

ФАРМАКОЛОГИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

ВЛИЯНИЕ ЭМОКСИПИНА И МЕКСИДОЛА НА УСТОЙЧИВОСТЬ К ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ У МЫШЕЙ

И. А. Волчегорский, И. Ю. Мирошниченко, Л. М. Рассохина, К. Е. Пряхина¹

Изучено влияние оригинальных отечественных производных 3-оксипиридина (эмоксипина и мексидола) на устойчивость мышей с аллоксановым диабетом к острому нарушению мозгового кровообращения (ОНМК). В дополнительных сериях эксперимента было изучено влияние эмоксипина и мексидола на устойчивость к острой гипоксической гипоксии и выраженность гипергликемии при аллоксановом диабете у мышей. Показано, что моделирование аллоксанового диабета на мышах вызывает снижение устойчивости животных к ОНМК на 31–71 % ($p < 0,01$) на фоне гипергликемии и увеличения чувствительности к острой гипоксической гипоксии. Установлено, что эмоксипин и мексидол, применяемые в дозах, эквивалентных терапевтическому диапазону для человека на протяжении 14 дней, вызывают повышение устойчивости к ОНМК и острой гипоксической гипоксии на 21–118 % ($p < 0,05$) у мышей с аллоксановым диабетом, а также уменьшают выраженность гипергликемии на 33–65 % ($p < 0,001$) на фоне заместительной инсулинотерапии. Эмоксипин, в отличие от мексидола, вызывает транзиторное усугубление гипергликемии при введении в течение 7 дней в минимальной дозе мышам с аллоксановым диабетом. Увеличение устойчивости к ОНМК у мышей с аллоксановым диабетом под действием эмоксипина и мексидола обусловлено антигипоксическим действием этих лекарственных средств и не зависит от их влияния на выраженность гипергликемии.

Ключевые слова: производные 3-оксипиридина; устойчивость к острой церебральной ишемии; устойчивость к острой гипоксической гипоксии.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие сахарного диабета (СД) связано с существенным нарастанием риска острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), являющихся одной из основных причин инвалидизации и смертности населения [8, 14]. Совершенствование схем вторичной профилактики ОНМК при СД на рубеже XXI века позволило сократить потребность в госпитализации больных по поводу цереброваскулярных расстройств, но не повлияло на общую смертность пациентов [14]. Это свидетельствует о необходимости дальнейшего поиска подходов к эффективному предотвращению ОНМК и минимизации их фатальных исходов у больных СД. Один из перспективных путей решения данной задачи связан с включением оригинальных отечественных производных 3-оксипиридина (эмоксипина и мексидола) в схемы комплексного лечения СД. Эмоксипин и мексидол продемонстрировали ОНМК-протекторное действие при состояниях, не связанных с СД [7]. Кроме того, эти лекарственные средства (ЛС) характеризуются высокой клинической эффективностью в лечении периферических диабетических нейропатий [3] и проявляют выраженное церебропротекторное действие при экспериментальной диабетической энцефалопатии (ДЭ) [6]. Представленная работа

посвящена сравнительному анализу влияния эмоксипина и мексидола на устойчивость к острой церебральной ишемии при аллоксановом диабете у мышей.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на 767 половозрелых беспородных мышах обоего пола массой 18–25 г. Организация работы соответствовала международным этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных [9]. СД моделировали путем подкожного введения аллоксана тригидрата (“La Chema”, Чехия) или аллоксана моногидрата (“ДИАЭМ”, Россия) в эквивалентных дозах (300 и 245 мг/кг соответственно). Мыши контрольной группы получали эквивалентное количество 0,9 % раствора NaCl.

Через 72 ч после индукции СД мышей, получивших аллоксан, равномерно распределяли на подгруппы экспериментальной терапии и контроля. Изученные ЛС вводили внутривентриально 1 раз в сутки на протяжении 14 дней. Эмоксипин и мексидол применяли в 3 дозах, экстраполированных из разовых дозировок терапевтического диапазона для человека с учётом различий в величинах относительной площади поверхности тела [2]. В обоих 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, ФГУП “Московский эндо-крин-

¹ ГБОУ ВПО “Южно-Уральский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64.

