

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 615.015

Влияние ингибиторов циклооксигеназы эторикоксиба и диклофенака натрия, а также их комбинаций с мексидолом на поведение крыс**Е.А. Иванова* , А.И. Матюшкин , А.Г. Васильчук , Т.А. Воронина **

Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова, Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8
**e-mail: iwanowaea@yandex.ru*

Изучено влияние нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) – селективного ингибитора циклооксигеназы (ЦОГ)-2 эторикоксиба и неселективного ингибитора ЦОГ диклофенака натрия – на поведение крыс при однократном пероральном введении в дозах 1 и 10 мг/кг, и оценен их эффект в комбинации с антиоксидантным препаратом сукцинатом 2-этил-6-метил-3-оксипиридина (мексидолом). Установлено, что оба ингибитора ЦОГ в дозе 10 мг/кг снижают двигательную активность крыс в тесте «Открытое поле», а селективный ингибитор ЦОГ-2 (10 мг/кг) еще и увеличивает длительность иммобилизации животных в тесте подвешивания за хвост. Применение эторикоксиба и диклофенака натрия в малой дозе (1 мг/кг) совместно с мексидолом в дозе 25 мг/кг, в которой препарат усиливает противовоспалительный эффект изучаемых ингибиторов ЦОГ, не приводит к развитию отклонений поведения, подобных зарегистрированным при введении НПВП в дозе 10 мг/кг. Более того, использование ингибиторов ЦОГ (1 мг/кг) в комбинации с мексидолом (25 мг/кг) вызывает повышение двигательной активности крыс. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности дальнейшего исследования влияния препаратов с антиоксидантным действием на выраженность основных и побочных эффектов НПВП, особенно при их курсовом применении.

Ключевые слова: *диклофенак натрия, эторикоксиб, мексидол, двигательная активность, тест подвешивания за хвост, крысы*

Более 284 млн человек в мире страдают тревожными расстройствами, более 264 млн человек – депрессией и более 45 млн человек – биполярным расстройством [1]. Схемы традиционной фармакологической коррекции заболеваний, сопровождающихся психическими и невротическими расстройствами, часто бывают недостаточно эффективны, поэтому изучение подходов к повышению эффективности фармакотерапии этих нозологий не теряет своей значимости. В качестве одного из них рассматривается применение противовоспалительных средств, так как известно, что в патогенез как тревожных состояний, так и депрессивных расстройств вовлечено воспаление.

Воспалительный каскад как звено в патогенезе тревожных расстройств запускается при различной стрессовой активации. С одной стороны, длительное воздействие стрессовых факторов, являющихся источником страха и тревоги при посттравматическом стрессовом расстройстве, генерализованном тревожном расстройстве, паническом расстройстве и фобиях, приводит к сопровождающейся увеличением продукции цитокинов стимуляции клеток иммунной системы как на перифе-

рии, так и в центральной нервной системе [2]. С другой стороны, выраженность стресс-индуцированного воспаления модулируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой (ГГНС) и автономной нервной системой. Однако если активация ГГНС с последующей секрецией глюкокортикоидов в ответ на стрессовое воздействие обычно приводит к предупреждению развития воспалительной реакции за счет ингибирования NF-κB-сигналинга [3], то увеличение концентрации норадреналина вследствие стрессового влияния стимулирует NF-κB, который запускает реакцию иммунной системы с увеличением продукции цитокинов [4]. Следовательно, можно полагать, что хронические патологические процессы, при которых снижается активность ГГНС и в противовес повышается активность симпатической нервной системы, сопровождаются воспалением [2].

К связанным со стрессом психическим расстройствам, при которых развивается глюкокортикоидная резистентность, относятся большое депрессивное расстройство и биполярное расстройство [5]. При большом депрессивном рас-

