

## ◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 615.214.32.03:616.89-02:616.379-008.64].015.4.076.9

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

**АНТИДЕПРЕССИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ  $\alpha$ -ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ И РЕАМБЕРИНА ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ У МЫШЕЙ**

Кафедра фармакологии (зав. — доктор мед. наук, проф. И. А. Волчегорский) ГОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия Росздрава

*Развитие аллоксанового диабета у мышей сопровождается увеличением длительности "поведения отчаяния", гомологичного депрессии у человека, и сопутствующим снижением активности животных в "открытом поле". Курсовое применение  $\alpha$ -липоевой кислоты ( $\alpha$ -ЛК) и реамберина в течение 2 нед в дозах, эквивалентных терапевтическому диапазону для человека, оказывает антидепрессивное действие, проявляющееся редукцией "поведения отчаяния" и активизацией больных мышей в "открытом поле". Антидепрессивный эффект 2-недельного применения  $\alpha$ -ЛК и реамберина связан с уменьшением выраженности гипергликемии. Реамберин, в отличие от  $\alpha$ -ЛК, уменьшает содержание глюкозы в крови мышей с аллоксановым диабетом, снижает их летальность и корригирует расстройства поведения в "открытом поле" даже при однократном введении относительно низких доз.*

**Ключевые слова:** аллоксановый диабет, депрессивные расстройства поведения, гипергликемия,  $\alpha$ -липоевая кислота, реамберин.

I. A. Volchegorsky, L. M. Rassokhina, I. Yu. Miroshnichenko

THE ANTIDEPRESSANT EFFECTS OF  $\alpha$ -LIPOIC ACID AND REAMBERIN IN MURINE ALLOXAN DIABETES

Department of Pharmacology, Chelyabinsk State Medical Academy, Russian Agency for Health Care

*The development of alloxan diabetes in mice is followed by a longer duration of despair behavior, homologous depression in man and a concomitant decrease in the activity of animals in the open field. The 2-week course of  $\alpha$ -lipoic acid ( $\alpha$ -LA) and reamberin in the doses equivalent to the human therapeutic range exerts an antidepressant activity, as appeared by a reduction in despair behavior and activation of sick mice in the open field. The antidepressant effect of 2-week use of  $\alpha$ -LA and reamberin is associated with diminished hyperglycemia. Unlike  $\alpha$ -LA, reamberin lowers the blood content of glucose in mice with alloxan diabetes, reduces their mortality, and corrects behavioral disorders in the open field even when relatively low doses are singly administered.*

**Key words:** alloxan diabetes, depressive disorders, hyperglycemia,  $\alpha$ -lipoic acid, reamberin.

Развитие сахарного диабета (СД) сопряжено с высоким риском сопутствующей депрессии, которая существенно затрудняет достижение компенсации СД, способствует эскалации его поздних осложнений и снижает качество жизни пациентов [8, 9, 11, 13]. Важно добавить, что лечение широко распространенных сердечно-сосудистых осложнений СД нередко требует назначения лекарственных средств, обладающих депрессогенной активностью (статинов,  $\beta$ -адреноблокаторов и антагонистов кальция) [13]. Целенаправленная терапия СД-коморбидной депрессии оказывает благоприятное влияние на углеводный обмен, увеличивает качество жизни больных и повышает их комплаентность [11]. Вместе с тем на фоне СД отмечается снижение эффективности средств фармакотерапии депрессии [18]. При этом многие антидепрессанты оказывают транзиторное гипергликемизирующее действие [11], а патогенетическая коррекция гипергликемии (инсулинотерапия) неблагоприятно влия-

ет на аффективный статус [17]. Это свидетельствует о необходимости поиска новых, эффективных и безопасных подходов к лечению депрессии у больных СД.

