

Н.А. Танкабекян – кандидат химических наук, доцент
В.М. Мохов – доктор химических наук, доцент кафедры

Information about the authors

A.R. Troshina* – student of the Faculty of Medicine and Biology

I.P. Balajants – student of the Pharmacy Faculty

N.A. Tankabekyan – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Chemistry

V.M. Mokhov – Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Technology of Organic and Petrochemical Synthesis

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

anya_anya0812@bk.ru

УДК: 616.379-008.64

ВОЗМОЖНОСТИ «ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПЕРЕНАЦЕЛИВАНИЯ» ПРЕПАРАТА ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ

Файзуллин Рустам Маратович, Рассохина Любовь Михайловна

Кафедра фармации и химии

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава
России

Челябинск, Россия

Аннотация

Введение. Терапевтическое перенацеливание лекарств представляет собой процесс выявления новых показаний для медицинского применения уже использующихся препаратов. В рамках реализации данной концепции представляется актуальным изучение возможности применения препарата меглюмина натрия сукцината для коррекции аффективных расстройств при сахарном диабете. **Цель исследования** – изучить влияние меглюмина натрия сукцината на чувствительность к инсулину и дофаминергические процессы в сопоставлении с его антидепрессивной активностью. **Материал и методы.** Влияние препарата на чувствительность к инсулину оценивали по латентности развития инсулиновой комы, влияние на дофаминергические процессы – по стереотипному поведению вертикализации. Об антидепрессивной активности судили по тесту «поведения отчаяния» по Porsolt. **Результаты.** Меглюмина натрия сукцинат во всем диапазоне использованных доз оказывал дозозависимое инсулинопотенцирующее действие у крыс. В минимальной и средней дозе препарат потенцировал апоморфин-индуцированное стереотипное поведение вертикализации у мышей, а в средней дозе дополнительно стимулировал спонтанное стереотипное поведение, что свидетельствует о наличии у него дофаминомиметической активности. Во всем диапазоне изученных доз препарат значимо, в 1,3 – 1,5 раза, сокращал период иммобильности крыс в тесте Porsolt, причем выраженность антидепрессивного действия нарастала с увеличением дозы. **Выводы.** Меглюмина натрия сукцинат продемонстрировал наличие у него выраженной антидепрессивной активности, в основе которой может лежать повышение чувствительности инсулиновых рецепторов в сочетании с модуляцией дофаминергической нейротрансмиссии.

Ключевые слова: меглюмина натрия сукцинат, антидепрессивное действие, инсулинопотенцирующий эффект, стереотипное поведение.

THE POSSIBILITIES OF “THERAPEUTIC RETARGETING” OF THE SUCCINIC ACID PREPARATION

Faizullin Rustam Maratovich, Rassokhina Lyubov Mikhailovna

Department of Pharmacy and Chemistry

South Ural State Medical University

Chelyabinsk, Russia

Abstract

Introduction. Therapeutic drug re-targeting is the process of identifying new indications for the medical use of drugs already in use. As part of the implementation of this concept, it seems relevant to study the possibility of using the drug meglumine sodium succinate for the correction of affective disorders in diabetes mellitus. **The aim of the study** is to study the effect of meglumine sodium succinate on insulin sensitivity and dopaminergic processes in comparison with its antidepressant activity. **Material and methods.** The effect of the drug on insulin sensitivity was assessed by the latency of the development of insulin coma, the effect on dopaminergic processes was assessed by the stereotypical behavior of verticalization. Antidepressant activity was judged by the Porsolt “behavior of despair” test. **Results.** Meglumine sodium succinate had a dose-dependent insulin-potentiating effect in rats over the entire range of doses used. At a minimum and medium dose, the drug potentiated apomorphine-induced stereotypical verticalization behavior in mice, and at an average dose it additionally stimulated spontaneous stereotypical behavior, which indicates the presence of dopaminomimetic activity. Over the entire range of studied doses, the drug significantly reduced the period of immobilization of rats in the

Porsolt test by 1.3 – 1.5 times, and the severity of the antidepressant effect increased with increasing dose. **Conclusion.** Meglumine sodium succinate has demonstrated the presence of pronounced antidepressant activity, which may be based on increased sensitivity of insulin receptors in combination with modulation of dopaminergic neurotransmission. **Keywords:** meglumine sodium succinate, antidepressant effect, insulin-potentiating effect, stereotypical behavior.