стройстве наблюдается увеличение симпатического тонуса [6], а у страдающих им пациентов, переживших стрессовые ситуации в раннем возрасте, в ответ на психосоциальный стресс повышаются концентрация интерлейкина-6 (IL-6) в плазме крови и связывание NF- κ B с ДНК периферических мононуклеаров, причем уровни этих маркеров коррелируют с тяжестью заболевания [7]. Синтез IL-6 стимулирует образующийся в каскаде арахидоновой кислоты простагландин E₂ [8], уровень которого, по данным некоторых исследований, коррелирует с тяжестью симптомов большого депрессивного расстройства [9, 10]. В экспериментах на мышах IL-6 усиливает метаболизм серотонина в мозге животных [11], а в клинических исследованиях зарегистрировано повышение эффективности терапии депрессий селективными ингибиторами обратного захвата серотонина у пациентов, принимающих ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)-2 [12, 13]. Кроме того, известно, что вальпроаты, карбамазепин и препараты лития снижают метаболизм арахидоновой кислоты [14]. Однако идея о снижении метаболизма арахидоновой кислоты как о подходе к терапии аффективных и тревожных расстройств не находит однозначных подтверждений. Так, установлено, что хотя у пациентов с впервые выявленными опухолями, принимавших в течение года до постановки диагноза ацетилсалициловую кислоту в малой дозе (20–150 мг в сутки), снижен риск развития тревожных, депрессивных и других обусловленных стрессом расстройств, прием иных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), напротив, увеличивает риск возникновения таких расстройств [15].

Целью настоящего исследования были сравнение влияния НПВП – селективного ингибитора ЦОГ-2 эторикооксиба и неселективного ингибитора ЦОГ диклофенака натрия – на поведение крыс при однократном пероральном введении, а также оценка изменения поведения животных при введении комбинаций этих НПВП с мексидолом. Мексидол (сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина) – разработанный в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова антиоксидантный препарат, обладающий, наряду с другими эффектами, свойством усиливать способность ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса к связыванию [16, 17]. Экспериментально установлено, что применение мексидола в комбинации с диклофенаком натрия и эторикооксибом усиливает выраженность противовоспалительного действия этих НПВП [18].

Материалы и методы

Животные. В работе использовали половозрелых аутбредных белых крыс-самцов массой 220–240 г, полученных из питомника лабораторных животных филиала «Столбовая» ФГБУН «Науч-

ный центр биомедицинских технологий ФМБА» (Московская область, Россия). Организацию и проведение работ осуществляли в соответствии с ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами», ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», Директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях, и правилами, утвержденными этической комиссией НИИ фармакологии имени В.В. Закусова. Каждая экспериментальная группа включала 10–12 животных.

Изучаемые препараты. Диклофенак натрия (Novartis Pharma Stein AG, Швейцария) и эторикоксиб (Merck Sharp & Dohme B.V., Нидерланды) применяли в дозах 1 и 10 мг/кг; мексидол (ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия) – в дозе 25 мг/кг; использовали комбинации НПВП в дозе 1 мг/кг и мексидола в дозе 25 мг/кг; растворителем служил физиологический раствор. Выбор доз НПВП и используемого в комбинации с ними мексидола обусловлен тем, что в этих дозах НПВП, как и НПВП в комбинации с мексидолом проявляют противовоспалительный эффект в методике каррагенанового отека лапы у крыс [18]. Изучаемые препараты, их комбинации и физиологический раствор (контрольной группе) вводили перорально за 1 ч до регистрации поведения животных в методиках «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт», а также в тесте подвешивания за хвост.

Тест «Открытое поле». Поведение крыс регистрировали в течение 3 мин в установке «Открытое поле» (НПК «Открытая Наука», Россия). Установка представляет собой камеру диаметром 90 см с бортиком высотой 38 см. Пол арены расчерчен на 19 секторов, которые располагаются в 3 ряда (ряд секторов на периферии, сектора средней части арены и центральный сектор), и имеет 13 отверстий по 4 см. Регистрировали горизонтальную двигательную активность крыс на периферии и в центральной зоне поля (за центральную зону принимали сектора в средней части поля и центральный сектор), вертикальную двигательную активность (стойки), число обследованных отверстий, эпизодов груминга и количество болюсов [19].

Тест «Приподнятый крестообразный лабиринт». Установка «Приподнятый крестообразный лабиринт» (НПК «Открытая Наука», Россия) представляет собой крестообразную арену с двумя открытыми и двумя закрытыми (высота стенок закрытых рукавов 30 см) рукавами длиной 50 см и шириной 14 см, расположенную на тележке высотой 55 см. В течение 5 мин наблюдения за по-

ведением животных в установке «Приподнятый крестообразный лабиринт» регистрировали время, проведенное крысами на центральной площадке, в открытых и закрытых рукавах, а также число заходов в открытые и закрытые рукава установки [19].