Депрессивные расстройства у больных СД в значительной степени обусловлены формированием нейропатических осложнений данного заболевания [11], в частности развитием диабетической энцефалопатии [12]. Это иллюстрирует возможную перспективу терапии СД-коморбидной депрессии с помощью лекарственных средств, оказывающих антинейропатическое действие. К числу таких средств относятся  $\alpha$ -липоевая кислота ( $\alpha$ -ЛК) [14, 16] и производное янтарной кислоты (препарат N-(1-дезоксид-D-глюцитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукцината; реамберин) [4, 6]. Важно добавить, что помимо выраженного антинейропатического действия оба эти средства оказывают благоприятное влияние на углеводный обмен при СД [1, 5, 16].

Представленная статья посвящена изучению влияния  $\alpha$ -ЛК и реамберина на выраженность депрессивных расстройств поведения (ДРП) в сопоставлении с динамикой гликемии при аллоксановом диабете у мышей.

**Материалы и методы**

Проведено исследование на 375 половозрелых беспородных мышках обоего пола, массой 18–25 г.

**Сведения об авторах****Для контактов:**

Волчегорский Илья Анатольевич

Адрес: 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

Телефон: 8(351) 232-74-69

e-mail: volcheg@yandex.ru

Рассохина Любовь Михайловна, канд. мед. наук, доцент.

Мирошниченко Ирина Юрьевна, ассистент кафедры.

Организация работы соответствовала международным этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных [10]. СД моделировали путем подкожного введения аллоксана тригидрата ("La Chema", Чехия) или аллоксана моногидрата ("ДИА ЭМ", 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 экспериментальной терапии и контроля. Изученные лекарственные средства вводили внутривенно, 1 раз в сутки, на протяжении 14 дней.  $\alpha$ -ЛК и реамберин применяли в 3 дозах, экстраполированных из разовых дозировок терапевтического диапазона для человека с учетом различий в величинах относительной площади поверхности тела [3]. В обоих случаях минимальной дозой изучаемого диапазона являлась 1/2 от расчетного эквивалента средней терапевтической дозы (ЭСТД). В качестве максимальной дозировки использовали удвоенный ЭСТД. Препарат  $\alpha$ -ЛК (берлитион, "Berlin-Chemie", Германия) применяли в дозах 50, 100 и 200 мг/кг. Изученные дозы 1,5% раствора реамберина ("Полисан", Санкт-Петербург) составили 25, 50 и 100 мл/кг. Животные контрольных подгрупп получали соответствующие объемы 0,9% раствора NaCl. Для предотвращения фатального кетоацидоза и гибели мышей, начиная с 4-го дня после инъекции аллоксана всем животным с экспериментальным СД проводили базисную 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" [20] с последующим изучением устойчивости к депрессогенному воздействию по длительности "поведения отчаяния" в 6-минутном тесте подвешивания за хвост [19]. Затем животных декапитировали и получали кровь для определения гликемии. Во всех случаях за 1 сут до эксперимента мышей лишали пищи при сохранении свободного доступа к воде.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ SPSS-13.0. Количественные (интервальные) 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. Достоверность межгрупповых различий по качественным (номинальным) показателям оценивали с помощью точного критерия Фишера. Изучение взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Проверку статистических гипотез выполняли при критическом уровне значимости  $p = 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования было установлено, что введение аллоксана приводит к 2—4-кратному возрастанию концентрации глюкозы в крови мышей на всех сроках эксперимента (табл. 1, 2). Через 96 ч после индукции экспериментального СД в контрольных группах животных была отмечена летальность от 22,2 до 42,1% (табл. 3). Базисная инсулинотерапия оказалась недостаточной для коррекции гипергликемии, но эффективно

