании эмоксипина (табл. 1). Через сутки после введения 1/2 ЭСТД эмоксипина было отмечено достоверное усугубление дефицита всех видов активности мышей в “открытом поле” и нарастание периода иммобильности в тесте подвешивания за хвост (табл. 1). Седативный эффект однократного применения мексидола оказался значительно менее выраженным (табл. 2): ЭСТД вызвал слабо выраженное, но статистически значимое уменьшение только показателя исследовательской активности животных.

Направленность действия производных 3-оксипиридина принципиально изменилась при их курсовом применении в течение 7 дней. Наиболее яркий эффект был отмечен для эмоксипина, который во всех изученных дозах значимо снижал длительность “поведения отчаяния” и одновременно увеличивал двигательную активность животных в “открытом поле” (табл. 1). При использовании ЭСТД этого лекарственного средства наблюдалась параллельная нормализация показателей ориентировочной и исследовательской активности. Недельное применение мексидола привело к менее выраженной коррекции изучаемых показателей (табл. 2). Лишь одна доза мексидола (ЭСТД) вызвала достоверную редукцию “поведения отчаяния” и сопутствующее увеличение исследовательской активности больных мышей. Изменение направленности психотропного эффекта эмоксипина и мексидола в зависимости от длительности применения свидетельствует о сходстве их действия с некоторыми трициклическими антидепрессантами, которые обладают отчетливой гипно-седативной активностью при однократном применении и вызывают тимоаналептический эффект при курсовом лечении [10].

14-дневное применение эмоксипина и мексидола вызвало наиболее выраженное сокращение “поведения отчаяния” и одновременную активизацию больных мышей в “открытом поле” (табл. 1, 2). Это действие отмечалось во всех изученных дозах обоих средств и свидетельствовало об их нормализующем влиянии на расстройства мотивированного поведения мышей при аллоксановом диабете. Полученный результат согласуется с данными клинических исследований, продемонстрировавших развитие выраженного тимоаналептического эффекта у больных СД, получавших курсовое лечение производными 3-оксипиридина [2, 3, 7]. В случае применения эмоксипина данный эффект сопровождался тенденцией к увеличению

концентрации глюкозы в крови пациентов [5]. В связи с этим особого внимания заслуживает сопоставление антидепрессивного действия производных 3-оксипиридина с их влиянием на динамику концентрации глюкозы в крови мышей с аллоксановым диабетом. Как видно (табл. 1), 7-дневное применение 1/2 ЭСТД эмоксипина привело к значимому усугублению гипергликемии у больных животных. Дальнейшее применение этого лекарственного средства в относительно высоких дозах (ЭСТД и 2ЭСТД) вызвало достоверное снижение содержания глюкозы в крови через 14 дней от начала экспериментальной терапии. Минимальная доза эмоксипина не оказала такого действия. Важно подчеркнуть, что корригирующее влияние эмоксипина на гликемию совпало по срокам с развитием наиболее выраженного антидепрессивного эффекта. Аналогичная ситуация отмечена при использовании отдельных антидепрессантов, которые обладают транзиторным гипергликемизирующим действием, но облегчают достижение компенсации СД одновременно с развитием тимоаналептического эффекта [9]. В отличие от эмоксипина, мексидол оказывал однонаправленное влияние на уровень глюкозы в крови и достоверно уменьшал выраженность гипергликемии через 14 дней от начала применения во всех изученных дозах. По-видимому, наиболее “метаболически безопасным” производным 3-оксипиридина следует признать мексидол, который может эффективно применяться для лечения депрессивных расстройств при СД и одновременно облегчать достижение компенсации углеводного обмена без транзиторного гипергликемизирующего эффекта. Оптимальное соотношение антидепрессивной активности и благоприятного влияния мексидола на углеводный обмен позволяют считать его перспективным средством для лечения СД-ассоциированной депрессии.

