

РАЗНЫЕ АСПЕКТЫ

АНТИГИПОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ И ИХ НООТРОПНЫЙ ЭФФЕКТ ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ

И. А. Волчегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко¹

Изучена зависимость между антигипоксическим действием производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипин, реамберин и мексидол) и их влиянием на условно-рефлекторное обучение, гликемию и липидемию при аллоксановом диабете у крыс. Параллельно аналогичная зависимость рассматривалась для α -липовоевой кислоты, считающейся эталонным средством лечения диабетических нейропатий. Установлено, что однократное введение эмоксипина и мексидола мышам в дозах, эквивалентных терапевтическому диапазону для человека, оказывает антигипоксическое действие, проявляющееся увеличением устойчивости животных к острой гипоксической гипоксии. α -Липоевая кислота уступает эмоксипину и мексидолу по выраженности антигипоксического эффекта. Реамберин не обладает таким действием. Введение эмоксипина, реамберина, мексидола и α -липовоевой кислоты крысам с аллоксановым диабетом в течение 7 и 14 дней в дозах, эквивалентных терапевтическому диапазону для человека, корректирует расстройства условно-рефлекторного обучения в прямой зависимости от антигипоксической активности изученных лекарственных средств. Развитие ноотропного эффекта эмоксипина, мексидола и α -липовоевой кислоты связано с уменьшением гипергликемии и гиперлипидемии у крыс с аллоксановым диабетом. Ноотропное действие реамберина сопровождается транзиторным гипогликемизирующим эффектом и усугублением дислипидемических расстройств. Антигипоксическая активность изученных лекарственных средств определяет направленность и выраженность их липидемических эффектов, но не связана с гипогликемизирующим действием соответствующих препаратов при аллоксановом диабете.

Ключевые слова: аллоксановый диабет, производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты, антигипоксическое действие, ноотропное действие

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) зачастую сопровождается постепенным развитием диабетической энцефалопатии (ДЭ), проявляющейся прогрессирующими расстройствами памяти и снижением интеллектуальных возможностей вплоть до исхода в деменцию [14]. Один из эффективных подходов к коррекции таких расстройств базируется на применении производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипин, реамберин, мексидол). Эти лекарственные средства (ЛС) существенно снижают выраженность нейропатической симптоматики и аффективных нарушений у больных СД [6, 8]. Производные 3-оксипиридина (эмоксипин, мексидол) корректируют расстройства памяти и внимания, а также увеличивают показатели невербального интеллекта при СД [8]. Применение эмоксипина, реамберина и мексидола при экспериментальном СД нормализует способность больных животных к условно-рефлекторному обучению, повышает их устойчивость к депрессогенным воздействиям и предотвращает нарушения поведения в “открытом поле” [10, 11]. Универсальной основой подобного дейст-

вия производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты считается их антиоксидантная активность. Вместе с тем результаты целенаправленной проверки данного положения не всегда подтверждают его справедливость [11]. Не исключено, что антигипоксическая активность производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты [9] может оказаться более значимой для коррекции проявлений ДЭ. Такая возможность иллюстрируется уменьшением выраженности гипергликемии при аллоксановом диабете, индуцированном на фоне повышенной устойчивости к гипоксии [4, 5]. При этом известно, что хроническая гипергликемия и вторичная дислипидемия являются ведущими факторами формирования ДЭ [14]. Представленная статья посвящена анализу зависимости между антигипоксическим действием производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты и их влиянием на способность к условно-рефлекторному обучению, гликемию и липидемию при аллоксановом диабете у крыс. Параллельно аналогичная зависимость рассматривается для α -липовоевой кислоты (α -ЛК), которая считается эталонным средством лечения диабетических нейропатий [1, 2].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Организация работы соответствовала международным этическим нормам, регламентирующим эксперименты на

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. И. А. Волчегорский) Челябинской государственной медицинской академии, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64.