Таблица 1

Влияние реамберина 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" (в секундах) | Уровень глюкозы, ммоль/л |
|--------------------------------|-----------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------|
| Интактный контроль             | 1 ( $n = 14$ )  | 68,57 $\pm$ 9,91                           | 12,43 $\pm$ 2,20                                 | 13,29 $\pm$ 2,66                                            | 118,64 $\pm$ 11,67                             | 5,01 $\pm$ 0,76          |
|                                | 7 ( $n = 10$ )  | 93,60 $\pm$ 3,06                           | 42,40 $\pm$ 1,75                                 | 39,50 $\pm$ 1,73                                            | 85,20 $\pm$ 4,84                               | 5,43 $\pm$ 0,49          |
|                                | 14 ( $n = 15$ ) | 69,00 $\pm$ 5,15                           | 32,27 $\pm$ 1,37                                 | 30,93 $\pm$ 1,92                                            | 98,27 $\pm$ 4,94                               | 7,23 $\pm$ 0,56          |
| Аллоксановый диабет (контроль) | 1 ( $n = 12$ )  | 25,58 $\pm$ 9,34*                          | 6,75 $\pm$ 3,01*                                 | 4,83 $\pm$ 2,25*                                            | 182,83 $\pm$ 37,69*                            | 21,60 $\pm$ 3,89*        |
|                                | 7 ( $n = 12$ )  | 30,92 $\pm$ 2,60*                          | 17,08 $\pm$ 2,23*                                | 15,25 $\pm$ 1,80*                                           | 183,67 $\pm$ 5,78*                             | 25,24 $\pm$ 1,39*        |
|                                | 14 ( $n = 13$ ) | 24,08 $\pm$ 2,70*                          | 12,00 $\pm$ 1,53*                                | 11,62 $\pm$ 1,50*                                           | 213,69 $\pm$ 13,57*                            | 23,69 $\pm$ 1,86*        |
| 1/2 ЭСТД (25 мл/кг)            | 1 ( $n = 15$ )  | 57,80 $\pm$ 9,59**                         | 14,07 $\pm$ 2,45**                               | 9,87 $\pm$ 1,87**                                           | 177,53 $\pm$ 28,24                             | 11,23 $\pm$ 3,29**       |
|                                | 7 ( $n = 11$ )  | 63,64 $\pm$ 5,64**                         | 29,00 $\pm$ 2,96**                               | 25,45 $\pm$ 2,73**                                          | 138,91 $\pm$ 8,14**                            | 25,43 $\pm$ 3,21         |
|                                | 14 ( $n = 11$ ) | 32,36 $\pm$ 3,87                           | 18,82 $\pm$ 2,21**                               | 18,00 $\pm$ 2,66**                                          | 173,55 $\pm$ 18,68**                           | 16,92 $\pm$ 2,62**       |
| 1 ЭСТД (50 мл/кг)              | 1 ( $n = 16$ )  | 43,25 $\pm$ 9,60                           | 7,56 $\pm$ 2,42**                                | 6,75 $\pm$ 2,14**                                           | 170,31 $\pm$ 24,09                             | 15,59 $\pm$ 3,25         |
|                                | 7 ( $n = 11$ )  | 57,36 $\pm$ 5,11**                         | 26,45 $\pm$ 2,69**                               | 24,27 $\pm$ 2,58**                                          | 140,18 $\pm$ 7,92**                            | 25,76 $\pm$ 3,84         |
|                                | 14 ( $n = 11$ ) | 39,45 $\pm$ 2,48**                         | 19,27 $\pm$ 1,34**                               | 24,91 $\pm$ 1,18**                                          | 149,64 $\pm$ 8,79**                            | 14,52 $\pm$ 1,91**       |
| 2 ЭСТД (100 мл/кг)             | 1 ( $n = 15$ )  | 34,20 $\pm$ 8,49                           | 7,13 $\pm$ 2,40**                                | 5,80 $\pm$ 2,20**                                           | 181,20 $\pm$ 31,86                             | 13,25 $\pm$ 3,08         |
|                                | 7 ( $n = 11$ )  | 58,64 $\pm$ 8,09**                         | 29,36 $\pm$ 3,86**                               | 25,45 $\pm$ 3,65**                                          | 144,73 $\pm$ 12,33**                           | 23,89 $\pm$ 3,77         |
|                                | 14 ( $n = 11$ ) | 42,55 $\pm$ 2,30**                         | 26,55 $\pm$ 1,13**                               | 23,73 $\pm$ 1,32**                                          | 138,55 $\pm$ 7,10**                            | 12,86 $\pm$ 1,58**       |

