

# Влияние ингибиторов циклооксигеназы и их комбинаций с мексидолом при курсовом применении на поведение половозрелых крыс

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

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

**Аннотация.** Изучено влияние ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) эторикоксиба (1 и 10 мг/кг) и диклофенака натрия (1 и 5 мг/кг) и их комбинации с 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинатом (мексидолом, 25 мг/кг) при курсовом введении (перорально, ежедневно, 1 раз в день, 15 дней) на поведение крыс в тестах «Открытое поле», «Вращающийся стержень» и «Приподнятый крестообразный лабиринт». Установлено, что только неселективный ингибитор ЦОГ диклофенак натрия в дозе 5 мг/кг значительно снижает ориентировочно-исследовательскую (тест «Открытое поле») и локомоторную (тест «Вращающийся стержень») активность крыс, что обусловлено периферическим побочным действием препарата. Селективный ингибитор ЦОГ-2 эторикоксиб в дозах 1 и 10 мг/кг увеличивает время нахождения животных на центральной площадке в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» и в дозе 10 мг/кг снижает латентный период начала движения в тесте «Открытое поле». Комбинация мексидола с диклофенаком натрия (1 мг/кг) не вызывает снижения ориентировочно-исследовательской активности и моторный дефицит у крыс, что наблюдается при введении диклофенака натрия в дозе 5 мг/кг. Однако при использовании комбинации мексидола с эторикоксибом (1 мг/кг) наблюдается снижение локомоторной активности крыс в тесте «Вращающийся стержень» при отсутствии значимых отклонений ориентировочно-исследовательского поведения и тревожности животных в тестах «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт».

**Ключевые слова:** ингибиторы циклооксигеназы; диклофенак натрия; эторикоксиб; мексидол; тест «Открытое поле»; тест «Вращающийся стержень»; тест «Приподнятый крестообразный лабиринт»; крысы

## Для цитирования:

Иванова Е. А., Васильчук А. Г., Матюшкин А. И., Воронина Т. А. Влияние ингибиторов циклооксигеназы и их комбинаций с мексидолом при курсовом применении на поведение половозрелых крыс. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2023;(1):33–40. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-1-33-40>

**Поступила:** 02 января 2023 г. **Принята:** 06 января 2023 г. **Опубликована:** 24 марта 2023 г.

## Effect of multiple-dose regimens of cyclooxygenase inhibitors and their combinations with mexidol on behavior in mature rats

Ivanova EA, Vasilchuk AG, Matyushkin AI, Voronina TA

FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Effects of multiple-dose regimens (oral, daily, once a day for 15 days) of cyclooxygenase (COX) inhibitors etoricoxib (1 and 10 mg/kg), diclofenac sodium (1 and 5 mg/kg) and their combinations with 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate (mexidol 25 mg/kg) on rat behavior were studied in the open field test, rotarod test and elevated plus maze test. Exploratory (in open field test) and locomotor (in rotarod test) behavior of rats was significantly weakened only by the non-selective COX inhibitor diclofenac sodium at 5 mg/kg, which is due to the peripheral side effect of the drug. The selective COX-2 inhibitor etoricoxib increased the time in the central area of the elevated plus maze at 1 and 10 mg/kg and reduced the latent period of locomotion in the open field test at 10 mg/kg. A combination of diclofenac sodium (1 mg/kg) with mexidol neither reduced exploratory behavior nor caused motor deficit in contrast to diclofenac sodium at 5 mg/kg. However, a combination of etoricoxib (1 mg/kg) with mexidol inhibited locomotor activity in the rotarod test. Nevertheless, it produced no significant effects on the exploratory behavior or anxiety of animals in the open field test and elevated plus maze test.

**Keywords:** cyclooxygenase inhibitors; diclofenac sodium; etoricoxib; mexidol; open field test; rotarod test; elevated plus maze test; rats

## For citations:

vanova EA, Vasilchuk AG, Matyushkin AI, Voronina TA. Effect of multiple-dose regimens of cyclooxygenase inhibitors and their combinations with mexidol on behavior in mature rats. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2023;(1):33–40. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-1-33-40>

**Received:** January 02, 2023. **Accepted:** January 06, 2023. **Published:** March 24, 2023.

## Введение / Introduction

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одной из наиболее востребованных групп лекарственных средств, эффективность при боли и воспалении и безопасность применения которых определяется их механизмом действия — ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2 типа [1]. Данные большого количества метаанализов клинических и эпидемиологических исследований использования НПВП в клинической практике явились основанием для разработки клинических рекомендаций их назначения с учётом риска нежелательных явлений (НЯ) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ),

сердечно-сосудистой системы, НПВП-нефропатии и их профилактики [2]. Эти, наблюдаемые прежде всего при длительном применении, НЯ обусловлены периферическим действием НПВП и развиваются вследствие угнетения образования простагландинов при ингибировании ЦОГ. Вместе с тем, ЦОГ-1 и ЦОГ-2 экспрессируются в головном мозге [3, 4], и в клинических исследованиях выявлена способность селективного ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба повышать эффективность ингибиторов обратного захвата серотонина: флуоксетина [5], сертралина [6], флувоксамина [7]. Однако результаты других клинических исследований свидетельствуют о повышении риска возникновения депрессий при применении