ный завод”, Россия) использовали в дозах 12,5, 25 и 50 мг/кг. Мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат, ООО “НПК “Фармасофт”, Россия) применяли в дозах 25, 50 и 100 мг/кг. Животные контрольных подгрупп получали соответствующие объемы 0,9 % раствора NaCl. Для предотвращения фатального кетоацидоза и гибели мышей, начиная с 4 дня после инъекции аллоксана, всем животным с экспериментальным СД проводили базисную инсулинотерапию. С этой целью мышам 1 раз в сутки подкожно вводили 6 ЕД/кг инсулина аспарта двухфазного (НовоМикс 30 Пенфилл, “Novo nordisk”, Дания).

Через 1, 7 и 14 дней от начала введения изучаемых ЛС оценивали изменения устойчивости мышей к острой церебральной ишемии. Для моделирования острой ишемии головного мозга (ГМ) на мышах использовали 2 подхода в отдельных сериях эксперимента. В первой серии изучали влияние исследуемых препаратов на устойчивость ростральных структур ГМ к суб-

тотальной ишемии, которую воспроизводили с помощью странгуляционной модели [12]. Используемая модель связана с преимущественной ишемизацией больших полушарий, где величина остаточного кровотока составляет менее чем 2,4 % от нормы при относительно сохранной проходимости дыхательных путей (71 % от нормы) [12]. Об антиишемической активности изучаемых ЛС судили по латентности гибели мышей в условиях странгуляции. Во второй экспериментальной серии применяли декапитационную модель тотальной ишемии ГМ с оценкой длительности агонального дыхания (гаспинга), продолжительность которого связана только с функциональным состоянием нейронов дыхательного центра и не зависит от состояния мозгового кровотока [11, 13]. Данный подход был использован для целенаправленной оценки влияния изучаемых ЛС на противоишемическую устойчивость каудальных (бульбарных) структур ствола мозга.

Таблица 1. Влияние эмоксипина на устойчивость мышей к острой церебральной ишемии и острой гипоксической гипоксии при экспериментальном сахарном диабете [Ме (LQ-UQ)]

Группа, кратность введения	n	Гликемия, ммоль/л	Модель острой церебральной ишемии				n	Модель острой гипоксической гипоксии (латентность асфиксической гибели), с	
			n	странгуляционная ишемия (длительность жизни), с	n	декапитационная ишемия (длительность гаспинга), с			
Интактный контроль	1	19	4,4 (2,3 – 5,3)	11	45,0 (40,0 – 46,0)	12	17,5 (16,0 – 18,0)	10	33,5 (28,8 – 36,3)
	7	10	6,1 (4,1 – 8,8)	10	22,5 (21,0 – 25,3)	12	18,0 (17,0 – 19,8)	12	25,0 (22,3 – 28,0)
	14	11	6,4 (5,9 – 7,0)	11	24,0 (18,0 – 27,0)	12	26,0 (23,3 – 27,0)	12	28,5 (25,3 – 30,8)
Аллоксановый диабет — контроль	1	14	12,7* (5,5 – 24,9)	11	24,0* (22,0 – 30,0)	10	5,0* (3,8 – 6,3)	10	20,5* (18,8 – 25,0)
	7	12	26,9* (16,4 – 32,0)	10	15,5* (13,8 – 17,3)	10	12,5* (10,8 – 15,0)	12	14,0* (9,8 – 17,8)
	14	11	18,6* (16,4 – 26,5)	11	16,0* (14,0 – 18,0)	10	16,5* (15,8 – 19,3)	10	16,5* (14,3 – 20,3)
1/2 ЭСТД (12,5 мг/кг)	1	15	14,3 (3,9 – 34,4)	11	34,0** (32,0 – 37,0)	11	14,0** (13,0 – 16,0)	10	27,0** (26,8 – 29,3)
	7	12	32,6** (28,7 – 38,6)	11	22,0** (19,0 – 24,0)	10	15,5** (14,0 – 18,0)	10	24,0** (20,8 – 27,5)
	14	10	17,7 (13,7 – 19,4)	11	25,0** (22,0 – 28,0)	11	21,0** (19,0 – 23,0)	10	27,5** (26,5 – 29,3)
ЭСТД (25 мг/кг)	1	15	10,7 (5,2 – 25,3)	11	34,0** (30,0 – 37,0)	11	15,0** (13,0 – 16,0)	10	30,5** (29,5 – 32,3)
	7	10	28,9 (24,3 – 34,6)	11	24,0** (21,0 – 25,0)	10	18,0** (16,8 – 19,3)	10	23,5** (20,8 – 26,0)
	14	10	12,0** (8,6 – 14,9)	11	20,0** (16,0 – 21,0)	11	20,0** (19,0 – 23,0)	11	36,0** (33,0 – 37,0)
2 ЭСТД (50 мг/кг)	1	13	20,9 (11,0 – 27,8)	11	38,0** (32,0 – 40,0)	12	15,0** (11,3 – 16,8)	10	30,5** (29,8 – 38,5)
	7	10	26,7 (22,6 – 31,9)	10	25,5** (23,8 – 27,3)	10	19,0** (17,8 – 20,3)	12	27,0** (24,3 – 28,8)
	14	10	9,8** (6,4 – 13,1)	11	23,0** (19,0 – 25,0)	10	21,5** (18,8 – 23,3)	10	29,0** (26,5 – 30,3)

