

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОГИПОКСИЧЕСКИХ И АНТИАМНЕСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МЕКСИДОЛА И СЕМАКСА

Вик. В. Яснецов¹, Т. А. Воронина²

В опытах на мышах установлено, что в гермо- и барокамере мексидол при однократном введении оказывал противогипоксическое действие только в дозе 100 мг/кг, а семакс — в дозе 0,05 мг/кг. Однако в барокамере при курсовом введении в течение 6 сут препараты давали отчетливый эффект в дозах 75 и 0,1 мг/кг в сутки соответственно, в которых они были неэффективны при однократном введении. На моделях острой гемической и гистотоксической гипоксии препараты (однократное введение) были неэффективны. На разных моделях амнезии у мышей мексидол и семакс (за исключением электрошоковой) оказывали выраженное антиамнестическое действие, не уступая в этом отношении ноотропам пирацетаму и оксирацетаму. При этом для мексидола характерна близкая к линейной, а для семакса — перевернутая колоколообразная зависимость “доза – эффект”. На переживающих срезах гиппокампа крыс мексидол и семакс угнетали орто- и антидромные популяционные ответы в поле СА1. Мексидол, в отличие от семакса, увеличивал скорость потребления кислорода митохондриями клеток головного мозга крыс. При этом зависимость эффекта от концентрации (в диапазоне от 1 до 5 мМ) была линейной. Таким образом, для проявления противогипоксического и антиамнестического действия мексидол следует использовать (как при однократном, так и курсовом введении) в высоких дозах, а для семакса необходим строгий выбор эффективной дозы.

Ключевые слова: гипоксия, амнезия, семакс, мексидол, противогипоксические и антиамнестические свойства

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время оригинальные отечественные лекарственные препараты мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) и семакс (гептапептид метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин) широко применяют в различных областях медицины, в том числе в неврологии при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения [2 – 4]. Ранее нами было исследовано противоишемическое действие этих препаратов на разных моделях ишемии головного мозга и проведен анализ зависимости “доза – эффект” [13].

Целью настоящей работы явилось изучение в эксперименте на животных противогипоксических и антиамнестических свойств мексидола и семакса с исследованием зависимости “доза – эффект”.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Противогипоксическое и антиамнестическое действие мексидола, семакса и препаратов сравнения исследовали на белых нелинейных мышах-самцах массой 20 – 25 г по методикам, описанным в [6, 9].

При этом в качестве амнезирующих воздействий использовали электросудорожный шок (ЭСШ), скополамин, острую нормобарическую гипоксическую гипоксию с гиперкапнией и комплексное экстремальное воздействие (КЭВ) [12]. Мексидол, семакс и препараты сравнения (антигипоксикант амтизол, эмоксипин, ноотропы пирацетам и оксирацетам) и 0,9 % раствор натрия хлорида (NaCl, контроль) вводили внутривентрикулярно за 10 (семакс), 30 (амтизол) или 60 мин (все остальные вещества) до регистрации показателей. Семакс на модели амнезии, вызванной ЭСШ, вводили в период генерализованных судорог.

Для расшифровки возможного механизма действия мексидола и семакса проводили электрофизиологическое исследование на переживающих поперечных срезах гиппокампа крыс-самцов линии Вистар [7]. В пирамидном слое поля СА1 регистрировали одиночные или парные орто- и антидромные популяционные ответы, что описано нами ранее [10].

Проводили также полярографическое исследование влияния мексидола и семакса на дыхание изолированных митохондрий клеток головного мозга крыс. Митохондрии выделяли из ткани головного мозга белых нелинейных крыс-самцов массой 210 – 260 г с помощью

¹ ОАО “Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ”, Московская область, г. Старая Купавна, 142450, ул. Кирова, 23.