Тест подвешивания за хвост в модификации для крыс [20] является моделью поведения отчаяния, основанной на том, что кратковременный неизбежный стресс провоцирует иммобилизацию животных. Крысы были подвешены за хвост с помощью клейкой ленты на расстоянии 58 см над полом. Время (в секундах) иммобилизации (за состояние иммобилизации принимали такое состояние, когда крысы висели без каких-либо движений) животных регистрировали каждые 3 мин в течение 6 мин наблюдения.

Статистическую обработку результатов экспериментов осуществляли с помощью свободной программной среды вычислений R версии 4.0.4. Нормальность распределения данных проверяли критерием Шапиро-Уилка с последующей оценкой межгруппового равенства дисперсий критерием Бартлетта. Так как распределение в выборках отличалось от нормального, использовали критерий Краскела-Уоллиса, являющийся непараметрической альтернативой однофакторного дисперсионного анализа. В том случае, если рассчитанное значение критерия Краскела-Уоллиса превышало критическое, различия показателей считали статистически значимыми. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами дополнительно проводили парное сравнение выборок при помощи апостериорного критерия Данна. Для сравнения значений времени иммобилизации в тесте подвешивания за хвост в двух временных точках у одних и тех же животных использовали парный критерий Вилкоксона. Результаты представляли в виде медианы (Me) и межквартильного размаха ($Q1-Q3$). Различия между группами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты изучения влияния НПВП и их комбинаций с мексидолом на ориентировочно-исследовательское поведение и двигательную активность крыс в тесте «Открытое поле» свидетельствуют о том, что нет значимых отличий поведения крыс, которым вводили НПВП в дозе 1 мг/кг или мексидол в дозе 25 мг/кг, от поведения контрольных животных. Однако повышение дозы как селективного ингибитора ЦОГ-2, так и неселективного ингибитора ЦОГ до 10 мг/кг приводило к двукратному снижению горизонтальной двигательной активности крыс на периферии установки по сравнению с показателем контрольных животных. Добавление в комбинацию к НПВП в дозе 1 мг/кг мексидола в дозе 25 мг/кг,

при однократном введении в которой препарат не проявляет активности, но усиливает противовоспалительное действие диклофенака натрия и эторикоксиба, повышает двигательную активность крыс. Так, сумма пересеченных границ секторов пола установки крысами, которым вводили комбинации диклофенака натрия или эторикоксиба с мексидолом, соответственно на 28,9% и 20% больше, чем значение этого показателя в контрольной группе. При этом горизонтальная двигательная активность групп крыс, которым вводили комбинации НПВП и мексидола, была выше, чем в группах животных, которым вводили только НПВП. Так, при введении крысам комбинации диклофенака натрия в дозе 1 мг/кг и мексидола по сравнению с введением только диклофенака натрия в дозе 1 мг/кг горизонтальная активность на периферии установки повысилась на 29,4%, суммарная горизонтальная активность – на 38%. Различия этих показателей при введении неселективного ингибитора ЦОГ в дозе 10 мг/кг и комбинации диклофенака натрия в дозе 1 мг/кг с мексидолом были более выражены: при введении комбинации горизонтальная активность крыс на периферии установки была в 2,2 раза выше, суммарная горизонтальная активность – в 2,4 раза выше. В группе животных, которым вводили комбинацию эторикоксиба в дозе 1 мг/кг и мексидола, горизонтальная двигательная активность на периферии установки была на 22,2% выше, чем в группе крыс, которым вводили только эторикоксиб в дозе 1 мг/кг, и в 2,5 раза – по сравнению с группой животных, получавших эторикоксиб в дозе 10 мг/кг. Кроме того, суммарная горизонтальная двигательная активность животных, получавших комбинацию эторикоксиба и мексидола, была в 2,5 раза выше, чем в группе крыс, которым вводили эторикоксиб в дозе 10 мг/кг (таблица 1).

В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт», в котором уровень испытываемого животными стресса выше по сравнению с тестом «Открытое поле», животные контрольной группы практически весь период наблюдения ($Me - 287$ с, $Q1 - 272$ с, $Q3 - 293$ с) демонстрировали характерное для крыс рефлекторное избегание освещенных открытых рукавов установки и предпочтение затемненных стенками закрытых рукавов (норковый рефлекс). Время, проведенное в закрытых рукавах установки, в группах крыс, которым вводили изучаемые НПВП, мексидол в дозе 25 мг/кг и комбинации НПВП в дозе 1 мг/кг с мексидолом, практически не отличалось от показателя контрольной группы, что свидетельствует об отсутствии их влияния на тревожность животных. По показателям числа заходов в открытые и закрытые рукава установки, а также времени нахождения на центральной площадке статистически значимых различий между группами не зафиксировано.