ВЫВОДЫ

1. Развитие аллоксанового диабета у мышей сопровождается расстройствами мотивированного поведения, гомологичными депрессии у человека.
2. Курсовое применение эмоксипина и мексидола в течение 7 и 14 дней в дозах, эквивалентных терапевтическому диапазону для человека, оказывает антидепрессивное действие, проявляющееся коррекцией расстройств мотивированного поведения мышей с аллоксановым диабетом.
3. Через 14 дней от начала применения эмоксипина и мексидола их антидепрессивный эффект сопровождается снижением содержания глюкозы в крови мышей с аллоксановым диабетом.
4. Эмоксипин, в отличие от мексидола, вызывает транзиторное усугубление диабетической гипергликемии через 7 дней от начала введения.
5. Мексидол характеризуется оптимальным соотношением антидепрессивной активности и благоприятного действия на показатели гликемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. А. Волчегорский, И. И. Долгушин, О. Л. Колесников, В. Э. Цейликман, *Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма*, Челябинск (2000), сс. 21 – 26.
2. И. А. Волчегорский, М. Г. Москвичева, Е. Н. Чащина, *Клин. мед.*, № 11, 31 – 35 (2004).
3. И. А. Волчегорский, М. Г. Москвичева, Е. Н. Чащина, *Ж. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, **105**(2), 41 – 45 (2005).
4. И. А. Волчегорский, В. Э. Цейликман, О. Б. Цейликман и др., *Вестн. РАМН*, № 8, 21 – 25 (2005).
5. И. А. Волчегорский, М. Г. Москвичева, Е. Н. Чащина, *Тер. арх.*, № 10, 10 – 15 (2005).
6. И. А. Волчегорский, Н. В. Местер, О. Г. Зотова, *Ж. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, **106**(9), 12 – 16 (2006).
7. И. А. Волчегорский, Н. В. Местер, *Клин. мед.*, № 2, 40 – 45 (2007).
8. Р. А. Копаладзе, *Усп. физиол. наук*, **29**(4), 74 – 92 (1998).
9. М. В. Коркина, Е. В. Елфимова, *Ж. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, **103**(12), 66 – 70 (2003).
10. А. Б. Смулевич, *Депрессии при соматических и психических заболеваниях*, Медицинское информационное агентство, Москва (2003).
11. R. Dantzer, R.-M. Bluthé, S. Laye, et al., *Neuroimmunomodulation: Molecular Aspects, integrative systems, and clinical advances*, № 840, 586 – 591 (1998).
12. J. H. Hoh, J. K. Park, H. J. Lee, et al., *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **68**(3), 243 – 248 (2005).
13. S. Miyata, S. Hirano, and J. Kamei, *Neuropsychopharmacology*, **29**(3), 461 – 469 (2004).
14. L. Steru, R. Chermat, B. Thierry, and P. Simon, *Psychopharmacology*, № 85, 367 – 370 (1985).
15. M. L. Weischer, *Psychopharmacology*, № 50, 275 – 279 (1976).

Поступила 17.06.08

ANTIDEPRESSANT ACTION OF 3-OXYPYRIDINE DERIVATES
IN MICE WITH ALLOXAN DIABETES

I. A. Volchegorskii, L. M. Rassokhina, and I. Yu. Miroshnichenko

Department of Pharmacology, Chelyabinsk State Medical Academy, ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

The development of alloxan diabetes in mice is accompanied by prolonged desperate behavior (analogous to human depression) and decreased activity of animals in the open field test. Course administration of emoxylin and mexidol in doses corresponding to the human therapeutic range renders the antidepressant action manifested by reduced desperate behavior and increased activity in the open field. The antidepressant effect of emoxylin and mexidol is accompanied by a decrease in the blood glucose level after 14 days of administration. Emoxylin, in contrast to mexidol, provokes transient deterioration of diabetic hyperglycemia after 7 days of administration. Mexidol is characterized by an optimal combination of antidepressant action and favorable impact on carbohydrate metabolism that makes this 3-oxypyridine derivative a promising substance for the treatment of depression in diabetic patients.

Key words: Alloxanogenic diabetes, depression-like behavioral disorders, hyperglycemia, 3-oxypyridine derivatives