Примечание. В таблице представлены результаты регистрации актов поведенческой активности, полученные в течение 5-минутного наблюдения за животными в "открытом поле"; длительность "поведения отчаяния" оценивали в 6-минутном тесте подвешивания за хвост. Интактным мышам вместо аллоксана, реамберина и инсулина вводили 0,9% NaCl; контрольным мышам с аллоксановым диабетом вместо реамберина вводили эквивалентное количество 0,9% NaCl; \* —  $p < 0,05$  по сравнению с интактным контролем; \*\* —  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой мышей с аллоксановым диабетом; значимость межгрупповых различий оценивали с помощью непараметрических критериев Манна—Уитни, Вальда—Вольфовица, Колмогорова—Смирнова.

Таблица 2

Влияние  $\alpha$ -липоевой кислоты 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" (в секундах) | Уровень глюкозы, ммоль/л |
|--------------------------------|---------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------|
| Интakтный контроль             | 1 (n = 18)    | 80,67 $\pm$ 7,48                           | 13,83 $\pm$ 2,33                                 | 13,17 $\pm$ 1,62                                            | 107,89 $\pm$ 6,70                              | 8,42 $\pm$ 1,03          |
|                                | 7 (n = 10)    | 62,40 $\pm$ 5,67                           | 29,60 $\pm$ 2,50                                 | 28,00 $\pm$ 2,33                                            | 90,20 $\pm$ 5,75                               | 5,91 $\pm$ 0,36          |
|                                | 14 (n = 11)   | 60,82 $\pm$ 3,93                           | 31,10 $\pm$ 1,45                                 | 29,91 $\pm$ 1,86                                            | 97,64 $\pm$ 4,82                               | 7,52 $\pm$ 0,67          |
| Аллоксановый диабет (контроль) | 1 (n = 14)    | 44,64 $\pm$ 8,49*                          | 11,36 $\pm$ 2,37                                 | 9,71 $\pm$ 1,91                                             | 181,79 $\pm$ 22,31*                            | 17,82 $\pm$ 2,26*        |
|                                | 7 (n = 10)    | 24,80 $\pm$ 2,56*                          | 13,60 $\pm$ 1,88*                                | 11,00 $\pm$ 1,42*                                           | 212,00 $\pm$ 12,61*                            | 23,29 $\pm$ 1,56*        |
|                                | 14 (n = 10)   | 22,00 $\pm$ 3,03*                          | 12,00 $\pm$ 1,86*                                | 11,80 $\pm$ 1,93*                                           | 212,10 $\pm$ 17,32*                            | 25,85 $\pm$ 1,68*        |
| 1/2 ЭСТД (50 мг/кг)            | 1 (n = 14)    | 43,67 $\pm$ 11,04                          | 4,00 $\pm$ 1,33**                                | 5,13 $\pm$ 1,94                                             | 139,87 $\pm$ 17,17**                           | 25,67 $\pm$ 5,49         |
|                                | 7 (n = 15)    | 35,40 $\pm$ 2,90**                         | 20,33 $\pm$ 2,03**                               | 20,93 $\pm$ 1,87**                                          | 140,20 $\pm$ 13,92**                           | 16,10 $\pm$ 0,98**       |
|                                | 14 (n = 13)   | 43,46 $\pm$ 3,28**                         | 25,00 $\pm$ 1,89**                               | 24,15 $\pm$ 1,31**                                          | 118,54 $\pm$ 6,75**                            | 10,13 $\pm$ 1,10**       |
| 1 ЭСТД (100 мг/кг)             | 1 (n = 13)    | 48,86 $\pm$ 8,01                           | 7,07 $\pm$ 1,61                                  | 6,29 $\pm$ 2,07**                                           | 149,64 $\pm$ 23,34                             | 20,76 $\pm$ 4,28         |
|                                | 7 (n = 12)    | 33,42 $\pm$ 2,96                           | 21,00 $\pm$ 2,15**                               | 17,83 $\pm$ 1,66**                                          | 160,67 $\pm$ 10,25**                           | 16,33 $\pm$ 0,85**       |
|                                | 14 (n = 11)   | 39,91 $\pm$ 2,63**                         | 21,91 $\pm$ 1,04**                               | 22,18 $\pm$ 1,26**                                          | 126,73 $\pm$ 5,28**                            | 9,13 $\pm$ 1,25**        |
| 2 ЭСТД (200 мг/кг)             | 1 (n = 15)    | 50,59 $\pm$ 6,49                           | 7,18 $\pm$ 1,45**                                | 5,24 $\pm$ 1,38**                                           | 155,18 $\pm$ 16,93                             | 20,29 $\pm$ 2,18         |
|                                | 7 (n = 10)    | 40,50 $\pm$ 4,70**                         | 22,00 $\pm$ 2,05**                               | 21,80 $\pm$ 1,94**                                          | 127,90 $\pm$ 8,30**                            | 17,74 $\pm$ 1,03**       |
|                                | 14 (n = 11)   | 41,45 $\pm$ 3,27**                         | 21,45 $\pm$ 1,44**                               | 22,36 $\pm$ 1,61**                                          | 121,91 $\pm$ 6,61**                            | 9,17 $\pm$ 0,56**        |

