

ВОПРОСЫ АЛКОГОЛИЗМА

DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-2-43-48

ИЗУЧЕНИЕ АНТИАЛКОГОЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ АМПАССЕ НА МОДЕЛЯХ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО И КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТОВ, ВЫЗЫВАЕМЫХ ЭТАНОЛОМ

А. В. Киселев^{1,*}, С. В. Стовбун^{1,**}

Проведено изучение антиалкогольного действия однократного введения ампассе (кальциевая соль N-(5-гидроксиникотиноил)-L-глутаминовой кислоты) на моделях нарушения моторных функций (методика вращающегося стержня), ориентировочного поведения (открытое поле) и когнитивного дефицита (модель условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ)), вызываемого этанолом (2 г/кг), в сравнении с мексидолом. Ампассе (10 и 20 мг/кг внутривнутрибрюшинно) ослаблял проявления неврологического дефицита, вызванного этанолом в тесте вращающегося стержня, достоверно увеличивая время удерживания животного на стержне. При этом в дозе 10 мг/кг ампассе оказывает более выраженный эффект, чем в дозе 20 мг/кг и имеет сходную эффективность с мексидолом в дозе 100 мг/кг. Ампассе в дозе 10 мг/кг в тесте открытого поля ослаблял нарушения моторного и ориентировочно-исследовательского поведения, вызываемые этанолом. По выраженности антиалкогольного эффекта ампассе (10 мг/кг) имеет сходную активность с мексидолом (50 мг/кг). Ампассе в дозе 20 мг/кг оказывает антиамнестическое действие, устраняя амнезию условного рефлекса пассивного избегания, вызванную этанолом, что выражается в увеличении латентного времени захода в темную камеру при воспроизведении рефлекса по сравнению с показателями при введении одного этанола. Ампассе в дозе 20 мг/кг по антиамнестическому эффекту сопоставим с активностью мексидола в дозе 100 мг/кг.

Ключевые слова: ампассе; этанол; мексидол; антиалкогольное действие; методика вращающегося стержня; методика открытого поля; условный рефлекс пассивного избегания.

ВВЕДЕНИЕ

Алкоголизм — тяжелое хроническое заболевание, при котором происходит постепенное комплексное изменение функционирования практически всех систем организма. Несмотря на значительные успехи в области профилактики алкоголизма, количество страдающих от алкогольной зависимости не снижается, а эффективность медикаментозного лечения заболевания остается на низком уровне. В связи с этим необходимость поиска новых лекарственных средств лечения данной болезни по-прежнему остается одной из самых актуальных задач как фармакологии, так и всего здравоохранения в целом.

К настоящему времени накоплено большое количество фактов, свидетельствующих о ключевой роли повреждения нейротрансмиттерных систем мозга в патогенезе алкоголизма. В частности, нарушение функцио-

нирования глутаматергической системы рассматривается в настоящее время как один из основных патофизиологических факторов формирования алкоголизма [7, 14]. С помощью метода внутримозгового микродиализа было показано увеличение внеклеточного содержания глутамата при моделировании синдрома отмены этанола у крыс [5]. Введение ингибитора обратного захвата глутамата трео-бета-бензилоксияспарагиновой кислоты (ТБОУА) сопровождалось увеличением потребления этанола [8]. Напротив, акампросат, функциональный антагонист глутаматных NMDA-рецепторов, применяется в настоящее время для лечения алкоголизма в США и в ряде стран Европы [11].

Ранее в НИИ фармакологии имени В. В. Закусова была создана и экспериментально изучена (N-(5-гидроксиникотиноил)-L-глутаминовая кислота в качестве ноотропного средства. Однако, исходно была разработана только таблетированная форма. Позднее на основании структуры данного соединения была получена кальциевая соль N-(5-гидроксиникотиноил)-L-глутаминовой кислоты — ампассе, позволяющая применение этого ноотропа в инъекционной форме [3]. По спектру фармакологической активности и эффектив-

¹ ФГБУН Федеральный исследовательский центр химической физики имени Н. Н. Семенова Российской академии наук (ФИЦ ХФ РАН), Россия, Москва.

* <https://orcid.org/0000-0002-8807-405X>

** <https://orcid.org/0000-0001-8820-9615>

ности новый препарат имеет значительные преимущества перед известными ноотропными, противоопиоидными препаратами. Ампасе обладает способностью улучшать когнитивные функции, оказывает антиамнестическое действие на различных моделях амнезии условных рефлексов, оптимизирует процесс обучения рефлексам с положительным и отрицательным подкреплением [1].