животных [13]. В первой серии экспериментов изучалось влияние эмоксипина, реамберина, мексидола и α -ЛК на устойчивость к острой гипоксической гипоксии, моделируемой на мышах в тесте “асфиксии утопления” [15]. Было использовано 140 половозрелых беспородных мышей обоего пола, массой 18 – 25 г. ЛС вводили однократно внутрибрюшинно за 30 мин до моделирования асфиксии. ЛС применяли в 3-х дозах, экстраполированных из разовых дозровок терапевтического диапазона для человека с учётом различий в величинах относительной площади поверхности тела [5]. Во всех случаях минимальной дозой изучаемого диапазона являлась 1/2 от расчетного эквивалента средней терапевтической дозы (ЭСТД). В качестве максимальной дозировки использовался удвоенный ЭСТД. Эмоксипин (2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорид, Московский эндокринный завод) использовали в дозах 12,5, 25 и 50 мг/кг. Изученные дозы 1,5 % раствора реамберина [N-(1-дезоксид-D-глюцитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукцинат, ООО НТФФ “ПОЛИСАН”, Санкт-Петербург] составили 25, 50 и 100 мл/кг. Мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат, ООО МЦ “Эллара”, Москва) применяли в дозах 25, 50 и 100 мг/кг. Препарат α -ЛК (берлитион; “Berlin-Chemie”, Германия) применяли в дозах 50, 100 и 200 мг/кг. Животные контрольных подгрупп получали соответствующие объемы 0,9 % раствора NaCl. Устойчивость животных к гипоксии оценивали по латентности их асфиксической гибели. Во второй серии экспериментов исследовали влияние эмоксипина, реамберина, мексидола и α -ЛК на качество формирования УРАИ, гликемию и липидемию. Были использованы 603 половозрелые беспородные крысы обоего пола, массой 140 – 160 г. СД моделировали путем внутрибрюшинного введения аллоксана тригидрата (“La Chema”, Чехия) или аллоксана моногидрата (“ДИАМ”, Россия) в эквивалентных дозах (200 и 163 мг/кг соответственно). Крысы контрольной группы получали эквивалентное количество 0,9 % раствора NaCl. Через 72 ч после индукции СД крыс, получивших инъекцию аллоксана, равномерно распределяли на подгруппы экспериментальной терапии и контроля. Исследуемые ЛС вводили внутрибрюшинно один раз в день. Было изучено 3 схемы применения ЛС — однократное, на протяжении 7 дней и на протяжении 14 дней. Используемые дозировки ЛС были рассчитаны как эквиваленты доз терапевтического диапазона для человека и соответствовали режимам дозирования у мышей с учетом различий в относительной площади поверхности тела [5]. Эмоксипин использовали в дозах 6,25, 12,5 и 25 мг/кг. Дозы 1,5 % раствора реамберина составили 12,5, 25 и 50 мл/кг. Мексидол применяли в дозах 12,5, 25 и 50 мг/кг. α -ЛК вводили в дозах 25, 50 и 100 мг/кг. Животные контрольных подгрупп получали соответствующие объемы 0,9 % раствора NaCl. Крысам, получавшим 7 и 14-дневные курсы введения ЛС на фоне экспериментального СД, проводили базисную инсулинотерапию. С этой целью, начиная с 4-го дня после инъекции аллоксана, животным 1 раз в сутки подкожно вводили 3 IU/kg инсулина аспарата двухфазного (НовоМикс 30 Пенфилл, “Novo nordisk”, Дания). По завершении введения изучаемых ЛС крыс лишали

пищи в течение 24 ч при сохранении свободного доступа к воде. Затем оценивали способность животных к выработке УРАИ. В работе использовался вариант УРАИ, связанный с формированием навыка “избегания плаванием” за одну попытку [3]. Устройство для изучения УРАИ представляло собой стальной бак диаметром 63 см, заполненный водой с температурой 20 °С. Высота водного столба составляла 50 см. В центре бака располагалась веревка (диаметр сечения 1 см), свисающая со штатива, расположенного на высоте 70 см над баком и зафиксированная в воде с помощью груза (200 г) на глубине 40 см. Животных помещали в воду у стенки бака и с помощью секундомера регистрировали длительность стохастического поиска пути избегания (нахождения веревки и последующего выхода из воды). Затем животное осушали с помощью мягкого полотенца и фена, помещали в клетку и через сутки повторно оценивали латентность “избегания плаванием”. О качестве формирования УРАИ судили по кратности снижения латентного периода избегания через 24 ч после обучающей попытки [11]. Результат выражали в относительных единицах, исчисляемых как частное от деления длительности “избегания” во время обучающей попытки на соответствующий показатель при повторном тестировании. Затем крыс наркотизировали диэтиловым эфиром и декапитуировали для получения крови. Выраженность расстройств углеводного обмена оценивали по показателям гликемии натощак. О состоянии липидного обмена судили по общему содержанию холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ SPSS-13.0. Данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде средней арифметической и её стандартной ошибки ($M \pm m$). О достоверности различий судили по критериям Манна-Уитни, Вальда-Вольфовица и Колмогорова-Смирнова. Изучение взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции по Спирмену (r_s). Проверка статистических гипотез выполнялась при критическом уровне значимости $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что большинство изученных ЛС значительно увеличивает устойчивость мышей к острой гипоксической гипоксии (табл. 1). В первую очередь это касается производных 3-оксипиридина (эмоксипина и мексидола), однократное введение которых во всех изученных дозах приводило к достоверному нарастанию латентности асфиксической гибели животных. Наиболее выраженное антигипоксическое действие продемонстрировал мексидол, увеличивавший продолжительность жизни мышей на 34 – 40 % в зависимости от дозы. Эмоксипин несколько уступал мексидолу, увеличивая устойчивость к острой гипоксии на 22 – 33 % относительно контроля. Оба производных 3-оксипиридина оказали наибольший эффект при введении минимальной дозы (1/2 ЭСТД). Антигипоксическое действие α -ЛК, наоборот, нарастало по мере увеличения дозровок. 1/2 ЭСТД α -ЛК увеличивала латентность ас-