² Лаборатория психофармакологии (зав. — проф. Т. А. Воронина) НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

дифференциального центрифугирования по методике [15]. Определение содержания белка в изолированных митохондриях проводили по методу [14]. Потребление кислорода изолированными митохондриями регистрировали полярографически с помощью стандартного электрода Кларка в 1 мл среды инкубации (маннит — 215 мМ, сахараза — 75 мМ, $MgCl_2 \cdot 2H_2O$ — 2 мМ, KH_2PO_4 — 10 мМ, бычий сывороточный альбумин — 0,1 %, ЭГТА — 1 мМ, HEPES — 20 мМ, pH 7,4) при постоянном перемешивании. Скорость потребления кислорода (O_2) выражали в наномолях (нМ) O_2 за 1 мин в расчете на 1 мг белка митохондрий.

Числовые данные обработаны методами вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На модели острой нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией (в гермокамере) обнаружено, что мексидол в дозах 30 и 50 мг/кг существенно не изменял продолжительность жизни мышей в гермокамере, а в дозе 100 мг/кг значимо ($p < 0,05$) увеличивал этот показатель на 27 % (табл. 1). Семакс в дозах 0,025; 0,1 и 0,2 мг/кг существенно не изменял продолжительность жизни животных в гермокамере, а в дозе 0,05 мг/кг ее увеличивал на 30 % ($p < 0,02$). Эмоксипин (50 и 100 мг/кг) и амтизол (10 мг/кг) существенно не изменяли продолжительность жизни мышей в этих условиях, однако амтизол в дозе 30 мг/кг увеличивал указанный показатель на 28 % ($p < 0,05$).

На модели острой гемической гипоксии установлено, что мексидол (30, 50 и 100 мг/кг) и семакс (0,025; 0,05; 0,1 и 0,2 мг/кг) существенно не изменяли продолжительность жизни мышей (табл. 1). Препараты сравнения эмоксипин (50 и 100 мг/кг) и амтизол (10 мг/кг) значимо не изменяли указанный показатель; однако амтизол в дозе 30 мг/кг увеличивал продолжительность жизни животных в этих условиях на 26 % ($p < 0,05$).

На модели острой гистотоксической гипоксии выявлено, что мексидол (30, 50 и 100 мг/кг) и семакс (0,025; 0,05; 0,1 и 0,2 мг/кг) существенно не изменяли продолжительность жизни мышей (табл. 1). Эмоксипин (50 и 100 мг/кг) и амтизол (10 мг/кг) значимо не изменяли указанный показатель, однако амтизол в дозе 30 мг/кг увеличивал продолжительность жизни животных в этих условиях на 35 % ($p < 0,01$).

На модели острой гипобарической гипоксии обнаружено, что мексидол в дозах 50 и 75 мг/кг при однократном введении существенно не изменял продолжительность жизни мышей, а в дозе 100 мг/кг увеличивал этот показатель на 54 % ($p < 0,05$) (табл. 2). Семакс в дозах 0,025 и 0,1 мг/кг при однократном введении значимо не изменял продолжительность жизни животных в условиях острой гипобарической гипоксии, а в дозе 0,05 мг/кг увеличивал ее на 59 % ($p < 0,02$). Эмоксипин (50 и 100 мг/кг) и амтизол

Таблица 1. Влияние мексидола, семакса и препаратов сравнения (эмоксипин, амтизол) на продолжительность жизни мышей при разных видах гипоксии ($M \pm m$)