пациентами ингибиторов ЦОГ, за исключением ацетилсалициловой кислоты [8, 9]. Ввиду того, что периферические НЯ при длительном применении НПВП могут представлять угрозу здоровью и жизни пациентов, пристальное внимание уделяется оценке рисков возникновения и профилактике этих НЯ [10], и небольшое число публикаций освещает побочное действие НПВП, реализующееся за счёт влияния препаратов на ЦНС [11]. В рамках исследования действия НПВП на ЦНС ранее нами было изучено влияние селективного ингибитора ЦОГ-2 эторикоксиба и не-селективного ингибитора ЦОГ диклофенака натрия при однократном пероральном введении на поведение крыс. Установлено, что оба ингибитора ЦОГ в дозе 10 мг/кг снижают двигательную активность крыс, а селективный ингибитор ЦОГ-2, кроме того, вызывает у животных депрессивноподобное поведение [12]. Наряду с этим, показано, что применение диклофенака натрия и эторикоксиба с мексидолом усиливает выраженность противовоспалительного действия этих НПВП [13, 14]. Мексидол обладает нейропротекторным действием, реализующимся за счёт политаргетного механизма, включающего способность препарата улучшать энергетический статус клетки и влиять на процессы в цикле Кребса [15, 16], подавлять перекисное окисление липидов и модифицировать фосфолипидный состав мембран [17–19], повышать активность Se-зависимой глутатионпероксидазы, снижать активность индуцибельной NO-синтазы, связывать супероксидный анион-радикал, уменьшать глутаматную эксайтотоксичность [20]. Кроме того, мексидол увеличивает содержание фосфатидилсерина, фосфатидилинозита и сфингомиелина в синапсомембранных мембранах головного мозга [18, 21], способен индуцировать церебральный митохондриогенез и устранять митохондриальную дисфункцию как у молодых, так и у старых крыс. После курсового введения мексидола в коре головного мозга крыс наблюдается дозозависимая индукция сукцинатного рецептора SUCNR1 и белков-маркеров биогенеза митохондрий: транскрипционного ко-активатора PGC-1 $\alpha$ , транскрипционных факторов (NRF1, TFAM), каталитических субъединиц дыхательных ферментов (NDUFV2, SDHA, cyt b, COX2) и АТФ-синтазы (ATP5A) [22]. Митохондриальный биогенез и сукцинатный рецептор рассматриваются в настоящее время как важные патогенетически обоснованные мишени для поиска средств, обладающих нейропротекторным действием [23, 24].

Целью настоящего исследования было изучение влияния диклофенака натрия и эторикоксиба при курсовом ежедневном пероральном введении на ориентировочно-исследовательское поведение, тревожность и локомоторную активность крыс, а также оценка поведения животных при использовании комбинации этих НПВП с сукцинатом 2-этил-6-метил-3-оксипиридина (мексидолом).

## Материалы и методы / Materials and methods

**Животные.** Использовали половозрелых аутбредных белых крыс-самцов массой 240–280 г из питомника лабораторных животных филиала «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА». 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 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях, и правилами, утверждёнными этической Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Каждая группа крыс на начало опыта включала 10–11 особей.

**Объекты исследования.** Диклофенак натрия (Novartis Pharma Stein AG, Швейцария) применяли в дозах 1 мг/кг и 5 мг/кг; эторикоксиб (Merck sharp & Dohme B.V., Нидерланды) — в дозах 1 мг/кг и 10 мг/кг; мексидол (ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия) — в дозе 25 мг/кг; использовали комбинации диклофенака натрия в дозе 1 мг/кг и мексидола в дозе 25 мг/кг, эторикоксиба в дозе 1 мг/кг и мексидола в дозе 25 мг/кг; растворителем служил физиологический раствор (ОАО НПК «ЭСКОМ», Россия). Основанием для выбора доз НПВП и мексидола при применении в комбинации явились результаты проведённых экспериментов, свидетельствующие о том, что мексидол в дозе 25 мг/кг усиливает противовоспалительный эффект диклофенака натрия и эторикоксиба в дозе 1 мг/кг до уровня, регистрируемого при их введении в дозе 10 мг/кг [14]. Изучаемые НПВП, мексидол, комбинации НПВП с мексидолом и физиологический раствор (контрольной группе) вводили перорально (ежедневно) на протяжении 15 дней. Последнее введение осуществляли за 1 час до последовательной регистрации поведения животных в тестах «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Вращающийся стержень».

**Тест «Открытое поле».** Поведение крыс регистрировали в течение 3 минут в установке «Открытое поле», круглое (НПК «Открытая Наука», Россия), представляющей собой камеру диаметром 90 см с бортиком высотой 38 см. Пол арены расчерчен на 19 секторов, расположенных в 3 ряда (ряд секторов на периферии, сектора средней части арены и центральный сектор), и имеет 13 отверстий по 4 см. Регистрировали латентный период (ЛП) начала движения в секундах, 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. Рассчитывали коэффициент ориентировочно-исследовательской реакции (КОИР) — сумму показателей горизонтальной и вертикальной двигательной активности и числа обследованных отверстий [25].

**Тест «Приподнятый крестообразный лабиринт».**

В течение 5 мин наблюдения в установке «Приподнятый крестообразный лабиринт» для крыс (НПК «Открытая Наука», Россия) регистрировали время, проведённое животными на центральной площадке, в открытых и закрытых рукавах, и число заходов в открытые и закрытые рукава установки [26].

**Тест «Вращающийся стержень».** Перед тестированием крыс адаптировали к условиям установки «Вращающийся стержень» для крыс (Rota Rod, Ugo Basile, Италия), осуществляя по 3 посадки на барабан установки со скоростью 5 оборотов в минуту. Тестирование моторного навыка осуществляли при режиме вращения барабана со скоростью от 10 до 30 оборотов в минуту (при ускорении 1 оборот за 10 секунд), регистрируя ЛП крыс в секундах.