фиксической гибели лишь на 13 %, в то время как 2 ЭСТД данного ЛС продлевал жизнь животных на 31 %, т.е. оказывал антигипоксический эффект, сопоставимый с действием максимальных доз эмоксипина и мексидола. Реамберин не оказал значимого влияния на устойчивость мышечной к острой гипоксической гипоксии ни в одной из изученных доз. Не взирая на известную роль перекисно-окисления липидов (ПОЛ) в патогенезе гипоксических расстройств, распределение изученных ЛС по влиянию на устойчивость к гипоксии (табл. 1) не соответствует особенностям их влияния на ПОЛ *in vitro* [12]. Это свидетельствует об отсутствии непосредственной связи между ПОЛ-модулирующим и антигипоксическим действиями исследованных ЛС.

Во второй серии экспериментов у контрольных крыс с аллоксановым диабетом наблюдалось прогрессирующее снижение качества формирования УРАИ с параллельным увеличением липидемических показателей, прирост которых достигал максимальных значений на заключительном этапе исследования. В интегральной совокупности контрольных крыс показатель качества УРАИ через 17 дней после введения аллоксана составил 39 % ($1,43 \pm 0,08$ отн. ед; $n = 21$) от соответствующего параметра интактных животных ($3,71 \pm 0,28$ отн. ед; $n = 21$; $p < 0,001$). Параллельно отмечалось нарастание уровня циркулирующих ТГ до 200 % от интактного контроля ($0,84 \pm 0,10$ ммоль/л против $0,42 \pm 0,04$ ммоль/л; $p < 0,001$) и сопутствующий прирост холестеринемии до 161 % от соответствующей величины у интактных крыс ($2,14 \pm 0,07$ ммоль/л против $1,33 \pm 0,07$ ммоль/л; $p < 0,001$). Показатели гликемии характеризовались противоположной динамикой. Наибольший прирост содержания глюкозы в крови отмечался в ранние сроки экспериментального СД до начала инсулинотерапии. Уровень гликемии через 96 ч после введения аллоксана составил 325 % от значений интактных животных ($14,59 \pm 1,54$ ммоль/л; $n = 32$ против $4,49 \pm 0,26$ ммоль/л, $n = 34$; $p < 0,001$). В дальнейшем выраженность гипергликемии несколько снижалась и достигала к концу эксперимента лишь 258 % от уровня нормы ($14,71 \pm 0,73$ ммоль/л; $n = 21$ против $5,7 \pm 0,24$ ммоль/л, $n = 21$; $p < 0,001$). Динамика качества формирования УРАИ и метаболических расстройств при аллоксаном диабете согласуется с результатами клинического изучения предикторов ДЭ, которые в большей степени связаны с гиперлипидемией, чем с нарушениями углеводного обмена [7].

Производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты вызывали ноотропный эффект в зависимости от доз и схем введения крысам с аллоксановым диабетом. При этом выраженность ноотропного действия в целом соответствовала антигипоксической активности изученных ЛС. Наиболее эффективным оказался эмоксипин, все дозы которого препятствовали нарушению условнорефлекторного обучения даже при их однократном введении через 3-е суток после инъекции аллоксана. Однократное введение мексидола на этом сроке корректировало показатель УРАИ только при использовании ЭСТД. Важно подчеркнуть, что ноотропный эффект эмоксипина и мек-

сидола в остром периоде аллоксанового диабета не зависел от гликемии, величины которой не изменялись при однократном применении производных 3-оксипиридина (табл. 2). При 7- и 14-кратном режимах введения эмоксипин и мексидол корректировали снижение качества формирования УРАИ и уменьшали гипергликемию во всем диапазоне изученных доз. Особенности влияния производных 3-оксипиридина на выраженность дислипидемических расстройств при аллоксановом диабете (табл. 2) соответствовали распределению этих ЛС по влиянию на устойчивость к острой гипоксии (табл. 1). Наиболее эффективная коррекция липидемических показателей наблюдалась у животных, получавших мексидол. Все изученные дозы мексидола корректировали гиперхолестеринемии при 14-кратном введении. Аналогичный эффект развивался при 7-кратном введении 1/2 ЭСТД и 2 ЭСТД мексидола, а также при однократном введении максимальной дозы этого производного 3-оксипиридина. Относительно высокие дозы (ЭСТД и 2 ЭСТД) данного ЛС уменьшали триглицеридемию при однократном введении. Такой же эффект развивался в результате 7-кратного введения 1/2 ЭСТД и 14-кратного применения ЭСТД мексидола. Эмоксипин уступал мексидолу как по антигипоксической активности (табл. 1), так и по гиполлипидемическому эффекту (табл. 2). Однократное введение ЭСТД