Таблица 1

Влияние диклофенака натрия, эторикоксиба и их комбинаций с мексидолом при однократном пероральном введении на поведение крыс в тесте «Открытое поле», Ме (Q1–Q3)

Группа	Горизонтальная активность, пересечения границ секторов, ед.			Вертикальная активность, ед.	Число эпизодов гриминга, ед.	Число обследованных норок, ед.	Число болосов, ед.
	На периферии	В центральной части arenas	Сумма пересечений				
Контроль, физ.р-р	22,5 (19,5–24,8)	0,0 (0,0–0,5)	22,5 (21,8–25,5)	5,0 (3,5–9,0)	1,0 (0,5–3,0)	5,0 (4,0–9,0)	3,0 (1,0–4,0)
Мексидол 25 мг/кг	19,0 (17,0–24,0)	0,0 (0,0–1,0)	20,0 (17,0–26,0)	8,0 (7,0–12,0)	1,0 (1,0–3,0)	5,0 (3,0–9,0)	3,0 (2,0–4,0)
Диклофенак 1 мг/кг	18,0 (9,0–21,8)#	0,0 (0,0–1,0)	18,0 (9,8–23,5)#	5,0 (4,8–8,5)	1,5 (0,8–2,3)	4,5 (2,0–6,3)	3,5 (0,0–4,0)
Диклофенак 10 мг/кг	11,5 (8,5–14,0)*#	0,0 (0,0–1,0)	12,0 (9,5–15,5)#	5,5 (3,8–8,3)	1,0 (0,8–1,3)	3,5 (2,5–5,0)	3,5 (0,0–4,0)
Диклофенак 1 мг/кг + Мексидол 25 мг/кг	25,5 (22,0–31,0)	1,0 (0,0–2,3)	29,0 (22,8–31,0)*	6,5 (3,5–9,3)	0,5 (0,0–1,3)	5,0 (3,0–7,3)	2,5 (0,0–3,3)
Эторикоксиб 1 мг/кг	21,0 (12,3–24,3)#	0,0 (0,0–1,3)	21,5 (12,8–25,5)	7,5 (6,0–11,0)	1,5 (1,0–2,3)	8,0 (3,8–11,0)	1,5 (0,0–3,3)
Эторикоксиб 10 мг/кг	11,0 (9,5–16,5)*#	0,0 (0,0–0,0)	11,0 (9,5–16,5)#	8,0 (5,0–9,0)	1,0 (0,0–3,0)	5,0 (3,0–7,0)	1,0 (0,0–2,3)
Эторикоксиб 1 мг/кг + Мексидол 25 мг/кг	27,0 (22,0–31,0)	0,0 (0,0–1,0)	27,0 (22,0–31,0)*	7,0 (5,0–11,0)	1,0 (0,0–2,0)	6,0 (5,0–11,0)	1,0 (0,0–3,0)

Примечания: * – $p \leq 0,05$ по сравнению с контрольной группой, критерий Данна;

– $p \leq 0,05$ по сравнению с соответствующей комбинацией НПВП и мексидола, критерий Данна; физ.р-р – физиологический раствор