Примечание:

- 1) мышам группы “интактный контроль” и “аллоксановый диабет (контроль)” вместо эмоксипина вводили эквивалентное количество 0,9 % раствора NaCl;
- 2)* $p \leq 0,05$ по сравнению с группой “интактный контроль”; ** $p \leq 0,05$ по сравнению с группой “аллоксановый диабет – контроль”;
- 3) значимость межгрупповых различий оценивали с помощью непараметрического *U*-критерия Манна – Уитни.

Учитывая известную роль гипоксии в развитии фатальных последствий ОНМК [7], в параллельной серии экспериментов оценивали влияние исследуемых ЛС на устойчивость к острой гипоксической гипоксии у мышей с аллоксановым диабетом. Об антигипоксическом действии препаратов судили по их способности увеличивать латентность гибели животных в тесте “асфиксии утопления” [2, 10]. Влияние исследованных препаратов на выраженность гипергликемии изучали в дополнительной экспериментальной серии на фоне предшествующей депривации пищи в течение 24 ч при сохранении свободного доступа к воде. Обе дополнительные серии экспериментов по своему дизайну соответствовали основным сериям, в которых изучалось антишемическое действие препаратов.

План проведенного исследования и совокупность использованных методов моделирования ОНМК и острой гипоксии были согласованы и одобрены этическим комитетом ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 10 от 24 октября 2014 года).

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ SPSS-17.0. Данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде медианы (Me) и диапазона между “нижним” (LQ, 25 процентиль) и “верхним” (UQ, 75 процентиль) квартилями. О достоверности межгрупповых различий судили по *U*-критерию Манна – Уитни. Проверка статистических гипотез выполнялась при критическом уровне значимости $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что моделирование аллоксанового диабета на мышцах вызывает снижение устойчивости животных к ОНМК на фоне гипергликемии и увеличения чувстви-

Таблица 2. Влияние мексидола на устойчивость мышей к острой церебральной ишемии и острой гипоксической гипоксии при экспериментальном сахарном диабете [Me (LQ-UQ)]