Таблица 1. Влияние эмоксипина, реамберина, мексидола и α -липоевой кислоты на устойчивость мышечной к острой гипоксической гипоксии ($M \pm m$)

| Группа | Латентность асфиксической гибели, с |
|---|-------------------------------------|
| <i>Эмоксипин</i> | |
| Контроль ($n = 10$) | 40,70 \pm 1,77 |
| 1/2 ЭСТД (12,5 мг/кг; $n = 10$) | 54,10 \pm 5,36* |
| ЭСТД (25 мг/кг; $n = 10$) | 49,70 \pm 3,63* |
| 2 ЭСТД (50 мг/кг; $n = 10$) | 51,10 \pm 3,56* |
| <i>Реамберин</i> | |
| Контроль ($n = 10$) | 39,60 \pm 1,79 |
| 1/2 ЭСТД (25 мг/кг; $n = 10$) | 41,60 \pm 1,02 |
| ЭСТД (50 мг/кг; $n = 10$) | 41,00 \pm 1,97 |
| 2 ЭСТД (100 мг/кг; $n = 10$) | 40,80 \pm 1,49 |
| <i>Мексидол</i> | |
| Контроль ($n = 10$) | 40,70 \pm 1,77 |
| 1/2 ЭСТД (25 мг/кг; $n = 10$) | 57,10 \pm 6,53* |
| ЭСТД (50 мг/кг; $n = 10$) | 56,10 \pm 4,02* |
| 2 ЭСТД (100 мг/кг; $n = 10$) | 54,70 \pm 2,94* |
| <i>α-Липоевая кислота</i> | |
| Контроль ($n = 10$) | 39,60 \pm 1,79 |
| 1/2 ЭСТД (50 мг/кг; $n = 10$) | 44,80 \pm 1,06* |
| ЭСТД (100 мг/кг; $n = 10$) | 48,50 \pm 1,73* |
| 2 ЭСТД (200 мг/кг; $n = 10$) | 51,80 \pm 1,85* |

Примечания.

1. О наступлении асфиксической гибели мышечной судили по моменту прекращения спонтанных движений.
- 2.* — $p < 0,05$; значимость межгрупповых различий оценивали с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова; средние показатели, значимо отличающиеся от контрольных значений, выделены полужирным шрифтом.

Таблица 2. Влияние эмксипина, реамберина, мексидола и α -липоевой кислоты на условнорефлекторное обучение, гликемию и липидемию при аллюксановом диабете у крыс ($M \pm m$)