Примечание. В таблице представлены результаты регистрации актов поведенческой активности, полученные в течение 5-минутного наблюдения за животными в "открытом поле"; длительность "поведения отчаяния" оценивали в 6-минутном тесте подвешивания за хвост. Интактным мышам вместо аллоксана,  $\alpha$ -ЛК и инсулина вводили 0,9% NaCl; контрольным мышам с аллоксановым диабетом вместо  $\alpha$ -ЛК вводили эквивалентное количество 0,9% NaCl; \* —  $p < 0,05$  по сравнению с интактным контролем; \*\* —  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой мышей с аллоксановым диабетом; значимость межгрупповых различий оценивали с помощью непараметрических критериев Манна—Уитни, Вальда—Вольфовица, Колмогорова—Смирнова.

предотвращала гибель больных животных. В отсутствие инсулинотерапии использованная доза аллоксана вызывала 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 на все сроки эксперимента длительность "поведения отчаяния" отрицательно коррелировала с изученными показателями поведения в "открытом поле" ( $r_s$  от  $-0,487$  до  $-0,875$ ;  $p = 0,001$ — $< 0,001$ ). Данная закономерность свидетельствует о том, что в основе угнетения мотивации к исследованию незнакомого пространства лежат ДРП, так как иммобильность в тесте подвешивания за хвост у мышей гомологична депрессии у человека [19].

Отдельного внимания заслуживает анализ взаимосвязей между длительностью "поведения отчаяния" и выраженностью гипергликемии в интегральных выборках контрольных мышей с различной продолжительностью аллоксанового диабета. Независимо от параллельного прироста 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 болезни [15], обусловленным воспалительным поражением поджелудочной железы и печени в ранние сроки после введения аллоксана [7]. Лишь через 17 сут 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 [8, 11, 12]. Стоит добавить, что по мере увеличения

Таблица 3

Влияние реамберина и  $\alpha$ -липоевой кислоты на показатели летальности при аллоксановом диабете у мышей через 96 ч после введения аллоксана

| Группа                                      | Число животных в группе | Число погибших животных | Летальность, % |
|---------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------|
| <i>Реамберин</i>                            |                         |                         |                |
| Интakтный контроль                          | 14                      | 0                       | 0              |
| Аллоксановый диабет (контроль)              | 19                      | 8                       | 42,1*          |
| 1/2 ЭСТД (25 мл/кг)                         | 15                      | 0                       | 0**            |
| 1 ЭСТД (50 мл/кг)                           | 17                      | 1                       | 5,9**          |
| 2 ЭСТД (100 мл/кг)                          | 19                      | 4                       | 21,1           |
| <i><math>\alpha</math>-Липоевая кислота</i> |                         |                         |                |
| Интakтный контроль                          | 18                      | 0                       | 0              |
| Аллоксановый диабет (контроль)              | 18                      | 4                       | 22,2           |
| 1/2 ЭСТД (50 мг/кг)                         | 18                      | 5                       | 25,0           |
| 1 ЭСТД (100 мг/кг)                          | 18                      | 5                       | 27,8           |
| 2 ЭСТД (200 мг/кг)                          | 20                      | 5                       | 25,0           |