**Статистическую обработку** результатов осуществляли с помощью программы Statistica 10.0. Нормальность распределения данных проверяли критерием Шапиро—Уилка с последующей оценкой межгруппового равенства дисперсий критерием Левена. При нормальном распределении в группах и соблюдении межгруппового равенства дисперсий дальнейшую статистическую обработку проводили путём однофакторного дисперсионного анализа с последующим сравнением групп с помощью критерия Ньюмана—Кейлса и t-критерия Стьюдента. При отсутствии нормального распределения использовали критерий Краскела—Уоллиса. При обнаружении статистически значимых различий между группами с помощью критерия Краскела—Уоллиса далее проводили парное сравнение выборок критерием Манна—Уитни. Результаты представляли при применении непараметрической статистики как медиана (1; 3 квартиль), параметрической статистики — как среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка среднего (стандартное отклонение). Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты / Results

В тесте «Открытое поле» диклофенак натрия при пероральном введении в дозе 5 мг/кг в течение 15 дней ослаблял ориентировочно-исследовательскую реакцию (ОИР) крыс.  $K_{\text{ОИР}}$  в группе животных, которым его вводили в дозе 5 мг/кг, был значимо в 2,0 раза ниже, чем в контрольной группе. Снижение ОИР крыс, которым вводили диклофенак натрия в дозе 5 мг/кг, происходило за счёт уменьшения двигательной и исследовательской активности. Так, по сравнению с контрольной группой животных диклофенак натрия в дозе 5 мг/кг значимо снижал горизонтальную двига-

тельную активность крыс на периферии установки «Открытое поле» в 2,8 раза, вертикальную активность — в 4,0 раза, число обследованных отверстий — в 12,0 раз. ЛП начала движения животных, которым вводили диклофенак натрия в дозе 5 мг/кг, соответствовал 7,5 секундам, что значимо не отличалось от показателя контрольной группы, равного 4,0 секундам. Диклофенак натрия при пероральном введении в дозе 1 мг/кг в течение 15 суток не оказывал значимого влияния на ОИР крыс. При этом показатели горизонтальной двигательной активности крыс, которым препарат вводили в дозе 1 мг/кг, на периферии установки и вертикальной двигательной активности были значимо выше, чем при его введении в дозе 5 мг/кг, соответственно, в 3,1 и 3,4 раза. Комбинация диклофенака натрия в дозе 1 мг/кг и мексидола дозе 25 мг/кг значимо не влияла на КОИР. Вместе с тем отмечена тенденция к повышению двигательной активности крыс, которым вводили эту комбинацию препаратов, в центральной части установки «Открытое поле»: число пересечений границ секторов в этой зоне крысами было в 8 раз выше ( $p = 0,09$ , критерий Манна—Уитни) по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Мексидол в дозе 25 мг/кг, эторикокиб в дозах 1 и 10 мг/кг, комбинация эторикокиба в дозе 1 мг/кг и мексидола в дозе 25 мг/кг при ежедневном пероральном введении в течение 15 суток значимого влияния на КОИР не оказывала (табл. 1). Однако эторикокиб в дозе 10 мг/кг в 4 раза сокращал ЛП начала движения при помещении крыс в установку, который рассматривают в качестве показателя стрессового поведения животных, по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ , табл. 1).

В тесте «Вращающийся стержень» установлено, что диклофенак натрия в дозе 5 мг/кг при введении в течение 15 дней вызывал моторный дефицит у крыс: ЛП падения крыс, которым вводили этот НПВП, с барабана установки «Вращающийся стержень» был в 1,9 раза ниже, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Диклофенак натрия в меньшей дозе 1 мг/кг, мексидол в дозе 25 мг/кг, их комбинация в этих дозах, эторикокиб в дозах 1 и 10 мг/кг значимого влияния на локомоторную активность в тесте «Вращающийся стержень» не оказывали. Однако зарегистрирована тенденция к снижению ЛП падения крыс, которым вводили эторикокиб в дозе 10 мг/кг, с барабана установки по сравнению с контрольной группой (в 1,5 раза,  $p = 0,067$ , критерий Манна—Уитни). Комбинация эторикокиба в дозе 1 мг/кг и мексидола в дозе 25 мг/кг вызывала у крыс моторный дефицит, о чем свидетельствовало значимое снижение ЛП падения с установки животных в 1,7 раза по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» крысы контрольной группы продемонстрировали предпочтение затемнённых стенками закрытых рукавов установки, в которых они провели 279,5 из 300 секунд наблюдения. Мексидол в дозе 25 мг/кг,

Таблица 1  
Влияние диклофенака натрия, эторикоксиба и их комбинаций с мексидолом при курсовом пероральном введении на поведение крыс в тестах «Открытое поле» и «Вращающийся стержень»

Table 1

Effect of multiple-dose oral regimens of etoricoxib, mexidol and their combinations with mexidol on rat behavior in the open field test and rotarod test