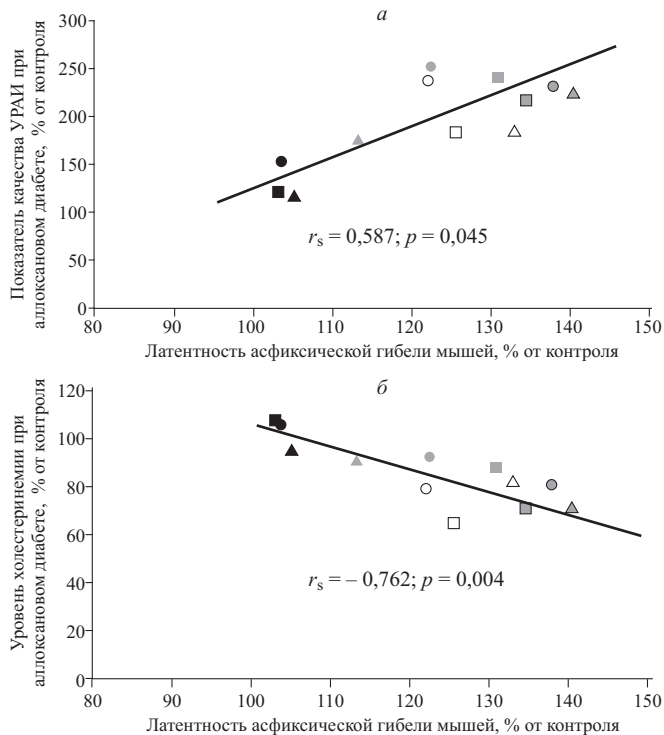
| Показатель | n | УРАИ, отн. ед. | Эмксипин | | | Реамберин | | | ОХС, ммоль/л | |
|--------------------------------|----|----------------|------------------|---------------|---------------|----------------|------------------|---------------|---------------|---------------|
| | | | Глюкоза, ммоль/л | ТГ, ммоль/л | ОХС, ммоль/л | УРАИ, отн. ед. | Глюкоза, ммоль/л | ТГ, ммоль/л | | |
| Интактный контроль | 1 | 3,21 ± 0,56 | 4,61 ± 0,43 | 0,71 ± 0,12 | 2,05 ± 0,14 | 10 | 4,22 ± 1,13 | 4,55 ± 0,48 | 0,70 ± 0,09 | 1,99 ± 0,13 |
| | 7 | 3,28 ± 0,56 | 4,67 ± 0,23 | 0,48 ± 0,06 | 1,70 ± 0,14 | 10 | 2,80 ± 0,34 | 4,68 ± 0,40 | 0,71 ± 0,08 | 1,61 ± 0,14 |
| | 14 | 3,99 ± 0,40 | 5,59 ± 0,42 | 0,34 ± 0,04 | 1,25 ± 0,12 | 10 | 3,41 ± 0,39 | 5,81 ± 0,22 | 0,55 ± 0,06 | 1,42 ± 0,06 |
| Аллоксановый диабет (контроль) | 1 | 1,69 ± 0,21* | 17,77 ± 2,55* | 0,90 ± 0,23 | 1,63 ± 0,12* | 10 | 2,04 ± 0,29* | 15,79 ± 3,20* | 1,14 ± 0,17* | 1,74 ± 0,15 |
| | 7 | 1,57 ± 0,10* | 12,21 ± 1,27* | 0,81 ± 0,16* | 2,03 ± 0,15 | 11 | 1,49 ± 0,14* | 14,74 ± 2,87* | 0,67 ± 0,11 | 1,69 ± 0,15 |
| | 14 | 1,32 ± 0,08* | 14,19 ± 1,30* | 0,75 ± 0,15* | 2,00 ± 0,13* | 11 | 1,53 ± 0,13* | 14,64 ± 0,78* | 0,80 ± 0,14* | 1,65 ± 0,14* |
| 1/2 ЭСТД | 1 | 6,04 ± 1,70** | 14,47 ± 2,88 | 0,85 ± 0,30 | 1,69 ± 0,15 | 10 | 4,60 ± 1,16** | 7,91 ± 2,95 | 0,89 ± 0,39 | 1,83 ± 0,28** |
| | 7 | 3,11 ± 0,30** | 6,43 ± 0,58** | 0,48 ± 0,06** | 1,72 ± 0,05** | 11 | 1,78 ± 0,20 | 7,70 ± 1,42 | 0,89 ± 0,12 | 1,55 ± 0,09 |
| | 14 | 2,46 ± 0,17** | 9,88 ± 2,11** | 0,48 ± 0,04 | 1,66 ± 0,11 | 10 | 1,80 ± 0,36 | 8,02 ± 0,35 | 1,35 ± 0,04** | 1,58 ± 0,12 |
| ЭСТД | 1 | 3,76 ± 0,71** | 10,95 ± 2,93 | 0,51 ± 0,08** | 1,70 ± 0,09 | 10 | 3,29 ± 0,96 | 6,32 ± 1,23** | 0,41 ± 0,09** | 1,57 ± 0,13 |
| | 7 | 2,81 ± 0,38** | 6,49 ± 0,64** | 0,68 ± 0,17 | 1,75 ± 0,12 | 13 | 2,27 ± 0,28** | 11,54 ± 1,91 | 1,22 ± 0,17** | 1,72 ± 0,08 |
| | 14 | 3,15 ± 0,37** | 5,70 ± 0,44** | 0,47 ± 0,05 | 1,60 ± 0,06** | 10 | 2,35 ± 0,25** | 12,30 ± 0,47 | 1,08 ± 0,05** | 1,76 ± 0,12 |
| 2 ЭСТД | 1 | 5,20 ± 1,39** | 11,05 ± 3,28 | 0,67 ± 0,15 | 1,60 ± 0,14 | 10 | 5,73 ± 1,55** | 11,60 ± 2,83 | 1,56 ± 0,84** | 1,95 ± 0,24 |
| | 7 | 3,45 ± 0,42** | 7,97 ± 2,00** | 0,79 ± 0,13 | 1,76 ± 0,12 | 11 | 1,93 ± 0,21 | 9,67 ± 2,36 | 0,66 ± 0,07 | 1,56 ± 0,07 |
| | 14 | 2,44 ± 0,16** | 6,10 ± 0,72** | 0,40 ± 0,06 | 1,31 ± 0,08** | 10 | 1,87 ± 0,24 | 10,31 ± 0,41 | 0,89 ± 0,09 | 1,78 ± 0,13 |
| <i>Мексидол</i> | | | | | | | | | | |
| Интактный контроль | 1 | 5,36 ± 0,84 | 4,33 ± 0,47 | 0,42 ± 0,03 | 1,75 ± 0,10 | 13 | 5,36 ± 0,84 | 4,33 ± 0,47 | 0,42 ± 0,03 | 1,75 ± 0,10 |
| | 7 | 3,28 ± 0,56 | 4,67 ± 0,23 | 0,48 ± 0,06 | 1,70 ± 0,14 | 10 | 2,80 ± 0,34 | 4,68 ± 0,40 | 0,71 ± 0,08 | 1,61 ± 0,14 |
| | 14 | 3,99 ± 0,40 | 5,59 ± 0,42 | 0,34 ± 0,04 | 1,25 ± 0,12 | 10 | 3,41 ± 0,39 | 5,81 ± 0,22 | 0,55 ± 0,06 | 1,42 ± 0,06 |
| Аллоксановый диабет (контроль) | 1 | 2,99 ± 0,42* | 10,33 ± 1,84* | 0,74 ± 0,46* | 2,06 ± 0,56 | 11 | 2,99 ± 0,42* | 10,33 ± 1,84* | 0,74 ± 0,46* | 2,06 ± 0,56 |
| | 7 | 1,57 ± 0,10* | 12,21 ± 1,27* | 0,81 ± 0,16* | 2,03 ± 0,15 | 11 | 1,49 ± 0,14* | 14,74 ± 2,87* | 0,67 ± 0,11 | 1,69 ± 0,15 |
| | 14 | 1,32 ± 0,08* | 14,19 ± 1,30* | 0,75 ± 0,15* | 2,00 ± 0,13* | 11 | 1,53 ± 0,13* | 14,64 ± 0,78* | 0,80 ± 0,14* | 1,65 ± 0,14* |
| 1/2 ЭСТД | 1 | 4,75 ± 1,05 | 13,93 ± 2,88 | 0,82 ± 0,44** | 1,89 ± 0,20 | 12 | 7,95 ± 2,41** | 15,16 ± 3,63 | 0,53 ± 0,09** | 1,88 ± 0,12 |
| | 7 | 3,14 ± 0,36** | 6,98 ± 0,55** | 0,55 ± 0,15** | 1,65 ± 0,06** | 13 | 2,33 ± 0,51 | 8,75 ± 1,41 | 0,70 ± 0,08 | 1,52 ± 0,07 |
| | 14 | 2,99 ± 2,20** | 5,74 ± 0,71** | 0,46 ± 0,09 | 1,45 ± 0,10** | 10 | 2,70 ± 0,46** | 7,31 ± 0,34** | 0,33 ± 0,03** | 1,51 ± 0,09** |
| ЭСТД | 1 | 7,00 ± 1,25** | 8,19 ± 2,14 | 0,43 ± 0,13** | 1,87 ± 0,15 | 11 | 6,41 ± 2,42 | 11,23 ± 2,57 | 0,33 ± 0,06** | 1,69 ± 0,12 |
| | 7 | 3,00 ± 0,47** | 6,08 ± 0,39** | 0,62 ± 0,10 | 1,78 ± 0,09 | 11 | 2,79 ± 0,41** | 8,84 ± 1,58 | 0,67 ± 0,10 | 1,43 ± 0,09 |
| | 14 | 3,07 ± 0,54** | 8,22 ± 1,80** | 0,44 ± 0,04** | 1,63 ± 0,10** | 10 | 3,87 ± 0,75** | 6,73 ± 0,38** | 0,37 ± 0,05** | 1,54 ± 0,08** |
| 2 ЭСТД | 1 | 4,52 ± 1,14 | 11,46 ± 2,39 | 0,58 ± 0,18** | 1,69 ± 0,12** | 10 | 5,91 ± 1,73 | 12,51 ± 3,26 | 0,56 ± 0,09** | 1,70 ± 0,10** |
| | 7 | 3,09 ± 0,42** | 7,26 ± 0,74** | 0,62 ± 0,13 | 1,68 ± 0,07** | 12 | 4,72 ± 1,94** | 12,97 ± 2,13 | 0,50 ± 0,06 | 1,57 ± 0,08 |
| | 14 | 2,87 ± 0,23** | 6,17 ± 0,31** | 0,44 ± 0,06 | 1,44 ± 0,09** | 11 | 3,70 ± 0,92** | 6,65 ± 0,29** | 0,26 ± 0,03** | 1,46 ± 0,11** |