Группа, кратность введения	<i>n</i>	Гликемия, ммоль/л	Модель острой церебральной ишемии				<i>n</i>	Модель острой гипоксической гипоксии (латентность асфиксической гибели), с	
			<i>n</i>	стратуляционная ишемия (длительность жизни), с	<i>n</i>	декапитационная ишемия (длительность гаспинга), с			
Интактный контроль	1	18	8,0 (4,8 – 11,5)	11	45,0 (40,0 – 46,0)	12	17,5 (16,0 – 18,0)	10	33,5 (28,8 – 36,3)
	7	10	6,1 (4,1 – 8,8)	10	22,5 (21,0 – 25,3)	12	18,0 (17,0 – 19,8)	12	25,0 (22,3 – 28,0)
	14	11	6,4 (5,9 – 7,0)	11	24,0 (18,0 – 27,0)	12	26,0 (23,3 – 27,0)	12	28,5 (25,3 – 30,8)
Аллоксановый диабет — контроль	1	14	19,5* (10,6 – 22,6)	11	24,0* (22,0 – 30,0)	10	5,0* (3,8 – 6,3)	10	20,5* (18,8 – 25,0)
	7	12	26,9* (16,4 – 32,0)	10	15,5* (13,8 – 17,3)	10	12,5* (10,8 – 15,0)	12	14,0* (9,8 – 17,8)
	14	11	18,6* (16,4 – 26,5)	11	16,0* (14,0 – 18,0)	10	16,5* (15,8 – 19,3)	10	16,5* (14,3 – 20,3)
1/2 ЭСТД (25 мг/кг)	1	15	21,5 (17,3 – 22,4)	11	33,0** (31,0 – 37,0)	12	13,0** (12,0 – 14,8)	10	28,0** (25,0 – 30,3)
	7	10	26,1 (21,7 – 35,1)	11	24,0** (22,0 – 25,0)	10	16,5** (13,8 – 18,3)	10	21,0** (17,8 – 25,5)
	14	11	6,6** (5,7 – 15,4)	11	21,0** (19,0 – 23,0)	10	20,5** (19,8 – 22,3)	11	32,0** (30,0 – 35,0)
ЭСТД (50 мг/кг)	1	14	19,6 (11,3 – 22,0)	10	37,5** (34,8 – 42,3)	12	17,0** (16,0 – 18,8)	10	30,5** (27,3 – 32,8)
	7	11	22,7 (14,5 – 30,7)	10	30,5** (28,0 – 34,0)	11	17,0** (16,0 – 19,0)	10	20,5** (17,5 – 25,3)
	14	11	12,5** (6,4 – 15,6)	10	21,5** (18,8 – 23,3)	10	23,0** (21,0 – 25,0)	10	28,0** (24,8 – 31,8)
2 ЭСТД (100 мг/кг)	1	17	20,9 (12,7 – 23,6)	10	35,5** (31,8 – 38,3)	12	14,5** (11,5 – 17,0)	10	29,0** (25,8 – 33,5)
	7	12	24,7 (11,6 – 29,2)	11	26,0** (25,0 – 27,0)	10	20,5** (18,8 – 23,3)	11	23,0** (21,0 – 25,0)
	14	11	9,0** (6,9 – 14,6)	10	24,5** (21,8 – 28,3)	11	21,0** (19,0 – 23,0)	10	29,5** (27,5 – 32,3)

Примечание:

- 1) мышам группы “интактный контроль” и “аллоксановый диабет (контроль)” вместо мексидола вводили эквивалентное количество 0,9 % раствора NaCl;
- 2) * $p \leq 0,05$ по сравнению с группой “интактный контроль”; ** $p \leq 0,05$ по сравнению с группой “аллоксановый диабет — контроль”;
- 3) значимость межгрупповых различий оценивали с помощью непараметрического *U*-критерия Манна – Уитни.

тельности к острой гипоксической гипоксии (табл. 1, 2). Данная закономерность, прослеживавшаяся на всех сроках эксперимента, позволяет рассматривать сниженную переносимость гипоксии как важный фактор неблагоприятного протекания ОНМК при СД. Через 96 ч после введения аллоксана (до начала инсулинотерапии) у мышей группы “аллоксановый диабет — контроль” латентность гибели в тесте “асфиксии утопления” снизилась в 1,6 раза, аналогичный параметр при странгуляционной ишемии ГМ уменьшился в 1,9 раза, а длительность гаспинга сократилась в 3,5 раза по сравнению с интактным контролем (табл. 1, 2).

На более поздних сроках (через 10 и 17 дней после введения аллоксана) на фоне заместительной инсулинотерапии переносимость гипоксии уменьшилась в 1,7 – 1,8 раза, а параметры устойчивости к ОНМК — в 1,4 – 1,6 раза. Вполне возможно, что кетоацидоз, обусловленный дефицитом инсулина, вызывает чрезмерную стимуляцию инспираторных нейронов с их последующим эксайтотоксическим повреждением и сопутствующим увеличением чувствительности ГМ к гипоксии и ишемии. Правомерность данного предположения подтверждается тем, что в ранний период аллоксанового диабета (до начала инсулинотерапии) из всех критериев устойчивости к гипоксии и ишемии наиболее выражено снизилась длительность гаспинга, отражающая функциональное состояние нейронов дыхательного центра [11, 13]. Заместительная инсулинотерапия, проводимая с 4 по 17 день после инъекции аллоксана, оказалась недостаточной для коррекции гипергликемии, но заметно уменьшала дефицит устойчивости мышей к декапитационной и странгуляционной ишемии ГМ. В ранее проведенном исследовании использованный режим заместительной инсулинотерапии тоже не обеспечивал нормализации гликемии, но эффективно предотвращал гибель мышей с аллоксановым диабетом [4]. Стоит добавить, что в отсутствие инсулинотерапии использованная доза аллоксана вызывала 100 % гибель мышей на 7 сут после введения [4]. Данный факт свидетельствует о более тяжелом течении экспериментального СД у мышей в сравнении с крысами, характеризующимися увеличением устойчивости к острой гипоксии на фоне значительного более низких показателей летальности при аллоксановой интоксикации [1]. Не исключено, что тяжелые метаболические расстройства при аллоксановом диабете у мышей являются причиной быстро развивающейся симпатической денервации дыхательного центра [15]. Это вызывает увеличение чувствительности инспираторных нейронов к гиперкапнии с сопутствующим снижением устойчивости к гипоксии и церебральной ишемии. Важно заметить, что при СД без нейропатического поражения симпатических нервов чувствительность к гиперкапнии оказывается сниженной [15]. Вполне вероятно, что данная закономерность отражает компенсаторно-приспособительный процесс, направленный на минимизацию дисциркуляторных расстройств при СД. Отсутствие эффективной компенсации такого рода при аллоксановом диабете у мышей