Группа, число животных в группе	«Открытое поле»						ЛП падения с установки «Вращающийся стержень», с
	ЛП начала движения, с	Горизонтальная активность, пересечения границ секторов, ед.		Вертикальная активность, ед.	Число обследованных отверстий, ед.	КОИР	
		В центральной части	На периферии				
Контроль, n = 10	4,0 (2,0; 4,0)	1,0 (0,0; 5,0)	25,5 (5,0; 29,0)	10,0 (5,0; 13,0)	6,0 (3,0; 9,0)	39,56±6,15 (18,45)	80,0 (60,0; 91,0)
Мексидол 25 мг/кг, n = 10	3,0 (2,0; 3,0)	0,0 (0,0; 0,0)	18,0 (10,0; 36,0)	5,5 (3,0; 7,0)	4,5 (1,0; 10,0)	37,22±7,64 (22,93)	59,5 (50,5; 73,0)
Диклофенак 1 мг/кг, n = 10	4,0 (2,0; 5,0)	3,0 (1,0; 5,0)	28,0 (19,0; 30,0)	8,5 (5,0; 10,0)	2,5 (1,0; 7,0)	41,89±5,69 (17,08)	53,5 (20,0; 82,0)
Диклофенак 5 мг/кг, n = 8	7,5 (2,0; 10,5)	2,0 (0,0; 7,0)	9,0 (3,0; 15,0)*#	2,5 (1,5; 6,0)*#	0,5 (0,0; 5,5)*	19,38±6,09 (17,23)*#	43,0 (26,0; 60,0)*
Диклофенак 1 мг/кг + Мексидол 25 мг/кг, n = 10	1,5 (1,0; 2,0)	8,0 (1,0; 10,0)	16,5 (15,0; 26,0)	6,5 (5,0; 9,0)	3,5 (2,0; 4,0)	37,33±4,53 (13,58)	72,0 (40,5; 93,5)
Эторикоксид 1 мг/кг, n = 10	3,5 (1,0; 6,0)	2,0 (1,0; 6,0)	27,0 (14,0; 32,0)	7,0 (4,0; 9,0)	6,5 (3,0; 9,0)	45,67±5,15 (15,45)	52,5 (44,0; 117,5)
Эторикоксид 10 мг/кг, n = 11	1,0 (1,0; 3,0)*	3,0 (1,0; 5,0)	15,0 (8,0; 24,0)	7,0 (2,0; 9,0)	2,0 (1,0; 7,0)	33,50±5,66 (17,89)	54,0 (31,0; 72,0)
Эторикоксид 1 мг/кг + Мексидол 25 мг/кг, n = 10	1,5 (1,0; 2,0)	0,0 (0,0; 3,0)	17,0 (10,0; 28,0)	6,5 (3,0; 14,0)	6,0 (2,0; 7,0)	35,44±5,65 (16,96)	48,0 (46,0; 51,0)*

Примечания: \* —  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой, критерий Манна–Уитни/t-критерий Стьюдента; # —  $p < 0,05$  по сравнению с группой «Диклофенак 1 мг/кг», критерий Манна–Уитни/t-критерий Стьюдента.

Notes: \* —  $p < 0,05$  compared with the control group, Mann–Whitney test/Student's t-test; # —  $p < 0,05$  compared with the group «Diclofenac 1 mg/kg», Mann–Whitney test/Student's t-test.

Таблица 2  
Влияние диклофенака натрия, эторикоксиба и их комбинаций с мексидолом при хроническом пероральном введении на поведение крыс в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт»

Table 2

Effect of multiple-dose oral regimens of etoricoxib, mexidol and their combinations with mexidol on rat behavior in the elevated plus-maze test

Группа, число животных в группе	Время нахождения, с				Кол-во заходов, ед.		Общее число заходов в рукава, ед.
	на центральной площадке	в открытых рукавах		в открытых рукава	в закрытые рукава		
		в открытой рукавах	в закрытых рукавах				
Контроль, n = 10	7,0 (3,0; 32,0)	0,0 (0,0; 17,0)	279,5 (214,0; 294,5)	0,0 (0,0; 1,5)	2,0 (1,0; 3,5)	2,0 (1,0; 5,0)	
Мексидол 25 мг/кг, n = 10	40,0 (30,0; 53,0)*	9,0 (3,0; 27,0)	243,0 (211,0; 259,0)	1,0 (1,0; 1,0)	4,0 (2,0; 5,0)	5,0 (3,0; 6,0)	
Диклофенак 1 мг/кг, n = 10	27,0 (21,0; 37,0)	0,0 (0,0; 6,0)	263,0 (134,0; 279,0)	0,0 (0,0; 1,0)	2,0 (2,0; 4,0)	3,0 (2,0; 4,0)	
Диклофенак 5 мг/кг, n = 8	18,0 (7,0; 54,0)	0,0 (0,0; 123,0)	222,0 (159,0; 293,0)	0,0 (0,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 7,0)	
Диклофенак 1 мг/кг + Мексидол 25 мг/кг, n = 10	15,5 (12,5; 96,0)*	10,0 (0,0; 47,5)	255,0 (98,5; 286,0)	0,5 (0,0; 1,5)	2,0 (1,5; 3,0)	2,0 (2,0; 4,0)	
Эторикоксид 1 мг/кг, n = 10	63,0 (27,0; 70,0)*	0,0 (0,0; 15,0)	230,0 (221,0; 256,0)	0,0 (0,0; 1,0)	4,0 (3,0; 4,0)	4,0 (3,0; 4,0)	
Эторикоксид 10 мг/кг, n = 11	56,5 (29,0; 80,0)*	0,0 (0,0; 0,0)	232,5 (220,0; 271,0)	0,0 (0,0; 0,0)	2,0 (2,0; 3,0)	2,5 (2,0; 3,0)	
Эторикоксид 1 мг/кг + Мексидол 25 мг/кг, n = 10	23,0 (17,0; 31,0)	0,0 (0,0; 2,0)	276,0 (248,0; 281,0)	0,0 (0,0; 1,0)	2,0 (2,0; 5,0)	3,0 (2,0; 5,0)	

Примечание: \* —  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой, критерий Манна–Уитни.