При оценке влияния препаратов на поведение отчаяния (иммобилизацию) крыс в тесте подвешивания за хвост установлено, что его длительность у животных контрольной группы во вторые 3 мин регистрации возрастает на 77,8% ($p < 0,05$, парный критерий Вилкоксона). Хотя при введении НПВП и их комбинаций с мексидолом такого выраженного увеличения длительности иммобилизации во второй временной интервал регистрации (относительно первых 3 мин регистрации) не наблюдалось, НПВП и их комбинации с мексидолом не снижали ее. Более того, при введении селективного ингибитора ЦОГ-2 эторикоксиба в дозе 10 мг/кг время поведения отчаяния крыс значительно возросло как в первые (на 64,8%), так и во вторые (на 39,6%) 3 мин регистрации по сравнению с контрольной группой при увеличении медианы его длительности за 6 мин наблюдения на 42,5%. Значимость отличий при введении эторикоксиба в дозе 10 мг/кг по всем трем зарегистрированным временным показателям была отмечена не только по сравнению с контрольной группой, но и по сравнению с группой животных, которым вводили эторикоксиб в дозе 1 мг/кг. Время иммобилизации при введении этого НПВП в дозе 10 мг/кг было больше на 61,8%, 61,4% и 51,4% соответственно за первые, вторые 3 мин и суммарные 6 мин наблюдения по сравнению с этими показателями при его введении в дозе 1 мг/кг. При этом значимое увеличение длительности поведения отчаяния при введении эторикоксиба в дозе 10 мг/кг по сравнению с длительностью поведения отчаяния в группе животных, которым вводили комбинацию эторикоксиба в дозе 1 мг/кг и мексидола, было зарегистрировано за первые 3 мин его регистрации (на 36,9%) и суммарно за 6 мин наблюдения (на 24,6%). Не-

обходимо отметить, что хотя в группах крыс, которым вводили диклофенак натрия, не зарегистрировано значимых отличий от показателей контрольной группы, длительность иммобилизации при его введении в дозе 10 мг/кг была значительно выше, чем при введении препарата в дозе 1 мг/кг – время иммобилизации за 6 мин увеличилось на 20,9%. Кроме того, при введении диклофенака натрия в дозе 10 мг/кг зарегистрировано значимое увеличение времени иммобилизации по сравнению с временем иммобилизации в группе крыс, которым вводили комбинацию диклофенака с мексидолом, за вторые 3 мин наблюдения (на 64,9%) и за 6 мин суммарно (на 28,5%) (таблица 2).

Таким образом, в настоящем исследовании не выявлено влияния диклофенака натрия и эторикоксиба в дозах 1 и 10 мг/кг (однократно, перорально), в которых они оказывают противовоспалительное действие на модели острого эксудативного воспаления – каррагенанового отека лапы – у крыс [18], на тревожность животных. Однако изученные НПВП в дозе 10 мг/кг снижают двигательную активность, а эторикоксиб, кроме того, в этой дозе увеличивает длительность поведения отчаяния животных в тесте подвешивания за хвост.

Известно, что неселективный ингибитор ЦОГ индометацин при однократном введении в дозе 10 мг/кг (внутрибрюшинно, введение осуществлялось за 60 мин до тестирования) вызывает повышение уровня тревожности, регистрируемого в методике «Открытое поле» по показателю «коэффициент ориентировочно-исследовательских реакций» (сумма значений горизонтальной и вертикальной активности, а также числа обследованных отверстий) у мышей линии Balb/c [21]. Однако этот эффект индометацина связывают не

Таблица 2

Влияние диклофенака натрия, эторикоксиба и их комбинаций с мексидолом при однократном пероральном введении на поведение крыс в тесте подвешивания за хвост, Ме (Q1–Q3)

Группа	Время иммобилизации, с		
	первые 3 мин	вторые 3 мин	за 6 мин
Контроль, физ.р-р	54,0 (53,0–72,0)	96,0 (84,5–102,5)	153,0 (142,0–169,0)
Мексидол 25 мг/кг	73,5 (62,5–89,3)	95,5 (71,3–97,8)	165,0 (151,5–207,20)
Диклофенак 1 мг/кг	60,0 (49,0–83,5)	87,0 (54,5–112,0)	153,0 (119,5–174,0)#
Диклофенак 10 мг/кг	83,0 (75,8–94,3)	110,5 (95,5–119,8)	185,0 (167,8–219,8)
Диклофенак 1 мг/кг + Мексидол 25 мг/кг	64,0 (49,5–76,0)	67,0 (51,0–89,0)#	144,0 (118,5–159,5)#
Эторикоксиб 1 мг/кг	55,0 (46,5–83,8)#	83,0 (75,8–105,8)#	144,0 (124,0–185,20)#
Эторикоксиб 10 мг/кг	89,0 (81,0–111,0)*	134,0 (113,5–140,0)*	218,0 (198,0–242,0)*
Эторикоксиб 1 мг/кг + Мексидол 25 мг/кг	65,0 (37,5–77,0)#	99,0 (90,5–118,5)	175,0 (143,5–185,0)#

Примечания: * – $p \leq 0,05$ по сравнению с контрольной группой, критерий Данна;