Нейрохимический механизм действия ампасе связывают с его влиянием на аминокислотную нейротрансмиттерную систему, которое осуществляется путем модуляции глутаматергических рецепторов AMPA подтипа [2].

Целью настоящей работы являлось изучение антиалкогольного действия ампасе на моделях нарушения моторных функций, ориентировочного поведения и когнитивного дефицита, вызываемого этанолом, в сравнении с мексидолом, широко применяемым в клинике лечения алкоголизма, при однократном введении веществ.

МЕТОДИКА

Материалы. Ампасе (кальциевая соль N-(5-гидроксиинкотиноил)-L-глутаминовой кислоты) (ООО “Тавита”, Россия) вводили внутривенно (в/в) в водном растворе или 0,9 % растворе NaCl. В качестве препаратов сравнения был использован мексидол (Фарма Софт, Россия), часто используемый для лечения алкоголизма.

Лабораторные животные. В исследовании были использованы самцы белых беспородных крыс массой 180–220 г и мышей массой 18–22 г (питомник “Столбовая” ФГБУН НЦБМТ ФМБА России), содержащихся в условиях лабораторного вивария при 12-часовом световом режиме со свободным доступом к воде и стандартному корму. Для исключения влияния суточных биоритмов на скорость биосинтеза и метаболизма нейромедиаторов эксперименты проводили между 10 и 12 часами дня. Организация и проведение работ осуществлялись в соответствии с директивой Совета Европейского сообщества 2010/63/ЕЕС, решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 “Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств” и приказом Минздрава России № 199 от 01 апреля 2016 года “Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики”. Животные содержались в соответствии с СП 2.2.1.3218–14 “Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)” от 29 августа 2014 г. № 51. Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФИЦ ХФ РАН №14 от 15.06.2016.

Изучение влияния ампасе на неврологический дефицит, вызываемый этанолом

Исследования проводили на 80 самцах аутбредных белых крыс массой 200–220 г с использованием установки вращающегося стержня (“Rat Rota-Rod”, Ugo Basile, Италия). Установка представляет собой вращающийся барабан 6 см в диаметре, разделенный 5 дисками (49 см в диаметре) на 4 одинаковые части по 87 мм. Барабан автоматически вращается со скоростью 8 об/мин.

Предварительно перед тестированием в день эксперимента проводили процедуру ознакомления интактных крыс с установкой. С этой целью животных помещали на барабан, вращающийся на минимальной скорости (4–5 об/мин). После 2–3 сеансов обучения в течение 1–2 мин животные адаптируются к условиям установки и через 2–3 ч готовы к тестированию.

Животных тестировали в течение 3 мин при постоянной высокой скорости вращения стержня (10 об/мин).

Животные рандомизированным способом были разделены на 8 групп по 10 особей в каждой: 1 — интактный контроль (дистиллированная вода); 2 — контроль (25 % раствор этанола (2 г/кг) + дистиллированная вода); 3 — мексидол (100 мг/кг) + этанол (2 г/кг); 4 — ампасе (10 мг/кг) + этанол (2 г/кг); 5 — ампасе (20 мг/кг) + этанол (2 г/кг); 6 — мексидол (100 мг/кг); 7 — ампасе (10 мг/кг); 8 — ампасе (20 мг/кг).

Все вещества вводили в/б через 10 мин после в/б введения этанола и за 40 мин до поведенческих экспериментов.

Изучение эффектов ампасе на нарушения моторного и ориентировочно-исследовательского поведения, вызванные этанолом

Изучение влияния ампасе на нарушения моторных функций и ориентировочно-исследовательского поведения, вызванные этанолом, проводили в тесте открытого поля в сравнении с мексидолом.

Исследования проводили на 90 самцах аутбредных белых крыс массой 200–220 г. Животные рандомизированным способом были разделены на 9 групп по 10 особей в каждой: 1 — интактный контроль (дистиллированная вода); 2 — контроль (25 % раствор этанола (2 г/кг) + дистиллированная вода); 3 — мексидол (100 мг/кг) + этанол (2 г/кг); 4 — ампасе (10 мг/кг) + этанол (2 г/кг); 5 — ампасе (20 мг/кг) + этанол (2 г/кг); 6 — мексидол (100 мг/кг); 7 — мексидол (50 мг/кг); 8 — ампасе (10 мг/кг); 9 — ампасе (20 мг/кг).

Все вещества вводили в/б через 10 мин после в/б введения этанола и за 40 мин до поведенческих экспериментов.

Установка “открытое поле” представляет собой круглый ящик диаметром 1 м и высотой стенок 30 см. Пол разделен на сектора. На пересечении линий находятся отверстия диаметром 2 см (16 отверстий). Над

открытым полем располагались 2 светильника с 4 лампами накаливания мощностью 100 Вт каждая. Животное помещали в центр установки и в течение 3 мин проводили визуальную оценку двигательной (количество пересеченных квадратов, число стоек) и исследовательской активности (число заглядываний в отверстия). Кроме того, подсчитывалось количество актов дефекации и груминга (умывания лапами).

Изучение влияния ампасе на амнезию условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ), вызванную этанолом

Изучение эффектов ампасе на амнезию, вызванную этанолом, проводили в тесте УРПИ в сравнении с мексидолом.

В исследовании использовали сертифицированную установку УРПИ “Lafayette Instrument Co” (США). При воздействии на УРПИ можно выявить как улучшение памяти, так и ее ухудшение (амнестический эффект).

УРПИ основан на врожденном норковом рефлексе грызунов — стремлении к ограниченному затемненному пространству. Сначала у крыс проводилась выработка УРПИ. Крысу помещали на ярко освещенную платформу (250 × 70 мм), расположенную на расстоянии 1 м от пола, хвостом к квадратному отверстию (60 × 60 мм), ведущему в камеру (400 × 400 × 400 мм) с электродным полом и снабженному гильотинной дверью. Вследствие норкового рефлекса после нахождения входа в темный отсек камеры крыса переходила в него и стремилась большую часть времени находиться в нем. Регистрировали латентный период первого захода в затемненное отделение, а затем в течение 180 с с момента помещения животного в экспериментальную камеру отмечали суммарное время пребывания в темном отсеке и на висячей платформе.

По истечении 180 с осуществляли обучение. С этой целью в момент, когда крыса оказывалась в затемнен-

ном отделении, отверстие закрывали и наносили животному неизбежное электрошоковое раздражение через пол (6–8 ударов, сила обучающего тока — 0,35–0,4 мА, длительность каждого импульса — 1 с, интервал между последовательными импульсами — 2 с). Таким образом, животное помнило о болевом раздражении, полученном в темном отсеке и больше не заходило в него.

Тест на воспроизведение обученного УРПИ проводили через 24 ч после обучения, для чего крысу вновь помещали на платформу хвостом к отверстию и в течение 180 с регистрировали латентный период захода животного в темное отделение. Подсчитывалось число животных, совсем не зашедших в темный опасный отсек и оставшихся на освещенной платформе (крысы без амнезии, хорошо помнящие ситуацию).

Исследования проводили на 80 самцах аутбредных белых крыс массой 200–240 г.

Животные рандомизированным способом были разделены на 8 групп по 10 особей в каждой: 1 — интактный контроль (дистиллированная вода); 2 — контроль (25 % раствор этанола (2 г/кг) + дистиллированная вода); 3 — мексидол (100 мг/кг) + этанол (2 г/кг); 4 — ампасе (10 мг/кг) + этанол (2 г/кг); 5 — ампасе (20 мг/кг) + этанол (2 г/кг); 6 — мексидол (100 мг/кг); 7 — ампасе (10 мг/кг); 8 — ампасе (20 мг/кг).

Все вещества вводили в/б через 10 мин после в/б введения этанола и за 40 мин до поведенческих экспериментов.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения BioStat 2009. Данные представлены в виде средних арифметических и их стандартных ошибок. Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение влияния ампасе на неврологический дефицит, вызываемый этанолом

Установлено, что ампасе в дозе 10 и 20 мг/кг и мексидол в дозе 100 мг/кг при однократном в/б введении не вызывают неврологического дефицита (табл. 1).

Интересно отметить, что под влиянием ампасе в дозе 20 мг/кг наблюдается тенденция к увеличению продолжительности удерживания крыс на вращающемся стержне, не достигавшая, однако, статистической достоверности.

Этанол в дозе 2 г/кг достоверно снижал (в 5,6 раза) время удерживания крыс на вращающемся стержне, что является следствием нарушения координации движений и свидетельствует о выраженном неврологическом дефиците (табл. 1).

Ампасе в дозах 10 и 20 мг/кг существенно ослаблял проявления неврологического дефицита, вызван-

Таблица 1. Влияние ампасе на вызываемый этанолом неврологический дефицит в тесте вращающегося стержня, $M \pm s.e.m.$

Группа, вещество	Время удержания на стержне, с
Контроль интактный (дистиллированная вода)	121,67 ± 16,71
Контроль (этанол 2 г/кг, в/б)	21,89 ± 5,85 [#]
Мексидол (100 мг/кг, в/б) + этанол	83,38 ± 23,33*
Ампасе (10 мг/кг, в/б) + этанол	91,75 ± 25,99*
Ампасе (20 мг/кг, в/б) + этанол	66,25 ± 20,27*
Мексидол (100 мг/кг, в/б)	128,38 ± 22,03
Ампасе (10 мг/кг, в/б)	133,5 ± 19,66
Ампасе (20 мг/кг, в/б)	142,25 ± 16,37

Здесь и в табл. 2, 3: [#] — достоверность различий по сравнению с интактным контролем (дист. вода) $p < 0,05$ (*t*-критерий Стьюдента); * — достоверность различий по сравнению с группой, получавшей этанол $p < 0,05$ (*t*-критерий Стьюдента).

ного этанолом. Под влиянием ампасе в дозе 10 мг/кг время удерживания на вращающемся стержне достоверно увеличивалось в 4,2 раза, а в дозе 20 мг/кг — в 3,0 раза по сравнению с контролем при введении этанола. Следует отметить, что ампасе в дозе 10 мг/кг оказывал более выраженный эффект на нарушения, вызываемые этанолом, чем в дозе 20 мг/кг (табл. 1).

Мексидол в дозе 100 мг/кг у крыс, получивших этанол, достоверно увеличивал (в 3,8 раза) время удерживания животных на вращающемся стержне по сравнению с контролем, получавшем только этанол.

Таким образом, по своей способности устранять неврологические нарушения, вызванные этанолом в тесте вращающегося стержня, ампасе в дозе 10 мг/кг имеет большую эффективность по сравнению с мексидолом в дозе 100 мг/кг.

Изучение эффектов ампасе на нарушения моторного и ориентировочно-исследовательского поведения, вызванные этанолом

Установлено, что ампасе в дозе 10 и 20 мг/кг и мексидол в дозе 100 мг/кг при однократном в/б введении достоверно не влияли на количество пересеченных квадратов, число вертикальных стоек и обследованных отверстий в тесте открытого поля по сравнению с интактным контролем. Ампасе (10 и 20 мг/кг) и мексидол (100 мг/кг) вызывали достоверное увеличение числа выходов в центр открытого поля, что свидетельствует об анксиолитическом действии препаратов (табл. 2).

Этанол в дозе 2 г/кг вызывал достоверное снижение вертикальных стоек и числа обследованных отверстий, что обусловлено развитием моторных нарушений и изменением ориентировочно-исследовательского поведения. Отмечалось также увеличение числа выходов в центр открытого поля, что отражает анксиолитическое действие этанола.

Ампасе в дозе 10 мг/кг на фоне этанола достоверно увеличивал горизонтальную и вертикальную двигательную активность и число обследованных отверстий по сравнению с показателями при введении одного

этанола, что свидетельствует о способности ампасе ослаблять нарушение моторного и ориентировочно-исследовательского поведения, вызванное этанолом.

При увеличении дозы ампасе до 20 мг/кг препарат не проявлял антиалкогольного эффекта ни по одному из показателей (табл. 2).

Мексидол (50 мг/кг) оказывал антиалкогольное действие в тесте открытого поля, которое проявлялось в увеличении горизонтальных, вертикальных перемещений и числа обследованных отверстий по сравнению с показателями при введении одного этанола. Мексидол в дозе 100 мг/кг не проявлял антиалкогольного эффекта ни по одному из показателей.

Ампасе в дозе 10 мг/кг обладал выраженным антиалкогольным эффектом в тесте открытого поля, достоверно ослабляя нарушения моторного и ориентировочно-исследовательского поведения, вызываемые этанолом. Однако, при повышении дозы ампасе до 20 мг/кг его антиалкогольный эффект не проявлялся. Таким образом, по выраженности антиалкогольного эффекта, оцениваемого по восстановлению нарушенного этанолом моторного и ориентировочного поведения в тесте открытого поля, ампасе в дозе 10 мг/кг имеет сходную активность с мексидолом в дозе 50 мг/кг.

Изучение влияния ампасе на амнезию условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ), вызванную этанолом

Установлено, что ампасе в дозах 10 и 20 мг/кг и мексидол в дозе 100 мг/кг достоверно не изменяли воспроизведение УРПИ (табл. 3).

Этанол в дозе 2 г/кг вызывал отчетливую амнезию УРПИ, что выражалось в достоверном уменьшении латентного времени захода в темную камеру при воспроизведении рефлекса и в уменьшении количества животных, ни разу не зашедших в темную камеру по сравнению с показателями интактного контроля.

Ампасе в дозе 20 мг/кг оказывал антиамнестическое действие, достоверно увеличивая латентное время захода в темную камеру при воспроизведении реф-

Таблица 2. Влияние ампасе на нарушения моторного и ориентировочно-исследовательского поведения, вызванные этанолом, $M \pm s.e.m.$

Группа, вещество	Горизонтальная активность	Число вертикальных стоек	Выходы в центр	Обследование отверстия
Контроль интактный (дистиллированная вода)	37,57 ± 7,86	11,29 ± 1,73	0,14 ± 0,14	7,29 ± 1,54
Контроль (этанол 2 г/кг, в/б)	46,50 ± 2,16	6,50 ± 1,05 [#]	2,5 ± 0,46 [#]	1,38 ± 0,71 [#]
Мексидол (50 мг/кг, в/б) + этанол	49,73 ± 10,04	10,4 ± 0,22*	2,8 ± 0,85 [#]	3,11 ± 0,5* [#]
Мексидол (100 мг/кг, в/б) + этанол	29,83 ± 11,74	4,00 ± 0,52 [#]	2,6 ± 0,85 [#]	1,9 ± 0,4 [#]
Ампасе (10 мг/кг, в/б) + этанол	76,17 ± 10,43* [#]	9,50 ± 0,61*	2,17 ± 0,60 [#]	3,57 ± 0,2* [#]
Ампасе (20 мг/кг, в/б) + этанол	56,25 ± 8,51	2,57 ± 0,65* [#]	2,43 ± 0,61 [#]	0,13 ± 0,13 [#]
Мексидол (100 мг/кг, в/б)	34,14 ± 2,5	14,29 ± 1,55	3,57 ± 0,84 [#]	4,13 ± 1,81
Ампасе (10 мг/кг, в/б)	44,33 ± 13,19	15,83 ± 3,10	1,00 ± 0,26 [#]	8,67 ± 2,59
Ампасе (20 мг/кг, в/б)	43,00 ± 14,58	19,17 ± 4,09	1,57 ± 0,69 [#]	5,14 ± 1,42

Таблица 3. Влияние ампасе на амнезию условного рефлекса пассивного избегания, вызванную этанолом

Вещество, доза	Латентный период до захода в темную камеру, с	Количество животных, не вошедших в темную камеру, %
	Воспроизведение	
Контроль интактный (дистиллированная вода)	137,3 ± 21,38	70
Контроль (этанол 2 г/кг, в/б)	57,89 ± 18,55 [#]	10 [#]
Мексидол (100 мг/кг, в/б) + этанол	106,33 ± 10,62*	30
Ампасе (10 мг/кг, в/б) + этанол	45,56 ± 17,40 [#]	10
Ампасе (20 мг/кг, в/б) + этанол	101,33 ± 13,23*	30
Мексидол (100 мг/кг, в/б)	122,56 ± 15,19	50
Ампасе (10 мг/кг, в/б)	126,9 ± 24,14	60
Ампасе (20 мг/кг, в/б)	111,6 ± 14,72	50

лекса по сравнению с показателями контрольной группы, получавшей один этанол.

Мексидол (100 мг/кг) также проявлял антиамнестические свойства, достоверно увеличивая латентное время захода в темную камеру при воспроизведении рефлекса по сравнению с показателями при введении одного этанола (табл. 3).

Таким образом, ампасе в дозе 20 мг/кг обладает способностью устранять амнезию УРПИ, вызванную этанолом, и сопоставим с мексидолом в дозе 100 мг/кг.

Полученные результаты позволяют заключить, что ампасе в дозах 10 и 20 мг/кг ослабляет проявления неврологического дефицита, вызванного этанолом в тесте вращающегося стержня, достоверно увеличивая время удерживания животного на вращающемся стержне. При этом в дозе 10 мг/кг ампасе оказывает более выраженный эффект, чем в дозе 20 мг/кг, и имеет большую эффективность чем мексидол в дозе 100 мг/кг. Ампасе в дозе 10 мг/кг обладает выраженным антиалкогольным эффектом в тесте открытого поля, достоверно ослабляя нарушения моторного и ориентировочно-исследовательского поведения, вызываемые этанолом. По выраженности антиалкогольного эффекта, оцениваемого по восстановлению нарушенного этанолом моторного и ориентировочно-исследовательского поведения в тесте открытого поля, ампасе в дозе 10 мг/кг имеет сходную активность с мексидолом в дозе 50 мг/кг. Ампасе в дозе 20 мг/кг оказывает антиамнестическое действие, устраняя амнезию условного рефлекса пассивного избегания, вызванную этанолом, что выражается в достоверном увеличении латентного времени захода в темную камеру при воспроизведении рефлекса по сравнению с показателями при введении одного этанола.

Наблюдавшиеся в нашей работе антиалкогольные эффекты ампасе, основным механизмом действия которого в настоящее время принято считать влияние на активность рецепторов АМРА подтипа глутамата, находят подтверждение в ряде работ, посвященных изучению соединений, относящихся к группе модуляторов глутаматергической нейротрансмиссии [7, 13].

В последние годы получены многочисленные данные о положительных эффектах амантадина и мемантина, препаратов из группы производных адамантана, механизм действия которых связан с влиянием на глутаматные рецепторы, на экспериментальных моделях алкоголизма [14, 15]. Препарат ампасе, так же как и мемантин, имеет противопаркинсоническую активность, которая, как и антиалкогольный эффект, по видимому, опосредована воздействием на глутаматную систему [12].

Таким образом, наблюдавшиеся нами антиалкогольные эффекты ампасе свидетельствуют о его терапевтическом потенциале и позволяют рекомендовать его дальнейшее изучение с целью включения его в перспективе в число препаратов, используемых для лечения алкоголизма.

ВЫВОДЫ

1. Ампасе (10 и 20 мг/кг в/б) ослаблял проявления неврологического дефицита, вызванного этанолом (2 г/кг), в тесте вращающегося стержня, достоверно увеличивая время удерживания животного на стержне. При этом ампасе в дозе 10 мг/кг оказывает более выраженный эффект, чем в дозе 20 мг/кг, и имеет эффективность, большую чем мексидол в дозе 100 мг/кг в/б.

2. В тесте открытого поля ампасе (10 мг/кг) ослаблял нарушения моторного и ориентировочно-исследовательского поведения, вызываемые этанолом. По выраженности антиалкогольного эффекта ампасе (10 мг/кг) имеет сходную активность с мексидолом (50 мг/кг).

3. Ампасе в дозе 20 мг/кг оказывает антиамнестическое действие, устраняя амнезию условного рефлекса пассивного избегания, вызванную этанолом, что выражается в увеличении латентного времени захода в темную камеру при воспроизведении рефлекса по сравнению с показателями при введении одного этанола. По антиамнестическому действию ампасе в дозе 20 мг/кг сопоставим по эффективности с мексидолом в дозе 100 мг/кг.

Работа выполнена в рамках государственного задания (номер темы АААА-А20-120013190076-0).

ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Киселев, И. С. Стовбун, А. С. Веденкин и др., *Бюл. эк-сперим. биол. и мед.*, **168**(7), 56 – 59 (2019); doi: 10.1007 / s10517-019-04643-5.
2. С. В. Стовбун, А. В. Киселев, В. И. Сергиенко, *Вестник МГОУ. Серия "Естественные науки"*, **2**, 83 – 93 (2011).
3. А. А. Фирсов, Ю. А. Портной, С. А. Довженко и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **73**(12), 31 – 35 (2010).
4. A. Bisaga, S. M. Evans, *Psychopharmacology (Berl)*, **172**(1), 16 – 24 (2004); doi: 10.1007 / s00213-003-1617-5. Epub 2003 Oct 3.
5. A. Dahchour, P. De Witte, N. Bolo, et al., *Psychiat. Res.*, **82**(2), 107 – 114 (1998); doi: 10.1016 / s0925-4927(98)00016-x.
6. A. Dahchour, P. De Witte, *Eur. J. Pharmacol.*, **459**(2 – 3), 171 – 178 (2003); doi: 10.1016 / s0014-2999(02)02851-0.
7. P. De Witte, E. Pinto, M. Ansseau, P. Verbanck, *Neurosci. Bio-behav. Rev.*, **27**(3), 189 – 197 (2003); doi: 10.1016 / s0149-7634(03)00030-7.
8. S. Goodwani, H. Saternos, F. Alasmari, Y. Sari, *Neurosci. Bio-behav. Rev.*, **77**, 14 – 31 (2017); doi: 10.1016 / j.neubio-rev.2017.02.024. Epub 2017 Feb 24.
9. Z. Kapasova, K. K. Szumlinski, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **32**(4), 617 – 631 (2008); doi: 10.1111 / j.1530-0277.2008.00620.x.
10. S. Krishnan-Sarin, S. S. O'Malley, N. Franco, et al., *Neuropsychopharmacol.*, **45**(2), 319 – 326 (2020); doi: 10.1038 / s41386-019-0536-z. Epub 2019 Oct 7.
11. A. Matošić, S. Marušić, B. Vidrih, et al., *Acta Clin. Croat.*, **55**(1), 134 – 150 (2016); doi: 10.20471 / acc.2016.55.01.19.
12. D. Peng, X. Yuan, R. Zhu, *J. Clin. Neurosci.*, **20**, 1482 – 1485 (2013); doi: 10.1016 / j.jocn.2013.02.041. Epub 2013 Sep 13.
13. G. L. Plosker, *Drugs*, **75**(11), 1255 – 1268 (2015); doi: 10.1007 / s40265-015-0423-9.
14. C. Sanchis-Segura, T. Borchardt, V. Vengeliene, et al., *J. Neurosci.*, **26**(4), 1231 – 1238 (2006); doi: 10.1523 / JNEUROSCI.4237-05.2006.
15. V. Vengeliene, A. Bilbao, A. Molander, R. Spanagel, *Br. J. Pharmacol.*, **154**(2), 299 – 315 (2008); doi: 10.1038 / bjp.2008.30.

Поступила 18.11.21

STUDY OF THE ANTI-ALCOHOLIC EFFECT OF AMPASSE ON THE MODELS OF ETHANOL-INDUCED NEUROLOGICAL AND COGNITIVE DEFICIENCY

A. V. Kiselev^{1*} and S. V. Stovbun¹

¹ N. N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, ul. Kosylyna 4, Moscow, 119991 Russia

* <https://orcid.org/0000-0002-8807-405X>

The anti-alcoholic effect of a single injection of Ampasse (calcium salt of N-(5-hydroxynicotinoyl)-L-glutamic acid) was studied on the models of motor dysfunction (rotating rod technique), orientation behavior (open-field test), and cognitive deficit (conditioned reflex of passive avoidance) caused by ethanol (2 g/kg) in comparison to Mexidol. The administration of Ampasse (10 and 20 mg/kg, i.p.) attenuated the manifestations of neurological deficit caused by ethanol in the rotating rod test, significantly increasing the retention time of animals on the rod. Note that Ampasse at a dose of 10 mg/kg had a more pronounced effect than at 20 mg/kg and showed a similar efficacy to Mexidol at a dose of 100 mg/kg. In the open-field test, Ampasse at a dose of 10 mg/kg attenuated disturbances in the motor and exploratory behavior as caused by ethanol. In terms of severity of the anti-alcoholic effect, Ampasse (10 mg/kg) had a similar activity with Mexidol (50 mg/kg). Ampasse at a dose of 20 mg/kg had an anti-amnesic effect, eliminating amnesia of the conditioned passive avoidance reflex caused by ethanol, which was manifested by increase in the latency time of entry into the dark chamber during reproduction of the reflex as compared to the group receiving ethanol alone. Note that Ampasse at a dose of 10 mg/kg did not reveal this anti-amnesic effect, while at a dose of 20 mg/kg this compound was not inferior in anti-amnesic activity to Mexidol at a dose of 100 mg/kg.

Keywords: Ampasse; ethanol; mexidol; anti-alcoholic affect; rotary rod test; open-field test; conditioned reflex; passive avoidance.