делает их удобной моделью для воспроизведения СД-ассоциированных ОНМК в эксперименте.

Введение эмоксипина и мексидола мышам с аллоксановым диабетом вызвало увеличение устойчивости больных животных к церебральной ишемии во всем диапазоне использованных доз при всех схемах применения. Наиболее ярко данный эффект проявился на декапитационной модели тотальной ишемии ГМ в остром периоде аллоксанового диабета (до начала инсулинотерапии). Однократное введение производных 3-оксипиридина через 72 ч после инъекции аллоксана привело к увеличению продолжительности гаспинга в 2,8 – 3 раза для эмоксипина (табл. 1) и в 2,6 – 3,4 раза для мексидола (табл. 2). При 7- и 14-дневных схемах введения на фоне инсулинотерапии выраженность антиишемического эффекта производных 3-оксипиридина заметно снизилась. Это проявилось менее выраженным приростом устойчивости животных к тотальной ишемии ГМ (в 1,2 – 1,5 раза при введении эмоксипина и в 1,2 – 1,6 раза при использовании мексидола). Следует подчеркнуть, что двухнедельное применение изученных препаратов в средних дозах (ЭСТД) позволило выявить преимущество мексидола над эмоксипином по выраженности протекторного эффекта при тотальной ишемии ГМ у мышей с аллоксановым диабетом. Об этом свидетельствует увеличение длительности гаспинга у мышей группы “мексидол, ЭСТД” на 15 % относительно соответствующего параметра в группе “эмоксипин, ЭСТД” ($p = 0,025$).

Иная динамика ОНМК-протекторного эффекта 3-оксипиридиновых производных наблюдалась при странгуляционном моделировании субтотальной ишемии ГМ у мышей с аллоксановым диабетом (табл. 1, 2). В данной серии экспериментов эмоксипин и мексидол продемонстрировали наибольшую выраженность ОНМК-протекторного действия при 7-дневной схеме введения препаратов, вызвавших увеличение переносимости субтотальной ишемии ГМ в 1,4 – 1,6 раза для эмоксипина и в 1,5 – 2 раза для мексидола. Наиболее эффективной оказалась средняя доза мексидола, достоверно увеличившая переносимость странгуляционной ишемии не только в сравнении с группой “аллоксановый диабет — контроль” (на 97 %; табл. 2), но и относительно “интактного контроля” (на 36 %; $p = 0,001$). При 7-дневном режиме применения средних доз изученных препаратов мексидол существенно (на 27 %) превзошел эмоксипин по антиишемической активности ($p < 0,001$). Аналогичная ситуация наблюдалась при однократном введении производных 3-оксипиридина, которые увеличили устойчивость к субтотальной ишемии ГМ в 1,4 – 1,6 раза. При этой схеме введения мексидол, применяемый в дозе ЭСТД, вызвал на 10 % более выраженный антиишемический эффект в сравнении с эмоксипином, используемым в средней дозе ($p = 0,02$). Самая продолжительная (14-дневная) схема введения производных 3-оксипиридина мышам с аллоксановым диабетом, наоборот, выявила преимущество эмоксипина над мексидолом по выраженности ОНМК-протекторного действия.

Это проявилось при двухнедельном введении препаратов в минимальных дозировках (1/2 ЭСТД). При таком режиме применения устойчивость к субтотальной ишемии ГМ под действием эмоксипина оказалась на 19 % выше, чем при использовании мексидола ($p = 0,018$).