Примечание.

Значения 1/2 ЭСТД, ЭСТД, 2 ЭСТД для изученных лекарственных средств соответствуют величинам, приведенным в разделе "Методы исследования" для крыс и эквивалентны соответствующим дозировкам для мышей (табл. 1)* — $p < 0,05$ по сравнению с интактным контролем; ** — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой крыс с аллюксановым диабетом; значимость межгрупповых различий оценивали с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни, Вальда-Вольфовица, Колмогорова-Смирнова; средние показатели, значимо отличающиеся от контрольных значений, выделены полужирным шрифтом. Режим введения — 1 — однократно, 7 — 7-кратно, 14 — 14-кратно.

эмоксипина привело к снижению уровня ТГ. 7-кратное введение его минимальной дозы уменьшало как триглицеридемию, так и холестеринемию. 14-кратное применение относительно высоких доз (ЭСТД и 2 ЭСТД) снижало уровень ОХС. α -ЛК характеризовалась кумулятивным развитием ноотропного эффекта (табл. 2). Однократное введение этого ЛС корректировало показатель УРАИ только при введении минимальной дозы. При 7-кратном введении α -ЛК ноотропный эффект продемонстрировали её относительно высокие дозировки (ЭСТД и 2 ЭСТД). Лишь 14-кратное введение α -ЛК позволило достичь улучшение показателя УРАИ во всем диапазоне изученных доз. В отличие от производных 3-оксипиридина, сахароснижающий эффект изученных доз α -ЛК развивался только при её 14-дневном применении. Липидемические эффекты α -ЛК носили двухфазный характер и проявлялись снижением уровня ОХС и ТГ только при однократном и 14-кратном режимах введения. Однократное применение α -ЛК вызывало снижение триглицеридемии во всем диапазоне изученных доз и оказывало гипохолестеринемическое действие при введении максимальной дозы. Двухнедельный курс применения данного ЛС вызвал снижение содержания ОХС и ТГ во всем диапазоне изученных доз.