Примечание. Интактным мышам вместо аллоксана, реамберина и  $\alpha$ -ЛК вводили 0,9% NaCl; контрольным мышам с аллоксановым диабетом вместо реамберина и  $\alpha$ -ЛК вводили эквивалентное количество 0,9% NaCl; \* —  $p < 0,05$  по сравнению с интактным контролем; \*\* —  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой мышей с аллоксановым диабетом; значимость межгрупповых различий оценивали с помощью точного критерия Фишера; на более поздних сроках исследуемые ЛС не влияли на летальность мышей с аллоксановым диабетом.

продолжительности экспериментального СД в контрольных группах животных отмечалось прогрессирующее нарастание дефицита активности в "открытом поле" и длительности "поведения отчаяния" (см. табл. 1, 2).

Введение  $\alpha$ -ЛК и реамберина мышам с аллоксановым диабетом привело к существенным изменениям показателей "поведения отчаяния" и активности в "открытом поле". Направленность и выраженность эффекта исследуемых средств существенно зависели от дозы и длительности их применения. Однократное введение  $\alpha$ -ЛК и реамберина привело к диаметрально противоположным изменениям поведения больных животных.

Через 24 ч после разового применения реамберина было отмечено существенное нарастание активности в "открытом поле" (см. табл. 1). Наиболее эффективной оказалась минимальная доза (1/2 ЭСТД), вызвавшая двукратное увеличение всех видов активности больных мышей в "открытом поле". Использование более высоких дозировок (1 ЭСТД и 2 ЭСТД) привело к интенсификации исследовательской и ориентировочной активности больных мышей, но не оказало значимого влияния на их двигательную активность. В изученном диапазоне доз однократно вводимый реамберин не повлиял на длительность "поведения отчаяния" у мышей с аллоксановым диабетом.

Однократное применение относительно высоких доз  $\alpha$ -ЛК (1 ЭСТД и 2 ЭСТД), в отличие от реамберина, вызвало слабо выраженное, но достоверное уменьшение исследовательской активности больных мышей (см. табл. 2). Разовое введение минимальной дозы  $\alpha$ -ЛК приводило к более чем двукратному снижению ориентировочной активности в "открытом поле" и достоверному сокращению длительности "поведения отчаяния". Подобное сочетание эффектов характерно для отдельных трициклических антидепрессантов, оказывающих нежелательное седативное действие в начале курсового применения [13]. По мере увеличения длительности терапии такими тимоаналептиками их седативное действие нивелируется с параллельным развитием антидепрессивного эффекта. Аналогичная ситуация была отмечена при 7- и 14-кратном введении  $\alpha$ -ЛК мышам с аллоксановым диабетом (см. табл. 2). Обе схемы курсового введения всех изученных доз  $\alpha$ -ЛК вызвали достоверную редукцию "поведения отчаяния" и параллельное увеличение всех видов активности больных животных в "открытом поле" (см. табл. 2). Единственное исключение составила двигательная активность мышей с аллоксановым диабетом, получавших ЭСТД  $\alpha$ -ЛК. Данный показатель оставался неизменным по сравнению с контролем в течение 1-й недели курса и достоверно возрастал лишь через 14 дней от начала применения  $\alpha$ -ЛК.