Изменения антигипоксической активности производных 3-оксипиридина в процессе их курсового применения у мышей с аллоксановым диабетом характеризовались значительным сходством с динамикой ОНМК-протекторного эффекта (табл. 1, 2). Однократное введение эмоксипина и мексидола вызывало сопоставимое нарастание устойчивости к острой гипоксии, проявившееся увеличением латентности асфиксической гибели в 1,3 – 1,5 раза. Ежедневное применение препаратов на протяжении недели повысило устойчивость к гипоксии в 1,5 – 1,6 раза для мексидола и в 1,7 – 1,9 раза для эмоксипина. При этом латентность асфиксической гибели мышей, получавших эмоксипин в максимальной дозе (2 ЭСТД), оказалась на 17 % выше соответствующего показателя у животных, получавших мексидол в аналогичной дозировке ($p = 0,012$). Ещё более выраженные различия такой же направленности были отмечены при 14-дневной схеме введения производных 3-оксипиридина в средних дозах (ЭСТД). В данном случае 2-недельное применение эмоксипина привело к нарастанию переносимости гипоксии не только в сравнении с группой “аллоксановый диабет — контроль” (на 118 %; табл. 1), но и в сопоставлении с аналогичным параметром группы “мексидол, ЭСТД” (на 29 %; $p = 0,001$). Стоит добавить, что в результате 2-недельного применения эмоксипина в дозе ЭСТД переносимость острой гипоксии у мышей с аллоксановым диабетом на 26 % превысила соответствующий показатель группы “интактный контроль” ($p < 0,001$). Снижение дозировок производных 3-оксипиридина до 1/2 ЭСТД при 14-дневной схеме введения привело к качественному изменению соотношения изученных ЛС по их антигипоксической активности. При таком режиме применения наиболее эффективным оказался мексидол, увеличивавший латентность асфиксической гибели в сравнении с группами “аллоксановый диабет — контроль” (на 94 %; табл. 2), “эмоксипин, 1/2 ЭСТД” (на 16 %; $p = 0,001$) и “интактный контроль” (на 12 %; $p = 0,005$).

Установленные факты иллюстрируют изменения соотношения между изученными препаратами по выраженности ОНМК-протекторного и антигипоксического эффектов в зависимости от модели ОНМК, а также доз и схем введения мышам с аллоксановым диабетом. Мексидол, применяемый в средней дозе, продемонстрировал более выраженное антиишемическое действие в сравнении с эмоксипином. Это проявилось при моделировании субтотальной ишемии ГМ на фоне 1- и 7-кратного введения препаратов, а также при воспроизведении тотальной ишемии ГМ после 2-недельного применения изученных ЛС. Лишь в одном случае ОНМК-протекторный эффект эмоксипина оказался выше, чем у мексидола (при 14-дневном

применении минимальных доз перед моделированием субтотальной ишемии ГМ). Интересно заметить, что при таком режиме применения эмоксипин уступал мексидолу по выраженности антигипоксического действия. Вместе с тем эмоксипин, используемый в максимальной дозе в течение 1 недели и в средней дозе на протяжении 2 недель, превосходил мексидол по антигипоксической активности. Полученные данные позволяют считать, что при курсовом применении в относительно высоких дозах (ЭСТД и 2 ЭСТД) эмоксипин превосходит мексидол по антигипоксической активности, хотя и уступает ему по антиишемическому эффекту в средней дозе. Качественно однотипный характер влияния изученных препаратов на устойчивость к острой гипоксии и церебральной ишемии (табл. 1, 2) иллюстрирует безусловный вклад антигипоксической активности эмоксипина и мексидола в реализацию их ОНМК-защитного действия при аллоксановом диабете. Количественные различия между эмоксипином и мексидолом по выраженности этих эффектов в зависимости от использованных доз и схем введения не позволяют рассматривать антигипоксическую активность производных 3-оксипиридина в качестве единственного механизма их ОНМК-протекторного действия. При этом следует подчеркнуть, что антигипоксическая активность эмоксипина и мексидола остается главным механизмом их ОНМК-защитного действия в связи с тем, что именно гипоксия играет центральную роль в патогенезе острой церебральной ишемии [7].