Реамберин, не влиявший на устойчивость к острой гипоксической гипоксии (табл. 1), продемонстрировал менее выраженное ноотропное действие в сравнении с производными 3-оксипиридина и α -ЛК (табл. 2). Однократное применение реамберина вызвало значимое улучшение формирования УРАИ только при использовании минимальной и максимальной доз. При 7- и 14-кратном введении реамберин оказывал ноотропное действие лишь в одной дозе (ЭСТД). Гипогликемизирующее действие реамберина проявилось только при однократном применении ЭСТД (табл. 2). В отличие от остальных изученных ЛС, реамберин в большинстве случаев оказывал неблагоприятное влияние на показатели липидемии. Это проявилось достоверным нарастанием уровня ТГ при однократном введении максимальной дозы, 7-кратном введении ЭСТД и 14-кратном применении относительно низких доз (1/2 ЭСТД и ЭСТД) реамберина. Кроме того, однократное введение реамберина в минимальной дозе вызвало достоверное увеличение содержания ОХС в сыворотке крови. Полученные данные соответствуют результатам клинического исследования, в котором были продемонстрированы проатерогенные изменения липидограммы после курсового применения реамберина у больных СД [6]. Не исключено, что янтарная кислота, являющаяся основной составляющей реамберина, вызывает неферментное сукцинирование апобелков ТГ-содержащих липопротеинов и за счет этого нарушает их клиренс [11]. В связи с этим заслуживает внимания транзиторный гипертриглицеридемический эффект мексидола, одновременно являющегося производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты. Несмотря на выраженное гиполлипидемическое действие этого ЛС, его однократное введение в минимальной дозе тоже вызывало проходящее увеличение уровня ТГ (табл. 2).



Зависимость ноотропных (а) и холестеринемических (б) эффектов изученных лекарственных средств от их влияния на устойчивость к острой гипоксической гипоксии

Треугольником обозначены 1/2 ЭСТД, кругом — ЭСТД, квадратом — 2 ЭСТД; прозрачная заливка — α -липоевая кислота; черная заливка — реамберин; серая заливка с очерченными контурами — мексидол; серая заливка без очерченных контуров — эмоксипин.

Стандартизация полученных данных по средним величинам соответствующих контролей позволила оценить вклад антигипоксического действия изученных ЛС в реализацию их ноотропного действия и метаболических эффектов при аллоксановом диабете (рисунок). Совокупность исследованных ЛС характеризовалась прямой зависимостью между способностью увеличивать устойчивость к острой гипоксической гипоксии у интактных мышей и улучшать качество формирования УРАИ у крыс с аллоксановым диабетом. Наиболее ярко это проявилось при 7-кратном введении изученных ЛС ($r_s = 0,783$; $p = 0,003$). В дальнейшем, при 14-кратном режиме экспериментальной терапии соответствующий коэффициент корреляции несколько снизился, но остался статистически значимым (рисунок, а). На фоне однократного применения препаратов подобная зависимость не наблюдалась ($r_s = -0,245$; $p = 0,443$).

Аналогичная закономерность касалась коррекции гипертриглицеридемии у больных животных при 7-кратном введении ($r_s = -0,823$; $p = 0,001$) и, особенно, коррекции гиперхолестеринемии (рисунок, б). Значимая корреляция между антигипоксическим эффектом изученных ЛС и их способностью изменять уровень ОХС наблюдалась не только при 14-кратном режиме применения (рисунок, б), но и при 7-кратной схеме введения ($r_s = -0,671$; $p = 0,017$). На фоне однократного введения препаратов соответствующие зависимости не достигали

уровня статистической значимости ($r_s = -0,392 - 0,224$; $p = 0,207 - 0,484$). Влияние исследованных ЛС на показатели гликемии не коррелировало с их антигипоксической активностью ни при одном из режимов введения ($r_s = -0,455 - 0,531$; $p = 0,075 - 0,199$).

В целом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что антигипоксическая активность эмоксипина, реамберина, мексидола и α -ЛК вносит существенный вклад в развитие ноотропного и гиполлипидемического эффектов изученных ЛС при их курсовом применении у животных с аллоксановым диабетом. Гипогликемизирующее действие исследованных препаратов при аллоксановом диабете не зависит от их влияния на устойчивость к острой гипоксии.

ВЫВОДЫ

1. Однократное введение эмоксипина и мексидола мышам в дозах, эквивалентных терапевтическому диапазону для человека, оказывает антигипоксическое действие, проявляющееся увеличением устойчивости животных к острой гипоксической гипоксии. α -Липоевая кислота уступает эмоксипину и мексидолу по выраженности антигипоксического эффекта. Реамберин не обладает таким действием.