ВВЕДЕНИЕ

Терапевтическое перенацеливание (репозиционирование) лекарств представляет собой процесс выявления новых показаний для медицинского применения уже использующихся препаратов. Такая стратегия имеет очевидные преимущества перед классическим путем создания новых лекарственных препаратов *de novo*, заключающиеся, прежде всего, в высокой эффективности и существенной экономии времени и средств [1]. Поскольку вопросы безопасности применения лекарственных препаратов, выводящихся на фармацевтический рынок при помощи данной стратегии, уже решены в ранее проведенных исследованиях, внимание ученых фокусируется на экспериментальном обосновании возможности применения препарата по новому показанию и последующем подтверждении его клинической эффективности с учетом современных стандартов «доказательной медицины». Подобные перспективы, в частности, детально изучаются и обсуждаются для отечественных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты [2]. В рамках реализации данной концепции представляется актуальным изучение возможности применения препарата янтарной кислоты меглюмина натрия сукцината, для коррекции аффективных расстройств при сахарном диабете. Депрессия и сахарный диабет являются глобальными проблемами современного здравоохранения, тесно связанными между собой [3]. Установлено, что центральные эффекты инсулина и дофамина взаимосвязаны, включая влияние на потребление пищи, вознаграждение и настроение, а инсулин может влиять на развитие депрессии через дофаминергическую нейротрансмиссию [4]. Фармакологическая модуляция передачи сигналов инсулина и дофамина представляет несомненный интерес с позиций поиска потенциальных антидепрессантов с подобными механизмами действия.

Цель исследования – Изучить влияние отечественного препарата янтарной кислоты меглюмина натрия сукцината на чувствительность к инсулину и дофаминергические процессы в сопоставлении с его антидепрессивной активностью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Меглюмина натрия сукцинат (1,5% раствор реамберина, ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»)) вводили лабораторным животным в дозах терапевтического диапазона для человека, которые указаны в инструкции по применению. Расчеты проводили с учётом разницы в относительной площади поверхности тела [5]. Рассчитанный эквивалент средней терапевтической дозы (ЭСТД) для крыс составил 25 мл/кг, для мышей – 50 мл/кг 1,5% раствор реамберина. В качестве минимальной дозы препарата использовали $\frac{1}{2}$ от расчетного ЭСТД ($\frac{1}{2}$ ЭСТД), в качестве максимальной дозировки – удвоенный ЭСТД (2 ЭСТД).

В первой серии экспериментов на крысах оценивали чувствительность животных к инсулину по продолжительности времени от введения препарата инсулина до наступления комы. Эксперимент проведен на 40 крысах массой 140-180 грамм. Сразу после введения меглюмина натрия сукцината крысам внутривенно струйно вводили нейтральный раствор инсулина для инъекций (Хумулин регуляр, «Eli Lilly», Франция) в дозе 40 IU/кг.

Во второй серии экспериментов на мышах провели изучение влияния меглюмина натрия сукцината на дофаминергические процессы в структурах головного мозга, основывалось на фармакологическом подходе с оценкой специфических нарушений поведения, вызванных системным введением агониста дофаминовых рецепторов апоморфина [6]. Исследование проведено на 50 половозрелых беспородных мышах обоего пола массой 18-25 граммов. Через 30 минут после инъекции меглюмина натрия сукцината, непосредственно перед оценкой «вертикализации», мышам группы А подкожно вводили апоморфин (Apmorphine hydrochloride hemihydrate, Sigma, США) в дозе 1 мг/кг. Животные группы Б в то же время получали подкожную эквивалентную инъекцию 0,9% раствора NaCl (20 мл/кг). Для оценки поведения «вертикализации» каждое животное на 60 минут помещали в

индивидуальную клетку цилиндрической формы. Интенсивность «вертикализации» регистрировали по числу лапок на сетке через каждые 2 минуты в течение часа с последующим расчетом суммарного показателя стереотипии.

В третьей серии экспериментов оценивали антидепрессивную активность меглюмина натрия сукцината в тесте «поведения отчаяния» по R. Porsolt [6]. Препарат вводили трижды за 24 часа, 4 часа и 30 минут до оценки антидепрессивного действия. Данная серия выполнена на 54 крысах, которых подвергали принудительному плаванию в заполненных водой прозрачных стеклянных цилиндрах. В течение 5 минут производили фиксирование длительности периодов иммобильности («поведения отчаяния») [7]. В качестве препарата сравнения в этой серии экспериментов использовали «эталонный» антидепрессант амитриптилин.

Статистический анализ выполнен с использованием стандартного пакета компьютерных программ SPSS 13.0 и SPSS 17.0. Данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде медианы (Me) и диапазона между «нижним» (LQ, 25 процентиль) и «верхним» (UQ, 75 процентиль) квартилями.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В первой серии экспериментов изучалась способность меглюмина натрия сукцината потенцировать действие экзогенного инсулина (таблица 1).