– $p \leq 0,05$ по сравнению с соответствующим НПВП в дозе 10 мг/кг, критерий Данна

с его влиянием на ЦОГ, а со способностью препарата ингибировать синтез позитивного модулятора ГАМК_A-рецепторов аллопрегнанолон (5 α -прегнан-3 α -ол-20-она) [21]. В условиях модели 21-дневного хронического непредсказуемого стресса у крыс селективный ингибитор ЦОГ-2 целекоксиб при хроническом введении дозозависимо (2–16 мг/кг) ослабляет выраженность депрессивноподобного поведения, регистрируемого в тесте предпочтения раствора сахара, снижает повышенные экспрессию ЦОГ-2 и концентрацию простагландина E₂ в головном мозге животных и при хроническом, но не остром введении в дозе 16 мг/кг проявляет анксиолитические свойства [22]. В нескольких клинических исследованиях установлено, что применение НПВП, за исключением ацетилсалициловой кислоты в низкой дозе, наоборот, повышает риск возникновения депрессий [15, 23]. Применение НПВП пациентами, перенесшими инсульт, снижает риск раннего возникновения депрессий (в течение года после инсульта), но повышает риск возникновения депрессий спустя год и более после диагностированного инсульта [24]. Возможным объяснением этих клинических данных являются экспериментально полученные подтверждения того, что ингибирование ЦОГ в головном мозге может усиливать нейровоспаление [25].

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что применение мексидола, способного за счет антиоксидантных свойств, но не влияющего на ЦОГ усиливать противовоспалительное действие изученных НПВП, в комбинации с ними в дозе 1 мг/кг не приводит к снижению двигательной активности крыс, регистрируемой при введении диклофенака натрия и эторикоксиба в дозах 10 мг/кг, и к увеличению длительности поведения отчаяния животных в тесте подвешивания за хвост. При этом при введении комбинаций НПВП и мексидола двигательная активность животных была выше по сравнению с двигательной активностью как в кон-

трольной группе, так и в группах крыс, которым вводили НПВП в малой дозе. Это дает основания предполагать, что применение мексидола совместно с НПВП позволит корректировать влияние ингибиторов ЦОГ на поведение. Однако требуется дальнейшее изучение курсового применения препаратов с учетом того, что препараты этой фармакотерапевтической группы пациенты с хроническими заболеваниями принимают длительно и в ряде случаев даже пожизненно.

Таким образом, в проведенном исследовании установлено, что селективный ингибитор ЦОГ-2 эторикоксиб и неселективный ингибитор ЦОГ диклофенак натрия при однократном пероральном введении в дозе 10 мг/кг оказывают влияние на эмоционально-двигательное поведение крыс: оба препарата снижают двигательную активность животных, а при применении селективного ингибитора ЦОГ-2 у животных зарегистрировано увеличение длительности поведения отчаяния в тесте подвешивания за хвост. Использование этих препаратов в малой дозе (1 мг/кг) совместно с мексидолом в дозе 25 мг/кг, в которой препарат не проявляет противовоспалительного и анксиолитического действия, но усиливает противовоспалительный эффект НПВП до уровня, регистрируемого при введении в дозе 10 мг/кг, не приводит к развитию отклонений поведения, подобных зарегистрированным при введении НПВП в дозе 10 мг/кг. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности дальнейшего исследования влияния препаратов с антиоксидантным действием и мексидола, в частности, на выраженность основных и побочных эффектов НПВП, особенно при их курсовом применении.