Вещество (доза, мг/кг)	Число мышей	Продолжительность жизни, мин
<i>Острая нормобарическая гипоксическая гипоксия с гиперкапнией (в гермокамере)</i>		
0,9 % раствор NaCl (контроль)	16	28,1 ± 1,0
Мексидол (30)	10	29,0 ± 1,5
Мексидол (50)	10	30,2 ± 1,7
Мексидол (100)	16	35,6 ± 3,1*
0,9 % раствор NaCl (контроль)	18	27,9 ± 0,8
Семакс (0,025)	14	28,8 ± 0,9
Семакс (0,05)	14	36,2 ± 3,2**
Семакс (0,1)	12	31,7 ± 1,8
Семакс (0,2)	14	29,9 ± 1,0
0,9 % раствор NaCl (контроль)	10	27,9 ± 1,5
Эмоксипин (50)	10	28,7 ± 1,5
Эмоксипин (100)	10	29,8 ± 1,6
0,9 % раствор NaCl (контроль)	12	29,4 ± 1,1
Амтизол (10)	12	32,3 ± 1,9
Амтизол (30)	12	37,5 ± 3,2*
<i>Острая гемическая гипоксия</i>		
0,9 % раствор NaCl (контроль)	12	20,9 ± 1,3
Мексидол (30)	10	21,4 ± 1,5
Мексидол (50)	12	21,8 ± 1,4
Мексидол (100)	12	22,2 ± 1,3
0,9 % раствор NaCl (контроль)	16	21,2 ± 1,1
Семакс (0,025)	10	19,6 ± 2,7
Семакс (0,05)	12	22,3 ± 1,8
Семакс (0,1)	12	22,1 ± 1,8
Семакс (0,2)	12	21,8 ± 1,9
Семакс (1,0)	10	20,8 ± 2,4
0,9 % раствор NaCl (контроль)	10	23,0 ± 1,9
Эмоксипин (50)	10	23,2 ± 1,9
Эмоксипин (100)	10	24,1 ± 2,0
0,9 % раствор NaCl (контроль)	14	21,7 ± 1,2
Амтизол (10)	14	22,3 ± 1,1
Амтизол (30)	14	27,3 ± 1,9*
<i>Острая гистотоксическая гипоксия</i>		
0,9 % раствор NaCl (контроль)	12	16,2 ± 0,6
Мексидол (30)	10	16,4 ± 0,8
Мексидол (50)	12	16,6 ± 0,7
Мексидол (100)	12	17,0 ± 0,7
0,9 % раствор NaCl (контроль)	16	15,9 ± 0,4
Семакс (0,025)	10	15,6 ± 0,5
Семакс (0,05)	12	16,7 ± 0,6
Семакс (0,1)	12	16,4 ± 0,7
Семакс (0,2)	12	16,3 ± 0,9
Семакс (1,0)	10	16,0 ± 1,1
0,9 % раствор NaCl (контроль)	10	17,2 ± 0,8
Эмоксипин (50)	10	17,3 ± 0,8
Эмоксипин (100)	10	17,7 ± 0,9
0,9 % раствор NaCl (контроль)	14	15,6 ± 0,5
Амтизол (10)	14	17,2 ± 0,6
Амтизол (30)	14	21,0 ± 1,2***

Примечание. Здесь и в табл. 2 различия статистически значимы по сравнению с контролем (критерий Стьюдента): * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,02$, *** — $p < 0,01$.

Таблица 2. Влияние мексидола, семакса (при однократном и курсовом введении) и препаратов сравнения эмоксипина и амтизола на продолжительность жизни и выживаемость мышей при острой гипобарической гипоксии ($M \pm m$)

Вещество (доза, мг/кг)	Число мышей	Продолжительность жизни, мин	Количество выживших мышей (%)
<i>При однократном введении</i>			
0,9 % раствор NaCl (контроль)	12	2,6 ± 0,3	0 (0)
Мексидол (50)	12	3,4 ± 0,5	0 (0)
Мексидол (75)	12	3,6 ± 0,5	0 (0)
Мексидол (100)	12	4,0 ± 0,5*	0 (0)
0,9 % раствор NaCl (контроль)	12	3,2 ± 0,4	0 (0)
Семакс (0,025)	10	3,5 ± 0,4	0 (0)
Семакс (0,05)	12	5,1 ± 0,6**	0 (0)
Семакс (0,1)	12	4,1 ± 0,5	0 (0)
0,9 % раствор NaCl (контроль)	12	2,8 ± 0,3	0 (0)
Эмоксипин (50)	12	3,3 ± 0,4	0 (0)
Эмоксипин (100)	12	3,7 ± 0,4	0 (0)
0,9 % раствор NaCl (контроль)	12	3,1 ± 0,4	0 (0)
Амтизол (10)	12	4,0 ± 0,4	0 (0)
Амтизол (30)	12	6,3 ± 0,7***	1 (8)
<i>При курсовом введении (в течение 6 сут)</i>			
0,9 % раствор NaCl (контроль)	12	3,0 ± 0,4	0 (0)
Мексидол (75 мг/кг/сут)	12	5,3 ± 0,6***	0 (0)
Семакс (0,1 мг/кг/сут)	12	5,2 ± 0,6***	0 (0)