Таблица 1.

Влияние меглюмина натрия сукцината на длительность «поведения отчаяния» у крыс [Me (LQ-UQ)] и на латентность развития инсулиновой комы у интактных крыс ($M \pm m$)

Показатели Группа, дозы ЛС	n	Латентность инсулиновой комы (минуты)	Показатель Группа, дозы	n	Длительность «поведения отчаяния», (секунды)
Контроль	10	240 (222-250,5)	Контроль	12	257,0 (232,0 – 277,8)
Меглюмина натрия сукцинат ½ ЭСТД (12,5 мл/кг)	12	152,0* (135,0-164,0)	Амитриптилин (2,5 мг/кг)	12	139,00* (107,5 – 159,8)
Меглюмина натрия сукцинат ЭСТД (25 мл/кг)	10	139,0* (121,8-174,0)	Меглюмина натрия сукцинат ½ ЭСТД (12,5 мл/кг)	10	199,0* (177,5– 228,8)
Меглюмина натрия сукцинат 2 ЭСТД (50 мл/кг)	10	127* (113,3-147,8)	Меглюмина натрия сукцинат ЭСТД (25 мл/кг)	10	181,5* (151,5 – 208,0)
			Меглюмина натрия сукцинат 2 ЭСТД (50 мл/кг)	10	167,0* (126,3 – 195,0)

Примечание: * – $p \leq 0,05$ по сравнению с группой «контроль»; значимость межгрупповых различий оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

Установлено, что все три использованные дозы препарата статистически значимо сокращали время от введения препарата инсулина до развития комы (латентность развития инсулиновой комы) у крыс. Отмечено нарастание инсулинопотенцирующего действия с увеличением дозы препарата. В минимальной из использованных доз (½ ЭСТД) латентность развития инсулиновой комы под действием препарата янтарной кислоты уменьшилась в 1,6 раза, при введении ЭСТД – в 1,7 раза. Наиболее выраженное инсулинопотенцирующее действие отмечено при под действием максимальной из примененных доз (2 ЭСТД), когда время наступления инсулиновой комы сократилось в 1,8 раза.

В следующей серии экспериментов изучалось влияние меглюмина натрия сукцината на стереотипию, проявляющуюся «вертикализацией» у мышей (таблица 2).

Таблица 2.

Влияние меглюмина натрия сукцината на стереотипное поведение «вертикализации» у мышей [Me (LQ-UQ)]

Подгруппы \ Группы	n	Показатели поведения «вертикализации», баллы	
		группа А	группа Б
Интактный контроль	10	-	10,5 (3,5 – 15,3)
Апоморфиновый контроль (1 мг/кг)	10	33,5* (26,8 – 46,0)	-
Меглюмина натрия сукцинат ½ ЭСТД (25 мл/кг)	10	65,0** (36,8 – 92,5)	16,0 (2,8 – 36,0)
Меглюмина натрия сукцинат ЭСТД (50 мл/кг)	10	58,0** (43,8 – 76,8)	20,5** (11,5 – 35,0)
Меглюмина натрия сукцинат 2 ЭСТД (100 мл/кг)	10	36,5 (29,0 – 49,5)	9,0 (4,0 – 22,5)

Примечание: * – обозначения достоверных различий ($p \leq 0,05$) между подгруппами «интактный контроль» и «апоморфин-контроль»; ** – обозначения достоверных отличий ($p \leq 0,05$) от соответствующих контрольных подгрупп в группах А и Б.

Введение препарата янтарной кислоты вместе с апоморфином приводило к значимому увеличению показателя вертикализации у мышей группы А. Такой эффект оказывали только относительно низкие дозы меглюмина натрия сукцината (½ ЭСТД и ЭСТД), вызывая увеличение суммарного показателя стереотипии соответственно в 1,9 и 1,7 раза по сравнению с апоморфиновым контролем. Максимальная дозировка препарата (2 ЭСТД) существенно не влияла на этот показатель. Результаты наблюдения за мышами группы Б свидетельствуют о том, что помимо апоморфин-потенцирующего действия (группа А), препарат янтарной кислоты обладает собственным дофаминомиметическим действием. Введение меглюмина натрия сукцината в дозе ЭСТД значительно (в 2 раза) увеличивало показатель «вертикализации» даже без последующей инъекции апоморфина. В минимальной и максимальной дозах препарат не проявлял самостоятельного дофаминомиметического действия.