Note: \* —  $p < 0,05$  compared with the control group, Mann–Whitney test.

диклофенак натрия и эторикокиб во всех изучаемых дозах, их комбинации с мексидолом не оказывали значимого влияния на время нахождения животных в открытых и закрытых рукавах установки и на количество заходов в них по сравнению с контрольной группой. Вместе с тем в группе крыс, которым вводили эторикокиб в дозе 1 мг/кг, зарегистрирована тенденция к увеличению числа заходов в закрытые рукава установки по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,09$ , критерий Манна–Уитни). Их число было значимо в 2 раза выше, чем при введении селективного ингибитора ЦОГ-2 в дозе 10 мг/кг. Хотя изучаемые препараты не оказывали значимого влияния на время нахождения крыс в открытых и закрытых рукавах установки, время нахождения животных на центральной площадке значимо увеличивали эторикокиб в дозах 1 и 10 мг/кг, мексидол и его комбинация с диклофенаком натрия, соответственно, в 9; 8,1; 5,7 и 2,2 раза. Кроме того, в группе крыс, которым вводили диклофенак натрия в дозе 1 мг/кг, отмечена тенденция к его повышению относительно показателя контрольной группы (в 3,9 раза,  $p = 0,057$ , критерий Манна–Уитни) (табл. 2).

### Обсуждение результатов / Discussion of the results

В головном мозге простагландин E2 при связывании с рецепторами простагландинов EP2 и EP4 активирует протеинкиназу A (PKA) [27], которая фосфорилирует GluR1 субъединицу AMPA рецепторов, что приводит к усилению их транспорта на мембраны нейронов и глии [28]. В свою очередь, введение AMPA в вентральную область покрышки вызывает увеличение уровня дофамина и глутамата, сопровождающееся повышением двигательной активности крыс [29]. Поэтому мы предполагали, что снижение двигательной активности крыс при однократном введении ингибиторов ЦОГ диклофенака натрия и эторикокиба в дозе 10 мг/кг в тесте «Открытое поле» [12] обусловлено уменьшением уровня простагландина E2, и при курсовом введении этот эффект усилится, но этого не произошло.

В проведённом нами исследовании только диклофенак натрия в дозе 5 мг/кг при введении в течение 15 дней в этом тесте снижал ОИР животных и значимо уменьшал локомоторную активность крыс в тесте «Вращающийся стержень», что мы связываем с его периферическим побочным действием, прежде всего, со стороны ЖКТ. Ранее при двухнедельном пероральном введении диклофенака натрия в дозе 5 мг/кг нами были зарегистрированы железодефицитная анемия, симптомы повреждения ЖКТ, снижение массы тела и при дальнейшем введении препарата в течение недели гибель 40 % крыс [30]. В настоящем исследовании наблюдали гибель 2 из 10 животных, которым перорально вводили диклофенак натрия в дозе 5 мг/кг, что подтверждает наше заключение.

В работе *Napora P и соавторов* [11] описан разнонаправленный эффект селективных ингибиторов ЦОГ-1 и ЦОГ-2 при подкожном введении в течение 10 дней на двигательную активность крыс Wistar в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт». Селективный ингибитор ЦОГ-2 целекокиб в дозе 10 мг/кг её повышал, а селективный ингибитор ЦОГ-1 SC560 в дозе 3 мг/кг — снижал. В проведённом нами исследовании эторикокиб при введении в течение 15 дней в дозах 1 и 10 мг/кг и диклофенак натрия в дозе 1 мг/кг не оказывали значимого влияния на двигательную активность крыс, хотя эторикокиб в дозе 10 мг/кг снижал ЛП начала движения животных в тесте «Открытое поле». Однако в тесте «Вращающийся стержень» при его введении в дозе 10 мг/кг зарегистрирована тенденция к снижению ЛП падения с установки. Это согласуется с полученными данными в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт»: число заходов в закрытые рукава установки при введении эторикокиба в дозе 10 мг/кг было в два раза ниже, чем при его введении в дозе 1 мг/кг.

Мексидол при курсовом пероральном введении в дозе 25 мг/кг (в экспериментах на грызунах при оценке фармакологических эффектов препарата его чаще всего вводят в дозе 100 мг/кг и более) значимо не влиял на поведение крыс в тестах «Открытое поле», «Вращающийся стержень» и «Приподнятый крестообразный лабиринт». Ранее не было выявлено влияния мексидола при однократном пероральном введении в этой дозе на поведение крыс [12] и отёк лап крыс и мышей, однако препарат в этой дозе усиливал антиэкссудативный эффект диклофенака натрия и эторикокиба [14]. Вместе с тем, комбинации диклофенака натрия или эторикокиба в дозе 1 мг/кг с мексидолом в дозе 25 мг/кг не вызывали отклонений поведения крыс, наблюдаемых при введении этих НПВП в дозе 10 мг/кг — снижения двигательной активности и при введении эторикокиба ещё и депрессивноподобного поведения [14].