(10 мг/кг) при однократном введении существенно не изменяли указанный показатель, однако амтизол в дозе 30 мг/кг увеличивал продолжительность жизни мышей в этих условиях на 103 % ($p < 0,01$). При курсовом введении (1 раз в сутки в течение 6 сут) мексидол (75 мг/кг/сут) и семакс (0,1 мг/кг/сут) значительно ($p < 0,01$) увеличивали продолжительность жизни животных в условиях острой гипобарической гипоксии на 77 и 73 % соответственно. Следует отметить, что мексидол, семакс (как при однократном, так и при курсовом введении) и препараты сравнения достоверно не увеличивали выживаемость животных.

Итак, в гермо- и барокамере у мышей (при однократном введении) мексидол оказывает противогипоксическое действие только в дозе 100 мг/кг, а семакс — в дозе 0,05 мг/кг. В барокамере при курсовом введении в течение 6 сут препараты дают отчетливый эффект в дозах 75 и 0,1 мг/кг в сутки соответственно, в которых они были неэффективны при однократном введении. Однако в условиях острой гемической и гистотоксической гипоксии мексидол и семакс защитного эффекта не вызывают. Препарат сравнения эмоксипин на всех моделях острой гипоксии был неэффективен. Вместе с тем другой препарат сравнения —

антигипоксикант амтизол — оказывает выраженное противогипоксическое действие на всех моделях острой гипоксии.

Установлено, что ЭСШ вызывал у большинства мышей ретроградную амнезию условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ): у 83 % животных ($p < 0,001$) через 24 ч наблюдалась амнезия (табл. 3). Мексидол в дозе 30 мг/кг и семакс в дозах 0,025; 0,05; 0,1 и 0,2 мг/кг существенно не влияли на амнезию УРПИ. Однако мексидол в дозе 50 мг/кг значимо ($p < 0,01$) ослаблял амнестический эффект в 2,3 раза, а в дозе 100 мг/кг почти полностью предупреждал развитие амнезии УРПИ. Пирацетам (800 мг/кг) также почти полностью, а другой препарат сравнения — оксирацетам (100 мг/кг) — полностью предупреждали ее развитие. Амтизол (30 мг/кг) существенно не влиял на амнестический эффект.

Обнаружено, что скополамин вызывал у большинства мышей амнезию УРПИ: у 72 % животных ($p < 0,001$) через 24 ч отмечалась амнезия (табл. 3). Мексидол (30 мг/кг) и семакс (0,025 мг/кг) существенно не влияли на амнезию УРПИ; однако мексидол в дозе 50 мг/кг значимо ($p < 0,05$) ослаблял амнестический эффект в 2,2 раза, а в дозе 100 мг/кг полностью предупреждал развитие амнезии УРПИ. Семакс (0,05 и 0,1 мг/кг) почти полностью, а препараты сравнения пирацетам (800 мг/кг) и оксирацетам (100 мг/кг) полностью предупреждали ее развитие. Амтизол (30 мг/кг) существенно не влиял на амнестический эффект.

Выявлено, что через 24 ч после 16 – 18-минутного пребывания мышей в гермокамере у большей части из них (у 64 % животных, $p < 0,001$) наблюдалась амнезия УРПИ (табл. 3). Мексидол (30 мг/кг) и семакс (0,025 и 0,2 мг/кг) не влияли существенно на амнезию УРПИ. Мексидол (50 мг/кг) и семакс (0,1 мг/кг) ослабляли амнестический эффект в 2,8 раза ($p < 0,05$). Мексидол в дозе 100 мг/кг почти полностью, а семакс в дозе 0,05 мг/кг и препарат сравнения оксирацетам в дозе 100 мг/кг полностью предупреждали развитие амнезии УРПИ. Амтизол (30 мг/кг) ослаблял амнестический эффект в 2,1 раза ($p < 0,05$).