Работа выполнена в рамках госзадания по теме № 0521-2019-0007. Эксперименты проведены с соблюдением этических норм работы с животными и одобрены этическим комитетом НИИ фармакологии имени В.В. Закусова. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Murray C.J.L., Afshin A., Alam T., et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Global Health Metrics*. 2018. Vol. 392. N 10159. P. 1789–1858.
2. Michopoulos V., Powers A., Gillespie C.F., Ressler K.J., Jovanovic T. Inflammation in fear- and anxiety-based disorders: PTSD, GAD, and Beyond // *Neuropsychopharmacol.* 2017. Vol. 42. N 1. P. 254–270.
3. Rhen T., Cidlowski J.A. Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs // *New Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. N 16. P. 1711–1723.
4. Bierhaus A., Wolf J., Andrassy M., et al. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2003. Vol. 100. N 4. P. 1920–1925.
5. Merkulov V.M., Merkulova T.I., Bondar N.P. Mechanisms of brain glucocorticoid resistance in stress-induced psychopathologies // *Biochemistry*. 2017. Vol. 82. N 3. P. 351–365.
6. Raison C.L., Lowry C.A., Rook G.A. Inflammation, sanitation, and consternation: loss of contact with coevolved, tolerogenic microorganisms and the pathophysiology and treatment of major depression // *Arch. Gen. Psychiat.* 2010. Vol. 67. N 12. P. 1211–1224.
7. Pace T.W., Mletzko T.C., Alagbe O., Musselman D.L., Nemeroff C.B., Miller A.H., Heim C.M. Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress // *Am. J. Psychiat.* 2006. Vol. 163. N 9. P. 1630–1633.
8. Portanova J.P., Zhang Y., Anderson G.D., Hauser S.D., Masferrer J.L., Seibert K., Gregory S.A., Isakson P.C. Selective neutralization of prostaglandin E2 blocks inflammation, hyperalgesia, and interleukin-6 production *in vivo* // *J. Exp. Med.* 1996. Vol. 184. N 3. P. 883–891.
9. Nishino S., Ueno R., Ohishi K., Sakai T., Hayaishi O. Salivary prostaglandin concentrations: possible state indicators for major depression // *Am. J. Psychiat.* 1989. Vol. 146. N 3. P. 365–368.
10. Ohishi K., Ueno R., Nishino S., Sakai T., Hayaishi O. Increased level of salivary prostaglandins in patients with major depression // *Biol. Psychiat.* 1988. Vol. 23. N 4. P. 326–334.
11. Wang J., Dunn A.J. Mouse interleukin-6 stimulates the HPA axis and increases brain tryptophan and serotonin metabolism // *Neurochem. Int.* 1998. Vol. 33. N 2. P. 143–154.
12. Akhondzadeh S., Jafari S., Raisi F., Nasehi A.A., Ghoreishi A., Salehi B., Mohebbi-Rasa S., Raznahan M., Kamalipour A. Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression: A double blind and placebo controlled trial // *Depress. Anxiety*. 2009. Vol. 26. N 7. P. 607–611.
13. Müller N., Schwarz M.J., Dehning S., Douhe A., Ceroveckí A., Goldstein-Müller B., Spellmann I., Hetzel G., Maino K., Kleindienst N., Möller H.-J., Arolt V., Riedel M. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: Results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine // *Mol. Psychiatr.* 2006. Vol. 11. N 7. P. 680–684.
14. Rapoport S.I. Brain arachidonic and docosahexaenoic acid cascades are selectively altered by drugs, diet and disease // *Prostag. Leukotr. Ess.* 2008. Vol. 79. N 3–5. P. 153–156.
15. Hu K., Sjölander A., Lu D., Walker A.K., Sloan E.K., Fall K., Valdimarsdóttir U., Hall P., Smedby K.E., Fang F. Aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs and depression, anxiety, and stress-related disorders following a cancer diagnosis: a nationwide register-based cohort study // *BMC Med.* 2020. Vol. 18. N 1: 238.
16. Voronina T.A., Seredenin S.B. Analysis of the mechanism of psychotropic action of 3-hydroxypyridine derivative // *Ann. I. Super. Sanita.* 1988. Vol. 24. N 3. P. 461–466.
17. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия // *Фарматека*. 2009. Т. 180. № 6. С. 28–31.
18. Ivanova E.A., Matyushkin A.I., Vasilchuk A.G., Voronina T.A. Ability of mexidol to enhance antiexudative effect of diclofenac sodium and etoricoxib in rats and mice with carrageenan-induced edema // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2021. Vol. 76. N 2. P. 46–51.
19. Воронина Т.А., Серединин С.Б., Яркова М.А., Воронин М.В. Методические рекомендации по доклиническому изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия лекарственных средств // *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств* / Под ред. А.Н. Миронова, Н.Д. Бунятян, А.Н. Васильева и др. М.: Изд-во ФГБУ НЦЭМСП Минздравсоцразвития России, 2012. С. 264–275.
20. Chermat R., Thierry B., Mico J.-A., Stéru L., Simon P. Adaptation of the tail suspension test to the rat // *J. Pharmacol.* 1986. Vol. 17. N 3. P. 348–350.
21. Шимишурт А.А., Калинина Т.С., Воронина Т.А. Изучение влияния диазепамов на тревожные реакции у мышей, вызванные индометацином // *Рос. биотер. журн.* 2012. Т. 11. № 1. С. 45–46.
22. Guo J.Y., Li C.-Y., Ruan Y.-P., Sun M., Qi X.-L., Zhao B.-S., Luo F. Chronic treatment with celecoxib reverses chronic unpredictable stress-induced depressive-like behavior via reducing cyclooxygenase-2 expression in rat brain // *Eur. J. Pharmacol.* 2009. Vol. 612. N 1–3. P. 54–60.
23. Kessing L.V., Rytgaard H.C., Gerds T.A., Berk M., Ekstrøm C.T., Andersen P.K. Newdrug candidates for depression – a nationwide population-based study // *Acta Psychiatr. Scand.* 2019. Vol. 139. N 1. P. 68–77.
24. Wium-Andersen I.K., Wium-Andersen M.K., Jørgensen M.B., Osler M. Anti-inflammatory treatment and risk for depression after first-time stroke in a cohort of 147487 Danish patients // *J Psychiatr. Neurosci.* 2017. Vol. 42. N 5. P. 320–330.
25. Aid S., Langenbach R., Bosetti F. Neuroinflammatory response to lipopolysaccharide is exacerbated in mice genetically deficient in cyclooxygenase2 // *J. Neuroinflamm.* 2008. Vol. 5: 17.