В настоящем исследовании комбинация мексидола (25 мг/кг) и диклофенака натрия (1 мг/кг) при курсовом введении только на уровне тенденции увеличивала время нахождения крыс в центральной части установки «Открытое поле», чего не наблюдалось в других группах животных. В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» значимого увеличения времени нахождения в открытых рукавах установки крыс, которым вводили эту комбинацию препаратов, также не зарегистрировано. Однако выявлено значимое увеличение времени нахождения животных на центральной площадке, которое рассматривают как показатель принятия решения, при введении комбинации диклофенака натрия и мексидола, мексидола или эторикокиба в дозах 1 и 10 мг/кг. В тесте «Вращающийся стержень» комбинация мексидола (25 мг/кг) с эторикокибом (1 мг/кг), но не с диклофенаком натрия (1 мг/кг) значимо снижала ЛП падения крыс

с установки, хотя препараты в этих дозах *per se* значимо не влияли на этот показатель. При изучении влияния эторикоксиба, диклофенака натрия и их комбинаций с мексидолом при введении препаратов в течение трёх недель на артериальное давление, гематологические показатели и массу крыс мексидол не усугублял негативное влияние НПВП на исследуемые параметры [30]. В настоящем исследовании в тестах «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт» не выявлено значимого влияния комбинации селективного ингибитора ЦОГ-2 эторикоксиба (1 мг/кг) с мексидолом (25 мг/кг) на тревожность, двигательную и исследовательскую активность крыс. Значение ЛП падения крыс, которым вводили диклофенак натрия в дозе 1 мг/кг, с установки «Вращающийся стержень» не отличалось от значений контрольной группы животных и группы животных, которым вводили комбинацию неселективного ингибитора ЦОГ диклофенака натрия (1 мг/кг) и мексидола (25 мг/кг). Известно, что селективное ингибирование ЦОГ-1 снижает длительность вызванной диазепамом потери установочного рефлекса у мышей [31].

### Выводы / Conclusions

1. Диклофенак натрия при ежедневном пероральном введении (15 дней) в дозе 5 мг/кг, но не в дозе 1 мг/кг вызывает у крыс снижение ориентировочно-исследовательской активности в тесте «Открытое поле» и моторный дефицит в тесте «Вращающийся стержень».

2. Эторикоксиб при ежедневном пероральном введении (15 дней) в дозах 1 и 10 мг/кг не влияет на ориентировочно-исследовательскую и локомоторную активность крыс. При этом эторикоксиб в дозе 10 мг/кг значимо снижает латентный период начала движения в тесте «Открытое поле» и в дозах 1 и 10 мг/кг увеличивает время нахождения животных на центральной площадке в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт».

3. Мексидол при ежедневном пероральном введении (15 дней) в дозе 25 мг/кг не влияет на ориентировочно-исследовательскую и локомоторную активность крыс, но увеличивает время их нахождения на центральной площадке в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт».

4. Комбинация мексидола (25 мг/кг) с диклофенаком натрия (1 мг/кг) при ежедневном пероральном введении (15 дней) не вызывает снижения ориентировочно-исследовательской активности в тесте «Открытое поле» и моторный дефицит в тесте «Вращающийся стержень» у крыс.

5. Комбинация мексидола (25 мг/кг) с эторикоксибом (1 мг/кг) при ежедневном пероральном введении (15 дней) значимо снижает локомоторную активность крыс в тесте «Вращающийся стержень» в отсутствие значимых отклонений ориентировочно-исследовательского поведения и тревожности животных в тестах «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт».

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Иванова Елена Анатольевна**

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: iwanowaea@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-2051>

SPIN-код: 5005-0337

к. фарм. н., с. н. с. лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

**Ivanova Elena A.**

*Corresponding author*

e-mail: iwanowaea@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-2051>

SPIN code: 5005-0337

PhD, Cand. Sci. (Pharm), Senior Research Scientist, Laboratory of psychopharmacology, FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russian Federation

**Васильчук Анастасия Геннадьевна**

e-mail: jimlev@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9079-1322>

SPIN-код: 5646-4635

м. н. с. лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

**Vasilchuk Anastasia G.**

e-mail: jimlev@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9079-1322>

SPIN code: 5646-4635

Junior Research Scientist, Laboratory of psychopharmacology, FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russian Federation

**Матюшкин Александр Иванович**

e-mail: matyushkin.alex@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-0551>

SPIN-код: 8157-9580

к. б. н., м. н. с. лаборатории психофармакологии  
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени  
В.В. Закусова», Москва

**Matyushkin Alexander I.**

e-mail: matyushkin.alex@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-0551>

SPIN code: 8157-9580

PhD, Cand. Sci. (Biology), Junior Research Scientist, Laboratory of psychopharmacology, FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

**Воронина Татьяна Александровна**

e-mail: voroninata38@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>

SPIN-код: 5766-3452

д. м. н., профессор, руководитель лаборатории  
психофармакологии ФГБНУ «НИИ  
фармакологии имени В.В. Закусова», Россия,  
Москва

**Voronina Tatiana A.**

e-mail: voroninata38@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>

SPIN code: 5766-3452

Dr. Sci. (Med.), professor, Head Laboratory of psychopharmacology, FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