Установлено, что КЭВ вызывало у большей части мышей амнезию УРПИ: у 62 % животных ($p < 0,01$) через 24 ч наблюдалась амнезия (табл. 3). Мексидол (30 мг/кг) и семакс (0,025 и 0,1 мг/кг) не влияли существенно на амнезию УРПИ. Мексидол в дозе 50 мг/кг ослаблял амнестический эффект в 1,9 раза. Семакс (0,2 мг/кг) почти полностью, а мексидол (100 мг/кг), семакс (0,05 мг/кг) и препараты сравнения пирацетам (800 мг/кг) и оксирацетам (100 мг/кг) полностью предупреждали развитие амнезии УРПИ. Пирацетам (200 мг/кг) и амтизол (30 мг/кг) на амнестический эффект существенно не влияли.

Итак, на разных моделях амнезии (за исключением электрошоковой) мексидол и семакс оказывают выра-

Таблица 3. Влияние мексидола, семакса и препаратов сравнения на амнезию у мышей, вызванную различными амнезирующими воздействиями

Условия опытов и вещество (доза, мг/кг)	Общее число мышей	Число мышей, обучившихся УРПИ (%)	Число мышей с амнезией УРПИ через 24 ч после амнезирующего воздействия (%)	Условия опытов и вещество (доза, мг/кг)	Общее число мышей	Число мышей, обучившихся УРПИ (%)	Число мышей с амнезией УРПИ через 24 ч после амнезирующего воздействия (%)
<i>Электросудорожный шок (ЭСШ)</i>				<i>Острая нормобарическая гипоксическая гипоксия с гиперкапнией</i>			
0,9 % раствор NaCl + псевдоЭСШ (контроль 1)	36	33 (92)	6 (18)	0,9 % раствор NaCl + ложная гипоксия (контроль 1)	37	34 (92)	6 (18)
0,9 % раствор NaCl + ЭСШ (контроль 2)	33	30 (91)	25 (83) ^{ooo}	0,9 % раствор NaCl + гипоксия (контроль 2)	43	39 (91)	25 (64) ^{ooo}
Мексидол (30) + ЭСШ	30	28 (93)	17 (61) ^{ooo}	Мексидол (30) + гипоксия	12	11 (92)	5 (45)
Мексидол (50) + ЭСШ	12	11 (92)	4 (36)**	Мексидол (50) + гипоксия	14	13 (93)	3 (23)*
Мексидол (100) + ЭСШ	21	20 (95)	4 (20)***	Мексидол (100) + гипоксия	17	16 (94)	3 (19)**
Семакс (0,025) + ЭСШ	12	11 (92)	9 (82) ^{ooo}	Семакс (0,025) + гипоксия	24	22 (92)	13 (59) ^{oo}
Семакс (0,05) + ЭСШ	11	10 (91)	8 (80) ^{ooo}	Семакс (0,05) + гипоксия	12	11 (92)	2 (18)**
Семакс (0,1) + ЭСШ	11	10 (91)	8 (80) ^{ooo}	Семакс (0,1) + гипоксия	14	13 (93)	3 (23)*
Семакс (0,2) + ЭСШ	22	20 (91)	15 (75) ^{ooo}	Семакс (0,2) + гипоксия	11	10 (91)	5 (50)
Пирацетам (800) + ЭСШ	11	10 (91)	2 (20)***	Оксирацетам (100) + гипоксия	13	12 (92)	2 (17)**
Оксирацетам (100) + ЭСШ	12	11 (92)	2 (18)***	Амтизол (10) + гипоксия	11	10 (91)	6 (60) ^o
Амтизол (30) + ЭСШ	12	11 (92)	8 (73) ^{oo}	Амтизол (30) + гипоксия	15	13 (87)	4 (31)*
<i>Скополамин</i>				<i>Комплексное экстремальное воздействие (КЭВ)</i>			
0,9 % раствор NaCl + 0,9 % раствор NaCl (контроль 1)	32	29 (91)	5 (17)	0,9 % раствор NaCl + ложное КЭВ (контроль 1)	58	53 (91)	9 (17)
0,9 % раствор NaCl + скополамин (контроль 2)	40	36 (90)	26 (72) ^{ooo}	0,9 % раствор NaCl + КЭВ (контроль 2)	60	55 (92)	34 (62) ^{ooo}
Мексидол (30) + скополамин	12	11 (92)	6 (54) ^o	Мексидол (30) + КЭВ	15	14 (93)	5 (36)
Мексидол (50) + скополамин	13	12 (92)	4 (33)*	Мексидол (50) + КЭВ	20	18 (90)	6 (33)*
Мексидол (100) + скополамин	21	19 (90)	3 (16)***	Мексидол (100) + КЭВ	20	19 (95)	3 (16)***
Семакс (0,025) + скополамин	31	28 (90)	19 (68) ^{ooo}	Семакс (0,025) + КЭВ	30	28 (93)	14 (50) ^{oo}
Семакс (0,05) + скополамин	12	11 (92)	2 (18)**	Семакс (0,05) + КЭВ	15	14 (93)	2 (14)**
Семакс (0,1) + скополамин	11	10 (91)	2 (20)**	Семакс (0,1) + КЭВ	13	12 (92)	5 (42)
Пирацетам (800) + скополамин	13	12 (92)	2 (17)**	Семакс (0,2) + КЭВ	12	11 (92)	2 (18)**
Оксирацетам (100) + скополамин	13	12 (92)	2 (17)**	Оксирацетам (100) + КЭВ	13	12 (92)	2 (17)**
Амтизол (30) + скополамин	11	10 (91)	6 (60) ^o	Пирацетам (200) + КЭВ	19	18 (95)	10 (55) ^{oo}
				Пирацетам (800) + КЭВ	20	18 (90)	3 (17)***
				Амтизол (30) + КЭВ	11	10 (91)	5 (50) ^o

Примечание. Различия статистически значимы по сравнению с контролем 1 и контролем 2 соответственно (точный метод Фишера): ^o или * — $p < 0,05$, ^{oo} или ** — $p < 0,01$, ^{ooo} или *** — $p < 0,001$.

женное антиамнестическое действие, не уступая в этом отношении ноотропам пирацетаму и оксирацетаму. При этом для мексидола показано близкое к линейной усиление эффекта с увеличением дозы, а для семакса — перевернутая колоколообразная зависимость “доза – эффект”. Полученные нами данные полностью подтверждаются литературными [1 – 3, 8].

Перфузия срезов ($n = 10$) гиппокампа крыс-самцов растворами, содержащими от 1 мкМ до 2 мМ мексидола, не изменяла существенно популяционные ответы (латентный период, амплитуда и их форма существенно не изменялись). Мексидол в концентрации 4 мМ ($n = 7$) подавлял первый ортодромный популяционный ответ на $61 \pm 4 \%$, второй — на $57 \pm 4 \%$ (рис. 1). По-

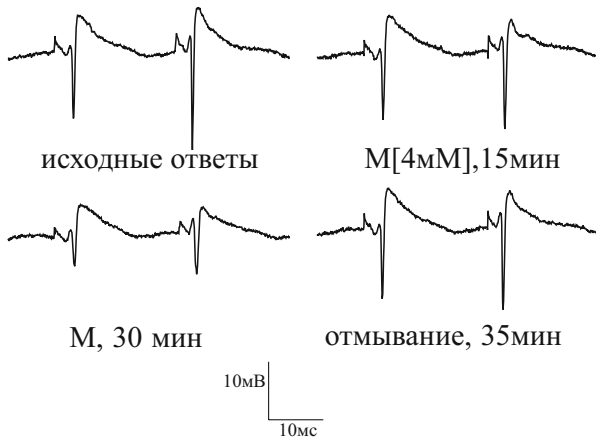


Рис. 1. Влияние мексидола (М; в концентрации 4 мМ) на парные популяционные ортодромные ответы в поле СА1 гиппокампа крыс.

сле отмывания мексидола (< до 1 ч) ортодромные популяционные ответы полностью восстанавливались (рис. 1).