В заключительной серии экспериментов анализировалось действие меглюмина натрия сукцината в тесте «поведения отчаяния» у крыс по Porsolt (таблица 1). Во всех вводимых дозировках препарат значимо, в 1,3 - 1,5 раза, сокращал период иммобильности крыс, что свидетельствовало об антидепрессивном действии, выраженность которого нарастала с увеличением дозы. Следует отметить, что наибольшая из использованных доз меглюмина натрия сукцината (2ЭСТД) не отличалась по выраженности антидепрессивного действия от препарата сравнения amitriptilina в дозе 2,5 мг/кг. Это свидетельствует о существенном антидепрессивном потенциале препарата янтарной кислоты.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленные у меглюмина натрия сукцината инсулинпотенцирующее действие и дофаминомиметический потенциал могут рассматриваться в качестве возможных механизмов его антидепрессивного эффекта. Следует отметить различия в дозовых зависимостях между инсулинпотенцирующим и дофаминомиметическим действием. Инсулинпотенцирующее действие проявлялось во всех дозах и усиливалось с увеличением вводимой дозы препарата. В случае дофаминомиметических эффектов зависимости не носили линейного характера.

Апоморфин-потенцирующий эффект наблюдался в дозах $\frac{1}{2}$ ЭСТД и ЭСТД, а собственное дофаминергическое действие – только в одной дозе (ЭСТД). В то же время, схожесть дозовых зависимостей влияния препарата на латентность инсулиновой комы и длительность «поведения отчаяния» позволяет предположить определяющий вклад инсулинпотенцирующего действия в сравнении с дофаминергическим компонентом в реализацию антидепрессивного эффекта. Подобное сочетание фармакологических эффектов позволяет очертить новые возможности для медицинского применения и направления дальнейших исследований препаратов янтарной кислоты в рамках стратегии «терапевтического перенацеливания».

ВЫВОДЫ

1. Препарат янтарной кислоты меглюмина натрия сукцинат во всем диапазоне использованных доз (от $\frac{1}{2}$ ЭСТД до 2 ЭСТД) оказывал инсулинпотенцирующее действие у крыс.

2. Меглюмина натрия сукцинат в дозах $\frac{1}{2}$ ЭСТД и ЭСТД потенцировал апоморфин-индуцированное стереотипное поведение вертикализации у мышей, а в дозе ЭСТД стимулировал спонтанное стереотипное поведение, что свидетельствует о наличии у препарата дофаминергической активности.

3. В тесте «поведения отчаяния» у крыс во всех вводимых дозировках препарат значимо, в 1,3 - 1,5 раза, сокращал период иммобильности крыс, что свидетельствует о наличии у него антидепрессивного действия.

4. В основе антидепрессивной активности меглюмина натрия сукцината может лежать повышение чувствительности инсулиновых рецепторов в сочетании с модуляцией дофаминергической нейротрансмиссии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Rudrapal M.. Drug Repurposing (DR): An Emerging Approach in Drug Discovery./ M. Rudrapal, S.J. Khairnar, A.G. Jadhav // Molecular Aspects and Therapeutic Applications IntechOpen -2020 – P. 1–17.
2. Волчегорский, И.А. Дофаминергический потенциал отечественных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты и перспективы их терапевтического «перенацеливания» / И. А. Волчегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123, № 8. – С. 21-29.
3. Драпкина О.М. Возможности персонализированной медицины в борьбе с хроническими неинфекционными заболеваниями: достижения и перспективы / О. М. Драпкина, А.А. Иванова // Кардиология– 2021. – Т. 61, №11. – С. 98-103.
4. Zou XH. Potential role of insulin on the pathogenesis of depression. / XH .Zou , LH Sun LH, W Yang ,[et.all] // Cell Prolif .-2020 – № 53. – P. 1–13
5. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И.А. Волчегорский, И.И. Долгушин, О.Л. Колесников [и др.]. – Челябинск: Изд-во Челябинского государственного педагогического университета, 2000. – 167 с.
6. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А.Н. Миронов, Н.Д. Бунятян, А.Н. Васильев [и др.] // – М.: Гриф и К, 2012. – 941 с.
7. Porsolt, R.D. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments / R.D. Porsolt, G. Anton, N. Blavet, M. Jalfre // European journal of pharmacology. – 1978. – Vol. 47. – P. 379-391.

Сведения об авторах

Р.М. Файзуллин* – старший преподаватель

Рассохина Любовь Михайловна - профессор

Information about the authors

R.M.Faizullin – Senior lecturer

Rassokhina Lyubov Mikhailovna - Professor

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

rustam-m5e34@list.ru

УДК: 665.58, 615.26

РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ УВЛАЖНЯЮЩЕГО КОЖУ ГЕЛЯ ДЛЯ ЛИЦА

Фомина Юлия Дмитриевна, Петрова Дарья Олеговна, Мельникова Ольга Александровна

Кафедра фармации

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия