Оригинальная статья / Research article

УДК 616.36-003.826; 612.816

https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-3-2030

Check for updates

CC BY 4.0

Влияние глицирризиновой кислоты на функцию нейромоторного аппарата у лептинрезистентных мышей

Т. М. Матузок[1, 2]✉, В. А. Приходько[1, 2], С. М. Напалкова[1], О. В. Буюклинская[1], С. В. Оковитый[1, 2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, литера А

[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой Российской академии наук (ИМЧ РАН). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9

✉ **Контактное лицо:** Матузок Татьяна Максимовна. **E-mail:** matuzok.tatyana@pharminnotech.com

ORCID: Т. М. Матузок – https://orcid.org/0000-0002-1640-016X;
В. А. Приходько – https://orcid.org/0000-0002-4690-1811;
С. М. Напалкова – https://orcid.org/0000-0003-0913-9116;
О. В. Буюклинская – https://orcid.org/0000-0002-4453-1079;
С. В. Оковитый – https://orcid.org/0000-0003-4294-5531.

Статья поступила: 03.02.2025 **Статья принята в печать:** 09.07.2025 **Статья опубликована:** 11.07.2025

Резюме

Введение. Сахарный диабет 2 типа (СД-2) имеет большое число осложнений, одним из которых является периферическая полинейропатия, усугубляющаяся с возрастом. Ввиду этого представляется актуальным поиск препаратов, способных эффективно корригировать полинейропатию на фоне СД-2.

Цель. Изучение влияния глицирризиновой кислоты (ГК) (20 мг/кг/д) при курсовом введении (1 мес.) на нейромоторную функцию у разновозрастных лептинрезистентных диабетических мышей-самок *db/db* методом стимуляционной электронейромиографии (ЭНМГ).

Материалы и методы. Исследование проводили на мышах-самках линии C57Bl/Ks-$db^{+}/^{+}m$ (*db/db*) массой 40–48 г возрастом 2 ($n = 15$) и 6 мес. ($n = 10$), рандомизированных на группы: 1) контроль (К) (2 мес. (К2): $n = 7$; 6 мес. (К6): $n = 5$); 2) группа, получавшая ГК (20 мг/кг/д внутрь × 1 мес.) (2 мес. (ГК2): $n = 8$; 6 мес. (ГК6): $n = 5$). По истечении 1 мес. проводили исследование электрической активности икроножной мышцы и двуглавой мышцы плеча методом ЭНМГ в следующих режимах: стимуляция одиночными стимулами, электростимуляционное утомление (ЭСУ), ритмическая стимуляция. Также исследовали скорость проведения импульса (СПИ) по седалищному нерву.

Результаты и обсуждение. В группе ГК2 максимальные амплитуда ($p < 0{,}05$) и площадь ($p < 0{,}01$) М-ответов двуглавой мышцы плеча были на 37,4 и 44,5 % ниже по сравнению с группой К2 соответственно, что, вероятно, может объясняться тем, что длительный прием ГК может вызывать гипокалиемию, в том числе в связи с ингибированием 11β-гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа. Относительно менее выраженное снижение данных показателей в группе ГК6 потенциально объясняется меньшей базальной активностью ферментативных систем у возрастных животных. Длительность М-ответа двуглавой мышцы плеча была на 21,7 % ниже ($p < 0{,}05$) в группе К6 по сравнению с группой К2, а значения пороговой силы тока в группах ГК2 и К6 на 48,4 и 50,4 % соответственно ($p < 0{,}01$ для обеих групп) превышали таковые в группе К2. Уменьшение длительности М-ответа и увеличение пороговой силы тока, вероятно, связаны с возрастными изменениями, включающими гибель части мышечных волокон и сокращение числа моторных единиц.

Заключение. ГК (20 мг/кг/д внутрь × 1 мес.) у молодых взрослых (2 мес.) лептинрезистентных мышей-самок снижала максимальные амплитуду и площадь М-ответов двуглавой мышцы плеча в режиме стимуляции одиночными стимулами. Исследуемое вещество не влияло на СПИ по седалищному нерву и процессы восстановления после ЭСУ икроножной мышцы и двуглавой мышцы плеча как у 2-, так и у 6-месячных животных.

Ключевые слова: глицирризиновая кислота, сахарный диабет 2 типа, старение, гепатопротекторы, электронейромиография

© Матузок Т. М., Приходько В. А., Напалкова С. М., Буюклинская О. В., Оковитый С. В., 2025
© Matuzok T. M., Prikhodko V. A., Napalkova S. M., Buyuklinskaya O. V., Okovityi S. V., 2025

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. С. В. Оковитый, О. В. Буюклинская – идея и планирование эксперимента. Т. М. Матузок, В. А. Приходько – проведение экспериментов и обработка данных. В. А. Приходько – подготовка иллюстраций. В. А. Приходько, С. М. Напалкова, О. В. Буюклинская, С. В. Оковитый – подготовка и редактура рукописи.

Финансирование. Исследование выполнено с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

Для цитирования: Матузок Т. М., Приходько В. А., Напалкова С. М., Буюклинская О. В., Оковитый С. В. Влияние глицирризиновой кислоты на функцию нейромоторного аппарата у лептинрезистентных мышей. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(3). https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-3-2030

Effects of glycyrrhizinic acid on neuromotor function in leptin-resistant mice

Tatyana M. Matuzok[1, 2]✉, Veronika A. Prikhodko[1, 2], Svetlana M. Napalkova[1], Olga V. Buyuklinskaya[1], Sergey V. Okovityi[1, 2]

[1] Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. 14A, Prof. Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia
[2] N. P. Behtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences. 9, Akademika Pavlova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

✉ **Corresponding author:** Tatyana M. Matuzok. **E-mail:** matuzok.tatyana@pharminnotech.com

ORCID: Tatyana M. Matuzok – https://orcid.org/0000-0002-1640-016X;
Veronika A. Prikhodko – https://orcid.org/0000-0002-4690-1811;
Svetlana M. Napalkova – https://orcid.org/0000-0003-0913-9116;
Olga V. Buyuklinskaya – https://orcid.org/0000-0002-4453-1079;
Sergey V. Okovityi – https://orcid.org/0000-0003-4294-5531.

Received: 03.02.2025 **Accepted:** 09.07.2025 **Published:** 11.07.2025

Abstract

Introduction. Among all types, type 2 diabetes mellitus (T2DM) shows the most rapidly growing prevalence, and has the greatest number of complications including peripheral polyneuropathy, which is aggravated with age. In view of this, the search for effective agents for the correction of T2DM-associated polyneuropathy is highly relevant.

Aim. To study the effects of course administration (1 month) of glycyrrhizinic acid (GA) (20 mg/kg/d) on neuromotor function in female leptin-resistant diabetic *db/db* mice of different ages using stimulation electroneuromyography (ENMG).

Materials and methods. The study was conducted in female C57Bl/Ks-$db^{+}/^{+}m$ (*db/db*) mice weighing 40–48 g, aged 2 months ($n = 15$) or 6 months ($n = 10$) that were randomized into 4 groups: 1) control (C) (2 months (C2): $n = 7$; 6 months (C6): $n = 5$); 2) GA-treated (20 mg/kg/d p/o × 1 month) (2 months (GA2): $n = 8$; 6 months (GA6): $n = 5$). Following 1 month of treatment, an ENMG study of *m. gastrocnemius* and *m. biceps brachii* electrical activity was conducted using the following protocols: single stimulus presentation, electrical stimulation-induced fatigue, and repetitive stimulation. Additionally, nerve conduction velocity (NCV) was measured for *n. ischiadicus*.

Results and discussion. In the GA2 group, compound muscle action potential (CMAP) peak amplitude and area in the biceps were 37.4 % ($p < 0.05$) and 44.5 % ($p < 0.01$) lower than respective control values, which may be related to possible hypokalemia induced by long-term GA use, including that resulting from 11β-hydroxysteroid dehydrogenase-2 inhibition. The relatively smaller reduction of the same parameters observed in the GA6 group may be explained by lower basal enzyme activity in aged animals. CMAP durations in the biceps were 21.7 % lower in the C6 group vs. C2 ($p < 0.05$), while threshold current values were 48.4 and 50.4 % higher in both GA2 and C6 groups vs. C2 ($p < 0.01$ for both). The decrease in CMAP duration and increase in threshold currents possibly reflects age-associated changes including muscle fiber and motor unit loss.

Conclusion. GA (20 mg/kg/day × 1 months) in young adult (2 months) female leptin-resistant mice reduced single stimulus-induced CMAP amplitude and area in the biceps muscle. The compound had no effect on sciatic NCV and post-ESIF recovery rates of the gastrocnemius and biceps in both 2 month- and 6 month-old mice.

Keywords: glycyrrhizinic acid, type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, aging, hepatoprotectors, electroneuromyography

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Sergey V. Okovityi, Olga V. Buyuklinskaya – study conceptualization. Tatyana M. Matuzok, Veronika A. Prikhodko – experiment conduction and data analysis. Veronika A. Prikhodko – figure processing. Veronika A. Prikhodko, Svetlana M. Napalkova, Olga V. Buyuklinskaya, Sergey V. Okovityi – text writing and editing.

Funding. The study was carried out using the equipment of the Collective Use Center "Analytical Center of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg Chemical Federal University of the Ministry of Health of the Russian Federation" under agreement No. 075-15-2021-685 dated July 26, 2021 with the financial support of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation.

For citation: Matuzok T. M., Prikhodko V. A., Napalkova S. M., Buyuklinskaya O. V., Okovityi S. V. Effects of glycyrrhizinic acid on neuromotor function in leptin-resistant mice. *Drug development & registration*. 2025;14(3). (In Russ.) https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-3-2030

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД-2) является социально значимым неинфекционным заболеванием, распространенность которого растет год от года[1]. У 30–50 % больных осложнением СД-2 является полинейропатия, которая характеризуется поражением периферических нервов и нарушением нервно-мышечной передачи [1]. Возникающая на фоне нейропатии и мышечной атрофии двигательная дисфункция проявляется слабостью мышц нижних конечностей, мелким тремором и повышенной мышечной утомляемостью [2].

В качестве модели генетически детерминированного СД-2 могут быть использованы мыши линии C57Bl/Ks-*db*$^{+}$/$^{+}$*m* (*Lepr*$^{db/db}$, *db*/*db*) [3], демонстрирующие резистентность к лептину, обусловленную аутосомно-рецессивной мутацией в гене его рецептора [4]. По данным A. A. F. Sima и соавторов, у *db*/*db* наблюдаются признаки диабетической полинейропатии с дисфункцией аксонов двигательных нервов, истончением и демиелинизацией моторных и сенсорных нервных волокон, замедлением расслабления скелетных мышц после сокращения [5]. Таким образом, данная экспериментальная модель может быть применима не только для изучения звеньев патогенеза СД-2, но и для оценки влияния различных веществ на его течение и развитие осложнений.

Средняя продолжительность жизни мышей *db*/*db* без лечения находится на уровне 0,96 и 1,33 года для самцов и самок соответственно [6]. Во второй половине жизни у *db*/*db* прогрессирует ожирение, возрастает гипергликемия [7], усугубляются нейрональные поражения [8], замедляются процессы регенерации тканей [9]. В то же время характер нарушений биоэлектрической активности скелетных мышц и нейромышечной передачи у данной линии мышей изучен недостаточно.

Глицирризиновая кислота (ГК) – гепатопротекторное средство, обладающее антиоксидантной и антифибротической активностью, способное стабилизировать мембраны гепатоцитов, замедлять их некроз и апоптоз [10]. Нейропротекторное действие ГК связано с модуляцией работы внутренней антиоксидантной системы митохондрий и ингибированием апоптоза клеток [11]. ГК снижает внутриклеточное содержание активных форм кислорода, уменьшает соотношение проапоптотического белка Bax к антиапоптотическому белку Bcl-2 [11] и активирует сигнальные пути фосфатидилинозитол-3-киназы, протеинкиназы B и мишени рапамицина млекопитающих, что способствует ингибированию апоптоза и стимуляции пролиферации клеток [12], а также увеличивает активность антиоксидантных ферментов каталазы и глутатионпероксидазы [13].

Основной метаболит ГК 18β-глицирретиновая кислота в эксперименте на мышах улучшала энергетический метаболизм скелетных мышц, снижала выраженность оксидативного стресса и повышала эффективность высокоинтенсивных физических нагрузок [14]. Тем не менее потенциальное влияние ГК на функцию нейромоторного аппарата при ожирении, метаболическом синдроме и/или СД-2 остается мало охарактеризованным.

В связи с вышесказанным целью настоящего исследования стало изучение влияния ГК при курсовом применении на параметры электрической активности скелетных мышц и периферических нервов у молодых взрослых (2 мес.) и пожилых (6 мес.) мышей *db*/*db* методом стимуляционной электронейромиографии (ЭНМГ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные. Исследование проводили в соответствии с Базельской декларацией и Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств после одобрения биоэтической комиссией ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Эксперименты были выполнены на 15 молодых взрослых

[1] Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Доступно по: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/all/proektnyj_ofis_pacientov_s_saharnym_diabetom/materialy/normativno_pravovye_dokumenty/saharnyj_diabet_2_tipa_u_vzroslyh.pdf. Ссылка активна на 03.02.2025.

(2 мес.) и 10 пожилых (6 мес.) мышах-самках линии C57Bl/Ks-*db*$^{+}$/$^{+}$*m* (*db*/*db*) массой 40–45 г, полученных из филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России одной партией и прошедших карантин в течение 14 дней. Мыши получали «Полнорационный комбикорм для лабораторных животных» (ООО «Лабораторкорм», Россия) и воду, соответствующую требованиям ГОСТ 2874-82 «Вода питьевая». Доступ к корму и воде был обеспечен *ad libitum*.

Дизайн эксперимента. Непосредственно перед началом эксперимента мыши были рандомизированы на группы: 1) контроль (К) [2 мес. (К2): $n = 7$; 6 мес. (К6): $n = 5$]; 2) группа, получавшая ГК [2 мес. (ГК2): $n = 8$; 6 мес. (ГК6): $n = 5$].

Группы ГК2 и ГК6 получали ГК (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия) в дозе 20 мг/кг/д [14] в виде свежеприготовленной водной суспензии, группы К2 и К6 – эквиобъемные количества 0,9%-го натрия хлорида. Все препараты вводили внутрижелудочно с помощью зонда 1 р/д в течение 1 мес.

По окончании 1 мес. лечения проводили исследование методом стимуляционной ЭНМГ с помощью 4-канального электронейромиографа «Нейро-МВП-8» и программы «Нейро-МВП.NETω» 3.7.3.7 (ООО «Нейрософт», Россия) с предварительной наркотизацией хлоралгидратом (380 мг/кг внутрибрюшинно; MilliporeSigma, США).

В режиме стимуляции одиночными стимулами регистрировали М-ответы икроножной мышцы *m. gastrocnemius* на стимуляцию седалищного нерва *n. ischiadicus* слева. Мышь фиксировали в положении лежа на брюшке; установку электродов и стимуляцию нервных волокон осуществляли по ранее описанному протоколу [15]. Измеряли средние значения максимальных амплитуд М-ответа (мВ), латентности (мс), длительности (мс) и площади (мВ · мс) М-ответа с максимальной амплитудой, а также силы тока (мА), вызывавшие М-ответы с минимальной (пороговая сила тока) и максимальной амплитудами.

Пробу с электростимуляционным утомлением (ЭСУ) *m. gastrocnemius* проводили в соответствии с ранее опубликованным протоколом [15].

Для оценки возможных нарушений нейромышечной передачи измеряли величину декремента амплитуды (ДА; %) 2-го, 5-го и 10-го М-ответов относительно 1-го ответа *m. gastrocnemius* на ритмическую стимуляцию *n. ischiadicus* или *m. biceps brachii* – на стимуляцию *n. musculocutaneus* с частотами 1, 3, 10 и 30 Гц [16].

Скорость проведения импульса (СПИ) (м/с) по левому *n. ischiadicus* измеряли по методике Schulz et al. [17]. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Prism 9.0.0 (GraphPad Software Inc., США). При нормальном распределении количественных признаков (по критерию Шапиро – Уилка) значимость различий оценивали с помощью однофакторного дисперсионного ANOVA с *post-hoc*-тестом по Шидаку (для пар К2-К6, ГК2-ГК6, К2-ГК2, К6-ГК6), при ненормальном распределении – с помощью непараметрического критерия Краскела – Уоллиса с *post-hoc*-тестом по Данну (для тех же пар). Значимость различий между частотами встречаемости низких (< –10 %) значений ДА в группах оценивали с помощью точного теста Фишера. Порог статистической значимости устанавливали на уровне $p < 0{,}05$. Числовые данные на рисунках 1, 2 представлены в виде средних арифметических, планки погрешностей отражают стандартные ошибки средних.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Максимальная амплитуда ($p < 0{,}05$) и площадь ($p < 0{,}01$) М-ответов *m. biceps brachii* на непрямую стимуляцию одиночными стимулами в группе ГК2 были ниже на 37,39 и 44,48 % по сравнению с группой К2 соответственно. Длительность М-ответа *m. biceps brachii* при супрамаксимальной стимуляции была на 21,7 % ниже в группе К6 по сравнению с группой К2 ($p < 0{,}05$). Значения пороговой силы тока в группах ГК2 и К6 превышали на 48,4 и 50,38 % таковые в группе К2 соответственно ($p < 0{,}01$ для обеих групп) (рисунок 1). Значения латентности ответов и сил тока, вызвавших ответы с максимальными амплитудами, для всех групп оставались неизменны.

Животные всех экспериментальных групп демонстрировали одинаковую динамику восстановления амплитуды М-ответов обеих мышц после проведения ЭСУ.

Средние значения ДА 2-го, 5-го и 10-го М-ответов относительно 1-го М-ответа обеих мышц значимо не различались между экспериментальными группами при всех используемых частотах электростимуляции. В физиологически нормальном диапазоне ±10 % во всех группах находилось не менее 70 % значений; частоты встречаемости аномальных значений приведены в таблице 1.

С учетом наблюдаемой дисперсии и малого объема выборки считаем, что формально выходящие за пределы физиологически нормального диапазона средние значения ДА можно отнести на счет случайной ошибки и артефактов регистрации.

Среди экспериментальных животных (в группе К6) была выявлена только одна мышь, демонстрировавшая стойкий ДА < –10 % всех анализируемых ответов *m. gastrocnemius* (но не *m. biceps brachii*) при всех частотах стимуляции. Обращала на себя внимание несколько бóльшая частота встречаемости значений ДА < –10 % ответов *m. biceps brachii* в группе К2 по сравнению с группами ГК2 и К6, однако сравнительно небольшая численность групп не позволила результату сравнения с помощью точного теста Фишера достичь статистической значимости. Средние значения СПИ по *n. ischiadicus* значимо не различались между экспериментальными группами.

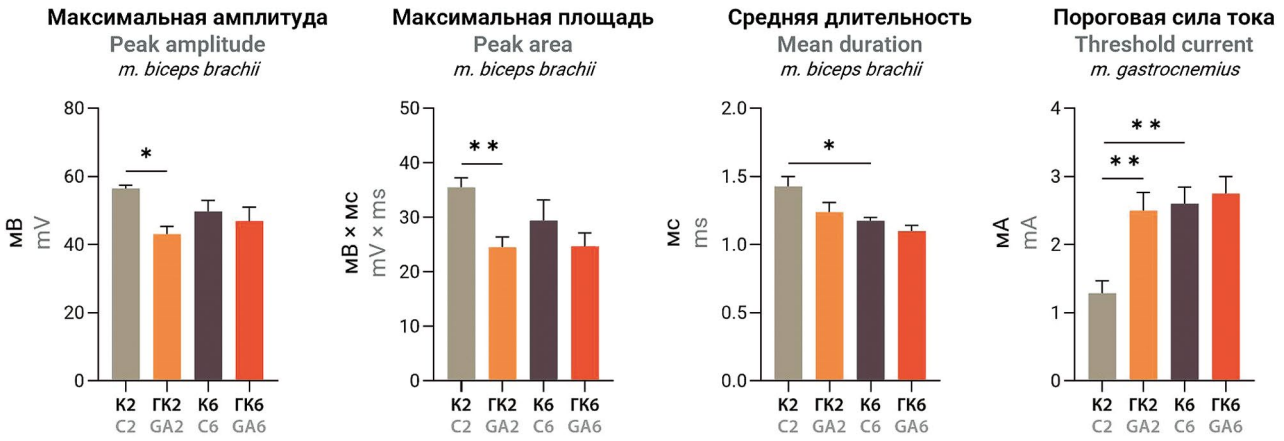

Рисунок 1. **Параметры М-ответов *m. gastrocnemius* и *m. biceps brachii* на стимуляцию соответствующих нервов.**

К2 – контроль (2 мес.); ГК2 – глицирризиновая кислота (2 мес.); К6 – контроль (6 мес.); ГК6 – глицирризиновая кислота (6 мес.); * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Figure 1. **Parameters of compound muscle action potentials induced in *m. gastrocnemius* and *m. biceps brachii* by corresponding nerve stimulation.**

C2 – control (2 months); GA2 – glycyrrhizinic acid (2 months); C6 – control (6 months); GA6 – glycyrrhizinic acid (6 months); * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Таблица 1. **Аномальные значения декремента амплитуды М-ответов мышц на ритмическую электростимуляцию**

Table 1. **Abnormal compound muscle action potential amplitude decrements under repetitive electrical stimulation (all frequencies)**

Группа Group	**Мышца** Muscle	**Число (%) индивидуальных аномальных значений декремента амплитуды** Number (%) of inividual abnormal amplitude decrement values		
		> +10 %	**< –10 %**	**Всего** Total
К2 C2	*m. biceps brachii*	0 (0,0 %)	29 (25,9 %)	29 (25,9 %)
	m. gastrocnemius	7 (6,3 %)	5 (4,5 %)	12 (10,7 %)
ГК2 GA2	*m. biceps brachii*	0 (0,0 %)	2 (1,8 %)	2 (1,8 %)
	m. gastrocnemius	9 (8,0 %)	5 (4,5 %)	14 (12,5 %)
К6 C2	*m. biceps brachii*	3 (2,7 %)	3 (2,7 %)	6 (5,4 %)
	m. gastrocnemius	4 (3,6 %)	7 (6,3 %)	11 (9,8 %)
ГК6 GA6	*m. biceps brachii*	13 (11,6 %)	10 (8,9 %)	23 (20,5 %)
	m. gastrocnemius	10 (8,9 %)	2 (1,8 %)	12 (10,7 %)

Примечание. К2 – контроль (2 мес.). К6 – контроль (6 мес.). ГК6 – глицирризиновая кислота (6 мес.).

Note. C2 – control (2 months). C6 – control (6 months). GA6 – glycyrrhizinic acid (6 months).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе было исследовано влияние возрастных изменений и курсового введения ГК в дозе 20 мг/кг/д на параметры электрической активности скелетных мышц, процессы посттетанического восстановления их сократимости и состояние нейромышечной передачи у мышей *db/db* в возрасте 2 и 6 месяцев с помощью стимуляционной ЭНМГ.

ЭНМГ является одним из современных методов диагностики функции периферической нервной системы и ее сопряжения со скелетными мышцами [18].

В режиме стимуляции одиночными стимулами наблюдали увеличение длительности М-ответов (*m. biceps brachii*) и порога раздражения (*m. gastrocnemius)* у молодых животных К2 по сравнению с пожилыми особями К6. Полученные данные, вероятно, могут го-

ворить о возрастных изменениях со стороны периферической нервной системы, включая уменьшение количества миелинизированных и немиелинизированных волокон, снижение экспрессии белков миелина (рибосомального фосфобелка, периферического миелинового белка-22, основного белка миелина), а также аксональную атрофию, связанную с замедлением транспорта белков цитоскелета [19].

Также в процессе старения снижается мышечная масса, сопровождающаяся уменьшением количества и – в меньшей степени – размера мышечных волокон. Предполагается, что ключевую роль в мышечной деградации играет митохондриальная дисфункция. Деструктивный процесс может усугубляться при наличии ожирения, СД-2 и гиподинамии, наблюдаемых у *db/db* [20].

Уменьшение длительности М-ответов и увеличение пороговой силы тока были характерными изменениями, ассоциированными с возрастом у мышей *db/db*. Гибель мышечных волокон и сокращение числа активных моторных единиц могут приводить к десинхронизации единичных потенциалов действия и снижению длительности суммарного ответа [21].

Сохранение нормальной скорости распространения возбуждения по седалищному нерву, предположительно, позволяет исключить наличие у мышей обоих возрастов тяжелой миопатии. Тем не менее снижение максимальной амплитуды и площади М-ответов, а также повышение пороговой силы тока при применении ГК могут быть интерпретированы как начальные, субклинические признаки поражения скелетных мышц [22]. Снижение максимальной амплитуды и площади М-ответов *m. biceps brachii* у мышей ГК2 по сравнению с К2, возможно, связано с тем, что длительный прием ГК может вызывать определенные электролитные изменения в мышечной ткани [23]. Сравнительно меньшая выраженность наблюдаемых изменений в группах 6-месячных мышей может быть объяснена меньшей базальной активностью ферментативных систем у пожилых животных [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пожилых (6 мес.) лептинрезистентных мышей-самок *db/db при ЭНМГ-исследовании* наблюдали начальные признаки поражения мышечных волокон. Глицирризиновая кислота (20 мг/кг/д внутрь × 1 мес.) не влияла на скорость проведения импульса по *n. ischiadicus* и процессы восстановления после электростимуляционного восстановления *m. gastrocnemius* и *m. biceps brachii* как у молодых (2 мес.), так и у пожилых (6 мес.) мышей. Исследуемое вещество у 2-месячных (но не у пожилых) животных снижало максимальную амплитуду и площадь М-ответов *m. biceps brachii*, что, предположительно, может быть связано с электролитными изменениями в мышечной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ziegler D., Papanas N., Schnell O., Nguyen B. D. T., Nguyen K. T., Kulkantrakorn K., Chaicharn. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *Journal of Diabetes Investigation*. 2021;12(4):464–475. DOI: 10.1111/jdi.13401.
2. Bianchi L., Volpato S. Muscle dysfunction in type 2 diabetes: a major threat to patient's mobility and independence. *Acta Diabetologica*. 2016;53:879–889. DOI: 10.1007/s00592-016-0880-y.
3. Степанова О. И., Каркищенко В. Н., Баранова О. В. Семенов Х. Х., Бескова Т. Б., Галахова Т. В., Онищенко Н. А., Касинская Н. В. Генетическая модель сахарного диабета 2 типа на мутантных мышах линии C57BL/KsJYLeprdb/+. *Биомедицина*. 2009;1(2):28–40.
4. Liu J., Lai F., Hou Y., Zheng R. Leptin signaling and leptin resistance. *Medical Review*. 2022;2(4):363–384. DOI: 10.1515/mr-2022-0017.
5. Sima A. A., Robertson D. M. Peripheral neuropathy in mutant diabetic mouse [C57BL/Ks (db/db)]. *Acta Neuropathologica*. 1978;41(2):85–89.
6. Sataranatarajan K., Ikeno Y., Bokov A., Feliers D., Yalamanchili H., Lee H. J., Mariappan M. M., Tabatabai-Mir H., Diaz V., Prasad S., Javors M. A., Ghosh Choudhury G., Hubbard G. B., Barnes J. L., Richardson A., Kasinath B. S. Rapamycin Increases Mortality in *db/db* Mice, a Mouse Model of Type 2 Diabetes. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2016;71(7):850–857. DOI: 10.1093/gerona/glv170.
7. Hummel K. P., Dickie M. M., Coleman D. L. Diabetes, a new mutation in the mouse. *Science*. 1966;153(3740):1127–1128. DOI: 10.1126/science.153.3740.1127.
8. Zhang J., Zhang Y., Yuan Y., Liu L., Zhao Y., Wang X. Gut Microbiota Alteration Is Associated With Cognitive Deficits in Genetically Diabetic (Db/db) Mice During Aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022;13:815562. DOI: 10.3389/fnagi.2021.815562.
9. Brem H., Tomic-Canic M., Entero H., Hanflik A. M., Wang V. M., Fallon J. T., Ehrlich H. P. The synergism of age and db/db genotype impairs wound healing. *Experimental Gerontology*. 2007;42(6):523–531. DOI: 10.1016/j.exger.2006.11.018.
10. Оковитый С. В., Райхельсон К. Л., Волнухин А. В., Кудлай Д. А. Гепатопротекторные свойства глицирризиновой кислоты. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(12):96–108. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-96-108.
11. Kao T.-C., Shyu M.-H., Yen G.-C. Neuroprotective effects of glycyrrhizic acid and 18β-glycyrrhetinic acid in PC12 cells via modulation of the PI3K/Akt pathway. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2009;57(2):754–761. DOI: 10.1021/jf802864k.
12. Qu L., Chen C., He W., Chen Y., Li Y., Wen Y., Zhou S., Jiang Y., Yang X., Zhang R., Shen L. Glycyrrhizic acid ameliorates LPS-induced acute lung injury by regulating autophagy through the PI3K/AKT/mTOR pathway. *American Journal of Translational Research*. 2019;11(4):2042–2055.
13. Ban J. Y., Park H. K., Kim S. K. Effect of glycyrrhizic acid on scopolamine-induced cognitive impairment in mice. *International Neurourology Journal*. 2020;24(1):S48–55. DOI: 10.5213/inj.2040154.077.

14. Ma X., Chen H., Cao L., Zhao S., Zhao C., Yin S., Hu H. 18β-glycyrrhetinic acid improves high-intensity exercise performance by promoting glucose-dependent energy production and inhibiting oxidative stress in mice. *Phytotherapy Research*. 2021;35(12):6932–6943. DOI: 10.1002/ptr.7310.
15. Приходько В. А., Матузок Т. М., Гришина А. Ю., Кованскoв В. Е., Сысоев Ю. И., Титова М. В., Попова Е. В., Носов А. М., Ивкин Д. Ю., Оковитый С. В. Применение метода электростимуляционного утомления для выявления миотропных эффектов препаратов метаболического действия у мышей *db/db*. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(1):332–348. DOI: 10.33380/2305-2066-2025-14-1-1997.
16. Приходько В. А., Матузок Т. М. Резистентность к лептину приводит к изменению чувствительности к ипидакрину у мышей db/db. В сб.: III Международная научно-практическая конференция «Современная фармация: новые подходы в образовании и актуальные исследования». 2023. С. 231–236.
17. Schulz A., Walther C., Morrison H., Bauer R. In vivo electrophysiological measurements on mouse sciatic nerves. *Journal of Visualized Experiments*. 2014;(86):51181. DOI: 10.3791/51181.
18. Морозов А. М., Сороковикова Т. В., Минакова Ю. Е., Беляк М. А. Электронейромиография: современный взгляд на возможности применения (обзор литературы). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2022;3(57):107–116. DOI: 10.20340/vmi-rvz.2022.3.CLIN.6.
19. Verdú E., Ceballos D., Vilches J. J., Navarro X. Influence of aging on peripheral nerve function and regeneration. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 200;5(4):191–208. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2000.00026.x.
20. Mankowski R. T., Anton S. D., Aubertin-Leheudre M. The role of muscle mass, muscle quality, and body composition in risk for the metabolic syndrome and functional decline in older adults. *Current Geriatrics Reports*. 2015;4:221–228. DOI: 10.1007/s13670-015-0132-y.
21. Anand N. S., Chad D. Electrophysiology of Myopathy. In: Blum A. S., Rutkove S. B., editors. The Clinical Neurophysiology Primer. New Jersey: Humana Totowa; 2007. P. 325–351. DOI: 10.1007/978-1-59745-271-7_20.
22. Paganoni S., Amato A. Electrodiagnostic evaluation of myopathies. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2013;24(1):193–207. DOI: 10.1016/j.pmr.2012.08.017.
23. Nazari S., Rameshrad M., Hosseinzadeh H. Toxicological effects of Glycyrrhiza glabra (licorice): a review. *Phytotherapy research*. 2017;31(11):1635–1650. DOI: 10.1002/ptr.5893.
24. Yoshino T., Shimada S., Homma M., Makino T., Mimura M., Watanabe K. Clinical Risk Factors of Licorice-Induced Pseudoaldosteronism Based on Glycyrrhizin-Metabolite Concentrations: A Narrative Review. *Frontiers in Nutrition*. 2021;8:719197. DOI: 10.3389/fnut.2021.719197.

REFERENCES

1. Ziegler D., Papanas N., Schnell O., Nguyen B. D. T., Nguyen K. T., Kulkantrakorn K., Chaicharn. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *Journal of Diabetes Investigation*. 2021;12(4):464–475. DOI: 10.1111/jdi.13401.
2. Bianchi L., Volpato S. Muscle dysfunction in type 2 diabetes: a major threat to patient's mobility and independence. *Acta Diabetologica*. 2016;53:879–889. DOI: 10.1007/s00592-016-0880-y.
3. Stepanova O. I., Karkishchenko V. N., Baranova O. V. Semenov H. H., Beskova T. B., Galahova T. V., Onischenko N. A., Kasinskaya N. V. The mutant mice C57BL/KsJYLeprdb/+ as the genetic model of diabetes 2 type. *Journal Biomed*. 2009;1(2):28–40. (In Russ.)
4. Liu J., Lai F., Hou Y., Zheng R. Leptin signaling and leptin resistance. *Medical Review*. 2022;2(4):363–384. DOI: 10.1515/mr-2022-0017.
5. Sima A. A., Robertson D. M. Peripheral neuropathy in mutant diabetic mouse [C57BL/Ks (db/db)]. *Acta Neuropathologica*. 1978;41(2):85–89.
6. Sataranatarajan K., Ikeno Y., Bokov A., Feliers D., Yalamanchili H., Lee H. J., Mariappan M. M., Tabatabai-Mir H., Diaz V., Prasad S., Javors M. A., Ghosh Choudhury G., Hubbard G. B., Barnes J. L., Richardson A., Kasinath B. S. Rapamycin Increases Mortality in *db/db* Mice, a Mouse Model of Type 2 Diabetes. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2016;71(7):850–857. DOI: 10.1093/gerona/glv170.
7. Hummel K. P., Dickie M. M., Coleman D. L. Diabetes, a new mutation in the mouse. *Science*. 1966;153(3740):1127–1128. DOI: 10.1126/science.153.3740.1127.
8. Zhang J., Zhang Y., Yuan Y., Liu L., Zhao Y., Wang X. Gut Microbiota Alteration Is Associated With Cognitive Deficits in Genetically Diabetic (Db/db) Mice During Aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022;13:815562. DOI: 10.3389/fnagi.2021.815562.
9. Brem H., Tomic-Canic M., Entero H., Hanflik A. M., Wang V. M., Fallon J. T., Ehrlich H. P. The synergism of age and db/db genotype impairs wound healing. *Experimental Gerontology*. 2007;42(6):523–531. DOI: 10.1016/j.exger.2006.11.018.
10. Okovity S. V., Raikhelson K. L., Volnukhin A. V., Kudlai D. A. Hepatoprotective properties of glycyrrhizic acid. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2020;(12):96–108. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-96-108.
11. Kao T.-C., Shyu M.-H., Yen G.-C. Neuroprotective effects of glycyrrhizic acid and 18β-glycyrrhetinic acid in PC12 cells via modulation of the PI3K/Akt pathway. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2009;57(2):754–761. DOI: 10.1021/jf802864k.
12. Qu L., Chen C., He W., Chen Y., Li Y., Wen Y., Zhou S., Jiang Y., Yang X., Zhang R., Shen L. Glycyrrhizic acid ameliorates LPS-induced acute lung injury by regulating autophagy through the PI3K/AKT/mTOR pathway. *American Journal of Translational Research*. 2019;11(4):2042–2055.
13. Ban J. Y., Park H. K., Kim S. K. Effect of glycyrrhizic acid on scopolamine-induced cognitive impairment in mice. *International Neurourology Journal*. 2020;24(1):S48–55. DOI: 10.5213/inj.2040154.077.
14. Ma X., Chen H., Cao L., Zhao S., Zhao C., Yin S., Hu H. 18β-glycyrrhetinic acid improves high-intensity exercise performance by promoting glucose-dependent energy production and inhibiting oxidative stress in mice. *Phytotherapy Research*. 2021;35(12):6932–6943. DOI: 10.1002/ptr.7310.
15. Prikhodko V. A., Matuzok T. M., Grishina A. Yu., Kovanskov V. E., Sysoev Yu. I., Titova M. V., Popova E. V., No-

sov A. M., Ivkin D. Yu., Okovityi S. V. Use of an electrical stimulation-induced fatigue protocol to evaluate the myotropic effects of metabolic-active agents in *db/db* mice. *Drug development & registration*. 2025;14(1):332–348. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2025-14-1-1997.

16. Prihod'ko V. A., Matuzok T. M. Leptin resistance confers altered sensitivity to ipidacrine in *db/db* mice. In: Materials of the III International Scientific and Practical Conference "Modern Pharmacy: New Approaches in Education and Current Research". 2023. P. 231–236. (In Russ.)
17. Schulz A., Walther C., Morrison H., Bauer R. In vivo electrophysiological measurements on mouse sciatic nerves. *Journal of Visualized Experiments*. 2014;(86):51181. DOI: 10.3791/51181.
18. Morozov A. M., Sorokovikova T. V., Minakova Yu. E., Belyak M. A. Electroneuromyography: a modern view on the possibilities of application (literature review). *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (REHABILITATION, DOCTOR AND HEALTH)*. 2022;12(3):107–116. (In Russ.) DOI: 10.20340/vmi-rvz.2022.3.CLIN.6
19. Verdú E., Ceballos D., Vilches J. J., Navarro X. Influence of aging on peripheral nerve function and regeneration. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 200;5(4):191–208. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2000.00026.x.
20. Mankowski R. T., Anton S. D., Aubertin-Leheudre M. The role of muscle mass, muscle quality, and body composition in risk for the metabolic syndrome and functional decline in older adults. *Current Geriatrics Reports*. 2015;4:221–228. DOI: 10.1007/s13670-015-0132-y.
21. Anand N. S., Chad D. Electrophysiology of Myopathy. In: Blum A. S., Rutkove S. B., editors. The Clinical Neurophysiology Primer. New Jersey: Humana Totowa; 2007. P. 325–351. DOI: 10.1007/978-1-59745-271-7_20.
22. Paganoni S., Amato A. Electrodiagnostic evaluation of myopathies. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2013;24(1):193–207. DOI: 10.1016/j.pmr.2012.08.017.
23. Nazari S., Rameshrad M., Hosseinzadeh H. Toxicological effects of Glycyrrhiza glabra (licorice): a review. *Phytotherapy research*. 2017;31(11):1635–1650. DOI: 10.1002/ptr.5893.
24. Yoshino T., Shimada S., Homma M., Makino T., Mimura M., Watanabe K. Clinical Risk Factors of Licorice-Induced Pseudoaldosteronism Based on Glycyrrhizin-Metabolite Concentrations: A Narrative Review. *Frontiers in Nutrition*. 2021;8:719197. DOI: 10.3389/fnut.2021.719197.