2. Введение эмоксипина, реамберина, мексидола и α -липоевой кислоты крысам с аллоксановым диабетом в течении 7 и 14 дней в дозах, эквивалентных терапевтическому диапазону для человека, корректирует расстройства условнорефлекторного обучения в соответствии с антигипоксической активностью изученных лекарственных средств при однократном введении мышам.

3. Развитие ноотропного эффекта эмоксипина, мексидола и α -липоевой кислоты связано с уменьшением гипергликемии и гиперлипидемии у крыс с аллоксановым диабетом. Ноотропное действие реамберина сопровождается транзитным гипогликемизирующим эффектом и усугублением дислипидемических расстройств.

4. Антигипоксическая активность изученных лекарственных средств определяет направленность и выражен-

ность их липидемических эффектов, но не связана с гипогликемизирующим действием соответствующих препаратов при аллоксановом диабете.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*, И. И. Дедов, М. А. Шестакова (ред), Москва (2009).
2. М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремская, *Лечение сахарного диабета и его осложнений*, Медицина, Москва (2005).
3. Я. Буреш, О. Бурешова, Дж. П. Хьюстон, *Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения*, Высшая школа, Москва (1991).
4. И. А. Волчегорский, В. Э. Цейликман, О. Л. Колесников и др., *Пробл. эндокринолог.*, **41**(6), 38 – 42 (1995).
5. И. А. Волчегорский, И. И. Долгушин, О. Л. Колесников, В. Э. Цейликман, *Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма*, Издательство Челябинского государственного педагогического университета, Челябинск (2000).
6. И. А. Волчегорский, М. Г. Москвичева, Е. Н. Чашина, *Тер. архив*, **77**(10), 10 – 15 (2005).
7. И. А. Волчегорский, Н. В. Местер, О. Г. Зотова, *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, **106**(9), 12 – 16 (2006).
8. И. А. Волчегорский, Н. В. Местер, *Клин. медицина*, № 2, 40 – 45 (2007).
9. И. А. Волчегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко, *Патогенез*, **6**(3), 50 – 51 (2008).
10. И. А. Волчегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко, *Экспер. и клин. фармакол.*, **72**(2), 11 – 15 (2009).
11. И. А. Волчегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко, *Пробл. эндокринолог.*, **56**(2), 27 – 35 (2010).
12. И. А. Волчегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко и др., *Бюл. exper. биол.*, № 9, 295 – 301 (2010).
13. Р. А. Копаладзе, *Усп. физиол. наук*, **29**(4), 74 – 92 (1998).
14. М. В. Коркина, Е. В. Елфимова, *Журн. неврол. и психиатр. имени С. С. Корсакова*, № 3, 80 – 84 (2004).
15. В. И. Кулинский, И. А. Ольховский, А. Н. Ковалевский, *Бюл. exper. биол.*, № 6, 669 – 671 (1986).

Поступила 31.05.11

ANTIHYPOXIC EFFECT OF 3-HYDROXYPYRIDINE AND SUCCINIC ACID DERIVATIVES AND THEIR NOOTROPIC ACTION ON ALLOXAN DIABETES

I. A. Volchegorskii, L. M. Rassokhina, and I. Yu. Miroshnichenko

Department of Pharmacology, Chelyabinsk State Medical Academy, ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

Relationship between the antihypoxic effect of 3-hydroxypyridine and succinic acid derivatives (emoxipine, reamberin and mexidol) and their effect on conditional learning, glycemia, and lipidemia was studied in rats with alloxan-induced diabetes. In parallel, the analogous relationship was investigated for alpha-lipoic acid that is regarded as a "gold standard" in treatment of diabetic neuropathy. It was established that single administration of emoxipine and mexidol in mice in doses equivalent to therapeutic-range doses in humans produces antihypoxic effect manifested by increased resistance to acute hypoxic hypoxia in test animals. Alpha-lipoic acid is inferior to emoxipin and mexidol in the degree of antihypoxic action. Reamberin does not exhibit this effect. The introduction of emoxipin, reamberin, mexidol, and alpha-lipoic acid in rats with alloxan diabetes during 7 or 14 days in doses equivalent to therapeutic-range doses in humans corrects conditional learning disorders in direct relationship with the antihypoxic activity of these drugs. The development of the nootropic effect of emoxipin, mexidol, and alpha-lipoic acid is related to a decrease in hyperglycemia and hyperlipidemia in rats with alloxan diabetes. The nootropic action of reamberin is accompanied by a transient hypoglycemic effect and aggravation of dyslipidemic disorders. The antihypoxic activity of investigated drugs determines the direction and expression of their lipidemic effect, but is not correlated with the hypoglycemic action these drugs on test animals with alloxan diabetes.

Key words: Alloxan diabetes, 3-hydroxypyridine and succinic acid derivatives, antihypoxic activity, nootropic effect