Курсовое применение реамберина тоже вызвало значимую коррекцию расстройств поведения у мышей с экспериментальным СД (см. табл. 1). При 7- и 14-кратном введении всех доз реамберина наблюдались достоверное увеличение активности больных мышей в "открытом поле" и сокращение периода иммобильности в тесте подвешивания за хвост. Полученные данные согласуются с результа-

тами клинического исследования, продемонстрировавшими развитие выраженного тимоаналептического эффекта у больных СД, получавших курсовое лечение реамберином [6]. Исключение составила двигательная активность животных, получавших 1/2 ЭСТД реамберина в течение 2 нед. В этом случае показатель поведенческой активности статистически не отличался от соответствующего параметра контрольной группы.

Отдельного внимания заслуживает динамика гликемии у животных с аллоксановым диабетом в процессе применения  $\alpha$ -ЛК и реамберина. Как видно (см. табл. 2),  $\alpha$ -ЛК не влияла на выраженность гипергликемии при однократном введении, но существенно снижала содержание глюкозы в крови при 7- и 14-дневном применении всех изученных доз. Установленный факт согласуется с данными о благоприятном действии курсового введения  $\alpha$ -ЛК на углеводный обмен при СД [2, 16]. Аналогичный эффект реамберина развивался быстрее, зависел от дозы и носил двухфазный характер. Уже однократное введение минимальной дозы реамберина почти в 2 раза снизило показатели гликемии у больных мышей (см. табл. 1). Разовое введение 1 ЭСТД и 2 ЭСТД не отразилось на выраженности гипергликемии. То же самое касается 7-дневного введения всех изученных доз. Лишь 2-недельное применение реамберина привело к уменьшению гипергликемии при всех режимах дозирования.

Полученные данные позволяют считать, что антидепрессивный эффект  $\alpha$ -ЛК и реамберина при аллоксановом диабете в значительной степени связан с их корригирующим влиянием на расстройство углеводного обмена. Особого внимания заслуживает быстрое восстановление мотивации к исследованию незнакомого пространства в "открытом поле" с параллельным уменьшением гипергликемии под действием минимальной дозы реамберина. Еще более наглядным свидетельством корригирующего действия реамберина на метаболические расстройства при аллоксановом диабете является достоверное снижение показателей летальности (см. табл. 3). Этот эффект также наблюдался при разовом введении относительно низких доз реамберина. Важно добавить, что однократное применение  $\alpha$ -ЛК не оказало влияния ни на выраженность гипергликемии, ни на летальность больных мышей. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что реамберин превосходит  $\alpha$ -ЛК по темпу развития корригирующего эффекта в отношении расстройств мотивированного поведения и углеводного обмена при аллоксановом диабете у мышей.

## Выводы

1. Развитие аллоксанового диабета у мышей сопровождается расстройствами мотивированного поведения, гомологичными депрессии у человека.

2. Курсовое применение  $\alpha$ -ЛК и реамберина в течение 2 нед в дозах, эквивалентных терапевтическому диапазону для человека, оказывает антидепрессивное действие, проявляющееся коррекцией

расстройств мотивированного поведения у мышей с аллоксановым диабетом.

3. Антидепрессивный эффект 2-недельного применения  $\alpha$ -ЛК и реамберина при аллоксановом диабете связан с уменьшением выраженности гипергликемии.