## Список литературы / References

- Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol.* 2020 Oct;180:114147. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114147.
- Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Ивашкин В. Т. и др.; Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация паллиативной медицины. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(Прил. 1):1–29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al; Association of Rheumatologists of Russia, Russian Society for the Study of Pain, Russian Gastroenterology Association, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Russian Association of Palliative Medicine. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(Suppl. 1):1–29. (In Russ).]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29.
- Peri KG, Hardy P, Li DY, Varma DR, Chemtob S. Prostaglandin G/H synthase-2 is a major contributor of brain prostaglandins in the newborn. *J Biol Chem.* 1995 Oct 13;270(41):24615–20. DOI: 10.1074/jbc.270.41.24615.
- Kaufmann WE, Andreasson KI, Isakson PC, Worley PF. Cyclooxygenases and the central nervous system. *Prostaglandins.* 1997 Sep;54(3):601–624. DOI: 10.1016/s0090-6980(97)00128-7.
- Sayyah M, Boostani H, Pakseresh S, Malayeri A. A preliminary randomized double-blind clinical trial on the efficacy of celecoxib as an adjunct in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 2011 Oct 30;189(3):403–406. DOI: 10.1016/j.psychres.2011.01.019.
- Abbasi SH, Hosseini F, Modabbernia A, Ashrafi M, Akhondzadeh S. Effect of celecoxib add-on treatment on symptoms and serum IL-6 concentrations in patients with major depressive disorder: randomized double-blind placebo-controlled study. *J Affect Disord.* 2012 Dec 10;141(2–3):308–314. DOI: 10.1016/j.jad.2012.03.033.
- Shalbfan M, Mohammadinejad P, Shariat SV, Alavi K, Zeinodini A, Salehi M, Askari N, Akhondzadeh S. Celecoxib as an Adjuvant to Fluvoxamine in Moderate to Severe Obsessive-compulsive Disorder: A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Trial. *Pharmacopsychiatry.* 2015 Jul;48(4–5):136–140. DOI: 10.1055/s-0035-1549929.
- Hu K, Sjölander A, Lu D, Walker AK, Sloan EK, Fall K, Valdimarsdóttir U, Hall P, Smedby KE, 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 Sep 9;18(1):238. DOI: 10.1186/s12916-020-01709-4.
- Kessing LV, Rytgaard HC, Gerds TA, Berk M, Ekström CT, Andersen PK. New drug candidates for depression — a nationwide population-based study. *Acta Psychiatr Scand.* 2019 Jan;139(1):68–77. DOI: 10.1111/acps.12957.
- Карева Е.Н., Олейникова О.М., Сереброва С.Ю. и др. Побочные эффекты НПВС и пути их профилактики. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2022;85(3):33–44. [Kareva EN, Oleinikova OM, Serebrova SYu, et al. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and how to prevent them. *Experimental and clinical pharmacology.* 2022;85(3):33–44. (In Russ).]. DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-3-33-44.
- Napora P, Kobrzycka A, Pierzchała-Koziec K, Wieczorek M. Effect of selective cyclooxygenase inhibitors on animal behaviour and monoaminergic systems of the rat brain. *Behav Brain Res.* 2023 Feb 13;438:114143. DOI: 10.1016/j.bbr.2022.114143.
- Иванова Е.А., Матюшкин А.И., Васильчук А.Г., Воронина Т.А. Влияние ингибиторов циклооксигеназы эторикоксиба и диклофенака натрия, а также их комбинаций с мексидолом на поведение крыс. *Вестник Московского университета. Серия 16. Биология.* 2021;76(3):148–154. [Ivanova EA, Matyushkin AI, Vasilchuk AG, Voronina TA. Effect of cyclooxygenase inhibitors etoricoxib and diclofenac sodium and their combinations with mexidol on behavior in rats. *Moscow University Biological Sciences Bulletin.* 2021;76(3):123–129. (In Russ).]. DOI: 10.3103/S009639252103007X.
- Иванова Е.А., Васильчук А.Г., Матюшкин А.И., Воронина Т.А. Усиление противовоспалительного и анальгетического эффекта диклофенака натрия при его применении в комбинации с мексидолом в эксперименте на грызунах. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2020;83(7):22–26. [Ivanova EA, Vasilchuk AG, Matyushkin AI, Voronina TA. Enhancement of the anti-inflammatory and analgesic effect of diclofenac sodium in combination with mexidol. *Experimental and clinical pharmacology.* 2020;83(7):22–26. (In Russ).]. DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-7-22-26.
- Иванова Е.А., Матюшкин А.И., Васильчук А.Г., Воронина Т.А. Способность мексидола усиливать антиэкссудативное действие диклофенака натрия и эторикоксиба на модели каррагенанового отека у крыс и мышей. *Вестник Московского университета. Серия 16. Биология.* 2021;76(2):61–66. [Ivanova EA, Matyushkin AI, Vasilchuk AG, Voronina TA. Ability of mexidol to enhance antiexudative effect of diclofenac sodium and etoricoxib in rats and mice with carrageenan-induced edema. *Moscow University Biological Sciences Bulletin.* 2021;76(2):46–51. (In Russ).]. DOI: 10.3103/S0096392521020024.
- Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2011;(1):3–19. [Lukyanova LD. Current issues of adaptation to hypoxia. signal mechanisms and their role in system regulation. *Pathological physiology and experimental therapy.* 2011;(1):3–19. (In Russ).].

16. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. Монография. М.: РАН; 2019. С. 214 [Lukyanova LD. Signaling mechanisms of hypoxia. Monograph. Moscow: RAS; 2019. (In Russ).]
17. Воронина Т.А. Мексидол: Основные нейробиохимические эффекты и механизм действия. *Фарматека*. 2009;(6):28–31. [Voronina TA. Meksidol: Osnovnye neirobiokhimiicheskiye efekty i mekhanizm dejstviya. *Farmateka*. 2009;(6):28–31. (In Russ).]
18. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. – М.: Издательство Института биомедицинской химии; 1995. [Dumaev KM, Voronina TA, Smirnov LD. Antioxidants in the prevention and treatment of CNS pathologies. Moscow: Publishing house of the Institute of Biomedical Chemistry. 1995. (In Russ).]
19. Буракова Е.Б., Кайране Ч.Б., Молочкина Е.М., и др. Модификация липидов наружной мембраны митохондрий печени мышей и кинетических параметров мембраносвязанной моноаминоксидазы *in vivo* и *in vitro*. *Вопросы медицинской химии*. 1984;30(1):66–72. [Burlakova EB, Kairane ChB, Molochkina EM, et al. Membrane-modulating effects of 3-hydroxypyridine derivatives. *Questions of medical chemistry*. 1984;30(1):66–72. (In Russ).]
20. Шулькин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксцитотоксичности нейронов *in vitro*. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2012. Т. 112. № 2. С. 35–39. [Shchulkin AV. Effect of mexidol on the development of the phenomenon of the neuronal excitotoxicity *in vitro*. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakov*. 2012;112(2):35–39. (In Russ).]
21. Еременко А.В. Роль мембранотропных свойств производных 3-оксипиридина в фармакологическом эффекте. Автореферат к дис. канд. биол. наук. Москва; 1986. [Eremenko AV. The role of membranotropic properties of 3-hydroxypyridine derivatives in the pharmacological effect. [dissertation] Moscow; 1986. (In Russ).]
22. Кирова Ю.И., Шакова Ф.М., Германова Э.Л., Романова Г.А., Воронина Т.А. Влияние Мексидола на церебральный митохондриогенез в молодом возрасте и при старении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2020;120(1):55–62. [Kirova YuI, Shakova FM, Germanova EL, Romanova GA, Voronina TA. The effect of mexidol on cerebral mitochondriogenesis at a young age and during aging. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(1):55–62. (In Russ).] DOI: 10.17116/jnevro202012001155.
23. Jodeiri Farshbaf M, Kiani-Esfahani A. Succinate dehydrogenase: Prospect for neurodegenerative diseases. *Mitochondrion*. 2018 Sep;42:77–83. DOI: 10.1016/j.mito.2017.12.002.
24. Uittenbogaard M, Chiaramello A. Mitochondrial biogenesis: a therapeutic target for neurodevelopmental disorders and neurodegenerative diseases. *Curr Pharm Des*. 2014;20(35):5574–5593. DOI: 10.2174/1381612820666140305224906.
25. Калинина Т.С., Шимширт А.А., Кудряшов Н.В., и др. Нейростероидогенез и ориентировочно-исследовательское поведение грызунов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2014;77(2):3–7. [Kalinina TS, Shimshirt AA, Kudryashov NV, et al. Neurosteroidogenesis and exploratory responses in rodents. *Experimental and clinical pharmacology*. 2014;77(2):3–7. (In Russ).] DOI: 10.30906/0869-2092-2014-77-2-3-7.
26. Воронина Т.А., Серединин С.Б., Яркова М.А., и др. Методические рекомендации по доклиническому изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Издательство ФГБУ НЦЭМСП Минздрава России; 2012. С. 264–275. [Voronina TA, Seredenin SB, Yarkova MA, et al. Guidelines for the preclinical study of the tranquilizing (anxiolytic) action of drugs. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Moscow: Publishing house of the Federal State Budgetary Institution NTsEMSP of the Ministry of Health and Social Development of Russia; 2012. (In Russ).]
27. Wright CL, Burks SR, McCarthy MM. Identification of prostaglandin E2 receptors mediating perinatal masculinization of adult sex behavior and neuroanatomical correlates. *Dev Neurobiol*. 2008 Oct;68(12):1406–1419. DOI: 10.1002/dneu.20665.
28. Lenz KM, Wright CL, Martin RC, McCarthy MM. Prostaglandin E regulates AMPA receptor phosphorylation and promotes membrane insertion in preoptic area neurons and glia during sexual differentiation. *PLoS One*. 2011 Apr 7;6(4):e18500. DOI: 10.1371/journal.pone.0018500.
29. Kretschmer BD, Gojny M, Herrera-Marschitz M. Effect of intracerebral administration of NMDA and AMPA on dopamine and glutamate release in the ventral pallidum and on motor behavior. *J Neurochem*. 2000 May;74(5):2049–2057. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2000.0742049.x.
30. Васильчук А.Г., Иванова Е.А., Матюшкин А.И., Алексеева С.В., Качалов К.С., Воронина Т.А. Влияние ингибиторов циклооксигеназы эторикоксиба и диклофенака натрия, а также их комбинаций с мексидолом на артериальное давление и гематологические показатели у крыс. *Вестник Московского университета. Серия 16. Биология*. 2022;77(1):22–28. [Vasilchuk AG, Ivanova EA, Matyushkin AI, Alekseeva SV, Kachalov KS, Voronina TA. Effect of cyclooxygenase inhibitors etoricoxib and diclofenac sodium and their combinations with mexidol on blood pressure and hematological indices in rats. *Moscow University Biological Sciences Bulletin*. 2022;77(1): 18–24. (In Russ).] DOI: 10.3103/S0096392522010059.
31. Liu X, Lee TL, Wong PT. Cyclooxygenase-1 inhibition shortens the duration of diazepam-induced loss of righting reflex in mice. *Anesth Analg*. 2006 Jan;102(1):135–140. DOI: 10.1213/01.ane.0000189102.09347.2e.