Поступила в редакцию 27.05.2021 г.

После доработки 05.07.2021 г.

Принята в печать 07.07.2021 г.

RESEARCH ARTICLE

Effect of cyclooxygenase inhibitors etoricoxib and diclofenac sodium as well as their combinations with mexidol on behavior in rats

Е.А. Иванова* , А.И. Матюшкин , А.Г. Васильчук , Т.А. Воронина 

Zakusov Institute of Pharmacology, 8, Baltiyskaya str., Moscow, 125315, Russia

*e-mail: iwanowaea@yandex.ru

The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor etoricoxib and non-selective COX inhibitor diclofenac sodium, on the behavior of rats was evaluated with a single oral administration at doses of 1 and 10 mg/kg individually and in combination with 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate (mexidol). Both COX inhibitors at a dose of 10 mg/kg decrease locomotor activity in the open field test, and the selective COX-2 inhibitor at a dose of 10 mg/kg also increases the duration of immobility of animals in the tail suspension test. The use of etoricoxib and diclofenac sodium at a low dose (1 mg/kg) with mexidol at a dose of 25 mg/kg, in which the latter enhances the anti-inflammatory effect of the COX inhibitors, does not lead to behavioral deviations similar to those associated with the NSAIDs at a dose of 10 mg/kg. Moreover, combinations of COX inhibitors (1 mg/kg) and mexidol (25 mg/kg) increase the locomotor activity of rats. This justifies further research of the effect of antioxidants on the severity of the main and side effects of NSAIDs, especially when administered as a course.

Keywords: *diclofenac sodium, etoricoxib, mexidol, locomotor activity, tail suspension test, rats*

Funding: This study was performed under the state assignment of Zakusov Institute of Pharmacology, project number 0521-2019-0007.

Сведения об авторах

Иванова Елена Анатольевна – канд. фарм. наук, ст. науч. сотр. лаборатории психофармакологии НИИ фармакологии имени В.В. Закусова. Тел.: 8-495-601-24-14; e-mail: iwanowaea@yandex.ru; ORCID: <https://0000-0003-4961-2051>

Матюшкин Александр Иванович – мл. науч. сотр. лаборатории психофармакологии НИИ фармакологии имени В.В. Закусова. Тел.: 8-495-601-24-14; e-mail: matyushkin.alex@gmail.com; ORCID: <https://0000-0001-7640-0551>

Васильчук Анастасия Геннадьевна – мл. науч. сотр. лаборатории психофармакологии НИИ фармакологии имени В.В. Закусова. Тел.: 8-495-601-24-14; e-mail: jimlev@mail.ru; ORCID: <https://0000-0002-9079-1322>

Воронина Татьяна Александровна – проф., докт. мед. наук, зав. лабораторией психофармакологии НИИ фармакологии имени В.В. Закусова. Тел.: 8-495-601-24-14; e-mail: voroninata38@gmail.ru; ORCID: <https://0000-0002-0200-5097>