4. Реамберин в отличие от  $\alpha$ -ЛК уменьшает содержание глюкозы в крови мышей с аллоксановым диабетом, снижает их летальность и корригирует расстройства поведения даже при однократном введении относительно низких доз.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И., Кремникова В. М. // Журн. неврол. и психиатр. — 2000. — № 10. — С. 57–64.
2. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремникова В. М. Лечение сахарного диабета и его осложнений. — М., 2005.
3. Волчегорский И. А., Долгушин И. И., Колесников О. Л., Цейликман В. Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. — Челябинск, 2000.
4. Волчегорский И. А., Москвичева М. Г., Чащина Е. Н. // Клин. мед. — 2004. — № 11. — С. 31–35.
5. Волчегорский И. А., Москвичева М. Г., Чащина Е. Н. // Тер. арх. — 2005. — № 10. — С. 10–15.
6. Волчегорский И. А., Москвичева М. Г., Чащина Е. Н. // Журн. неврол. и психиатр. — 2005. — № 2. — С. 41–45.
7. Волчегорский И. А., Цейликман В. Э., Цейликман О. Б. // Вестн. РАМН. — 2005. — № 8. — С. 21–25.
8. Волчегорский И. А., Местер Н. В., Зотова О. Г. // Журн. неврол. и психиатр. — 2006. — № 9. — С. 12–16.
9. Волчегорский И. А., Местер Н. В. // Клин. мед. — 2007. — № 2. — С. 40–45.
10. Копаладзе Р. А. // Успехи физиол. наук. — 1998. — Т. 29, № 4. — С. 74–92.
11. Коркина М. В., Елфимова Е. В. // Журн. неврол. и психиатр. — 2003. — № 12. — С. 66–70.
12. Коркина М. В., Елфимова Е. В. // Журн. неврол. и психиатр. — 2004. — № 3. — С. 80–84.
13. Смуглевич А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. — М., 2007.
14. Ametov A. S., Barinov A., Dyck P. J. et al. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 770–776.
15. Dantzer R., Bluthé R.-M., Laye S. et al. Neuroimmunomodulation: Mol. Aspects, Integrative Systems, and Clin. Adv. — 1998. — N 840. — P. 586–591.
16. Foster T. S. // Diabetes Educ. — 2007. — Vol. 33, N 1. — P. 111–117.
17. Hoh J. H., Park J. K., Lee H. J. et al. // Diabet. Res. Clin. Pract. — 2005. — Vol. 68, N 3. — P. 243–248.
18. Miyata S., Hirano S., Kamei J. // Neuropsychopharmacology. — 2004. — Vol. 29, N 3. — P. 461–469.
19. Steru L., Chermat R., Thierry B., Simon P. // Psychopharmacology. — 1985. — Vol. 85. — P. 367–370.
20. Weischer M. L. // Psychopharmacology. — 1976. — Vol. 50. — P. 275–279.

Поступила 25.09.08

#### ◆ ОБЗОРЫ

© Д. Н. ЛАПТЕВ, 2009

УДК 615.276.2/4.03:616.379-008.64-085

Д. Н. Лаптев

### ИММУНОТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-го ТИПА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ЕЕ ПЕРСПЕКТИВЫ. ЧАСТЬ 1

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

*В обзоре обобщены экспериментальные данные проведенных иммунологических исследований при сахарном диабете. Представлены основные иммунотерапевтические направления при сахарном диабете, описаны предполагаемые механизмы создания иммунологической толерантности. Приводится краткий обзор проведенных и проводимых в настоящее время клинических исследований.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, иммунотерапия, моноклональные антитела.

D. N. Laptev

#### IMMUNOTHERAPY FOR TYPE 1 DIABETES: STATE-OF-THE-ART AND PROSPECTS. PART 1

Endocrinology Research Center, Russian Agency for Medical Technologies, Moscow

*The review summarizes experimental data from immunological studies in diabetes. It presents the basic immunotherapeutic areas in diabetes and describes the proposed mechanism for developing immunological tolerance. On-going clinical studies are briefly overviewed.*

**Key words:** diabetes mellitus, immunotherapy, monoclonal antibodies.

Сахарный диабет (СД) 1-го типа — это аутоиммунное заболевание с длительным продромальным периодом. В

Для контактов:

Лаптев Дмитрий Никитич, канд. мед. наук, научный сотрудник.  
Адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11  
Факс: 8-495-124-02-66  
e-mail: laptevDN@ya.ru

связи с этим одним из наиболее перспективных направлений в его лечении должно быть иммунотерапевтическое воздействие. Такие подходы начали разрабатывать начиная с 70-х годов прошлого столетия. Однако к настоящему времени в общепринятую клиническую практику не внедрено ни одного иммунотерапевтического препарата (ИТП), направленного на лечение СД. С одной стороны, это может быть объяснено недостаточно ясным пониманием чрезвычайно сложного механизма