Семакс в концентрациях от 0,1 до 8 мкМ не изменял существенно популяционные ответы, а в концентрациях 10, 100 и 500 мкМ значимо ($p < 0,05$) подавлял орто- (на 26 ± 2 , 22 ± 2 и 17 ± 1 % соответственно) и антидромные популяционные ответы, уступая в этом отношении мексидолу. Полученные результаты свидетельствуют о способности мексидола и семакса угнетать синаптическую передачу в системе коллатерали Шэффера — пирамидные нейроны поля СА1 гиппокампа, что совпадает с литературными данными в отношении мексидола [7]. Это может лежать в основе центрального благоприятного действия препаратов, в том числе на высшие интегративные функции мозга и в защите последних от различных экстремальных воздействий (острая гипоксия и др.).

Установлено, что исходная скорость потребления кислорода митохондриями клеток головного мозга крыс составляет в среднем $5,3 \pm 0,1$ нМ O_2 /мин·мг белка митохондрий ($n = 110$). Мексидол оказывал эффект в зависимости от концентрации. Так, например, в концентрации 1 мМ он увеличивал ее до $6,8 \pm 0,8$ нМ O_2 /мин·мг белка митохондрий ($p < 0,05$), а в концентрациях 2,5 и 5 мМ мексидол значимо увеличивал этот показатель до $11,5 \pm 1,5$ ($p < 0,01$) и $16,6 \pm 1,8$ нМ O_2 /мин·мг белка митохондрий ($p < 0,001$) соответственно (рис. 2).

Семакс в концентрациях 0,5–5 мМ и препараты сравнения амтизол и эмоксипин (5 мМ) скорость потребления кислорода достоверно не изменяли.

Ранее в сходных экспериментальных условиях были получены близкие результаты в отношении мексидола и эмоксипина при изучении действия препаратов на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях печени крыс [5, 11].

Таким образом, можно заключить, что для проявления противогипоксического и антиамнестического

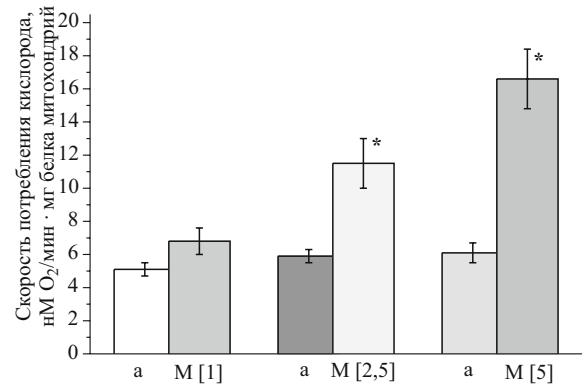


Рис. 2. Влияние мексидола (М) на скорость потребления кислорода митохондриями клеток головного мозга крыс.

Концентрации мексидола даны в скобках в мМ: а — исходная скорость потребления кислорода; * — $p < 0,01$ — значимость различий по сравнению с исходной скоростью.

действия препаратов у животных мексидол следует использовать (как при однократном, так и курсовом введении) в высоких дозах, а для семакса необходим строгий выбор эффективной дозы.

ВЫВОДЫ

1. В гермо- и барокамере у мышей мексидол (при однократном введении) оказывает противогипоксическое действие только в дозе 100 мг/кг, а семакс — в дозе 0,05 мг/кг; однако в барокамере при курсовом введении в течение 6 сут препараты дают отчетливый эффект в дозах 75 и 0,1 мг/кг в сутки соответственно, в которых они неэффективны при однократном введении. На других моделях острой гипоксии — гемической и гистотоксической — мексидол и семакс (однократное введение) неэффективны.

2. На разных моделях амнезии у мышей (за исключением электрошоковой) мексидол и семакс оказывают выраженное антиамнестическое действие, не уступая в этом отношении ноотропам пирацетаму и оксирацетаму. При этом для мексидола характерна близкая к линейной, а для семакса — перевернутая колоколообразная зависимость “доза – эффект”.

3. На переживающих срезах гиппокампа крыс мексидол и семакс угнетают орто- и антидромные популяционные ответы в поле СА1.

4. Мексидол в отличие от семакса увеличивает скорость потребления кислорода митохондриями клеток головного мозга крыс; зависимость эффекта от концентрации (в диапазоне от 1 до 5 мМ) является линейной.

ЛИТЕРАТУРА

- И. П. Ашмарин, В. Н. Незавибатько, Н. Ф. Мясоедов и др., *Ж. высш. нервн. деят.*, **47**(2), 420–430 (1997).
- И. П. Ашмарин, Л. Ю. Алфеева, Л. А. Андреева и др., Патент RU 2251429 С2. Опубликовано: 10.05.2005, Бюл. № 13 (2005).

3. Т. А. Воронина, *Отечественный препарат нового поколения мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение*, Москва (2004).
4. Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, *Ишемия головного мозга*, Медицина, Москва (2001).
5. Л. Д. Лукьянова, *Труды XV Росс. нац. конгр. "Человек и лекарство"*, Москва (2009), Т. 1, с. 84 – 105.
6. *Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств*, Л. Д. Лукьянова (ред.), Москва (1990).
7. В. Г. Мотин, В. В. Яснецов, С. М. Ковалев, И. Н. Крылова, *Бюл. exper. биол.*, 130(9), 252 – 254 (2000).
8. Н. А. Проворнова, *Автореф. дис. канд. биол. наук*, Купавна (1999).
9. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Хабриев (ред.), Москва (2005).
10. Н. А. Соловьев, Вик. В. Яснецов, *Бюл. exper. биол. Прил. 1. "Мексидол в клинике и эксперименте"*, 230 – 242 (2006).
11. Г. Н. Чернобаева, В. Е. Романов, А. М. Дудченко и др., *Итоги науки и техники. ВИНТИ. Фармакология. Химioterapeutические средства*, 27, 26 – 35 (1991).
12. Вик. В. Яснецов, Н. А. Проворнова, *Exper. и клин. фармакол.*, 66(3), 66 – 68 (2003).
13. Вик. В. Яснецов, Т. А. Воронина, *Exper. и клин. фармакол.*, 72(1), 68 – 70 (2009).
14. M. M. Bradford, *Anal. Biochem.*, 72, 248 – 254 (1976).
15. N. Brustovetsky and J. M. Dubinsky, *J. Neurosci.*, 20, 103 – 113 (2000).

Поступила 04.12.09

ANTIHYPoxic AND ANTIAMNESIC EFFECTS OF MEXIDOL AND SEMAX

Vic. V. Yasnetsov¹ and T. A. Voronina²

¹ All-Russia Center for Safety of Biologically Active Substances, ul. Kirova 23, Staraya Kupavna, Moscow oblast, 142450, Russia

² Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315, Russia

Upon single administration, mexidol and semax only in doses of 100 and 0.05 mg/kg, respectively, produced an antihypoxic effect on mice in the altitude chamber and hermetic chamber tests. Preventive course administration of mexidol and semax for 6 days gave significant antihypoxic effect on the model of acute hypobaric hypoxia in mice in doses of 75 and 0.1 mg/kg per day, respectively, in which the same preparations upon single administration were ineffective. Neither mexidol nor semax upon single administration were effective on the models of acute hemic and histotoxic hypoxia. On various models of amnesia (except that induced by the maximal electroshock) in mice, both mexidol and semax exhibited marked anti-amnesic effects comparable with that of the reference nootropic drugs piracetam and oxiracetam. Mexidol showed a linear, while semax exhibited a bell-shaped reversible dose-effect relationships. Mexidol and semax inhibited the ortho- and antidromic population response spikes of CA1 pyramidal neurons of survival hippocampal slices in rats. It was estimated that mexidol (in contrast to semax) increased oxygen consumption in rat brain mitochondria and had a linear dose-effect relationship in a concentration range of 1-5 mM. It is concluded that mexidol should be used in high doses (for both single and course administration) for obtaining antihypoxic and anti-amnesic effects, while semax requires a thoroughly controlled choice of dosage.

Key words: Hypoxia, amnesia, mexidol, semax, antihypoxic and anti-amnesic effects