Важно подчеркнуть, что развитие антиишемического и антигипоксического действия эмоксипина и мексидола при аллоксановом диабете у мышей не зависело от влияния изученных препаратов на показатели гликемии. Как видно из приведенных данных (табл. 1, 2), только 2-недельное введение производных 3-оксипиридина приводило к уменьшению выраженности гипергликемии, в то время как антиишемический и антигипоксический эффекты наблюдались при всех схемах введения во всем диапазоне использованных доз. В частности, это касается эмоксипина, вызывавшего транзиторное усугубление диабетической гипергликемии при 7-дневном применении в минимальной дозе (табл. 1). Вводимый в аналогичном режиме мексидол не оказывал никакого влияния на выраженность гипергликемии (табл. 2), но проявлял сопоставимую с эмоксипином антигипоксическую и ОНМК-протекторную активность. При 2-недельном применении эмоксипина в минимальной дозе показатели гликемии не изменились относительно группы “аллоксановый диабет — контроль” (табл. 1), но оказались на 168 % выше соответствующего показателя в группе “мексидол, 1/2 ЭСТД” ($p = 0,006$). На этом фоне эмоксипин превосходил мексидол по ОНМК-протекторному действию на модели субтотальной ишемии ГМ.

Необходимо заметить, что сахароснижающее действие производных 3-оксипиридина при 2-недельном применении у мышей с аллоксановым диабетом (табл. 1, 2) хорошо согласуется с данными о позитив-

ном влиянии этих ЛС на чувствительность к инсулину и толерантность к нагрузке глюкозой [5]. Данное обстоятельство иллюстрирует целесообразность применения эмоксипина и мексидола в качестве ОНМК-протекторов при СД, ангиопатические осложнения которого развиваются вследствие хронической гипергликемии и являются патогенетической основной цереброваскулярных расстройств при этом заболевании [8]. Качественное превосходство мексидола над эмоксипином по способности корректировать гипергликемию у мышей с аллоксановым диабетом позволяет рассматривать мексидол как предпочтительное средство профилактики и лечения цереброваскулярных расстройств при СД.

Полученные результаты позволяют рассматривать отечественные производные 3-оксипиридина (эмоксипин и мексидол) в качестве перспективных средств вторичной профилактики острых цереброваскулярных расстройств при СД. Применение эмоксипина и мексидола при экспериментальном СД приводит к развитию ОНМК-протекторного эффекта, обусловленного антигипоксической активностью этих ЛС и не зависящего от их влияния на выраженность гипергликемии.

ВЫВОДЫ

1. Аллоксановый диабет у мышей сопровождается уменьшением на 31 – 71 % ($p < 0,01$) устойчивости к острой церебральной ишемии на фоне сниженной на 39 – 44 % ($p < 0,001$) переносимости острой гипоксической гипоксии.

2. Отечественные производные 3-оксипиридина (эмоксипин и мексидол), применяемые в дозах, эквивалентных терапевтическому диапазону для человека, вызывают повышение на 21 – 118 % ($p < 0,05$) устойчивости к острой церебральной ишемии и острой гипоксической гипоксии у мышей с аллоксановым диабетом, а также уменьшают на 33 – 65 % ($p < 0,001$) выраженность гипергликемии на фоне заместительной инсулинотерапии в течение 14 дней.

3. Эмоксипин, в отличие от мексидола, вызывает транзиторное усугубление гипергликемии при 7-дневном введении в минимальной дозе мышам с аллокса-

новым диабетом. При этом эмоксипин проявляет сопоставимую с мексидолом антиишемическую и антигипоксическую активность.

4. Увеличение устойчивости к острой церебральной ишемии у мышей с аллоксановым диабетом под действием эмоксипина и мексидола обусловлено антигипоксическим действием этих лекарственных средств и не зависит от их влияния на выраженность гипергликемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. А. Волчегорский, О. Л. Колесников, В. Э. Цейликман, *Проблемы эндокринологии*, **5**, 42 – 44 (1998).
2. 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).
3. И. А. Волчегорский, М. Г. Москвичева, Е. Н. Чашина, *Ж. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, **105**(2), 41 – 45 (2005).
4. И. А. Волчегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **72**(2), 11 – 15 (2009).
5. И. А. Волчегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко и др., *Бюл. эксперим. биол. мед.*, **150**(9), 295 – 301 (2010).
6. И. А. Волчегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко, *Ж. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, **6**, 50 – 61 (2013).
7. Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, *Ишемия головного мозга*, Медицина, Москва (2001).
8. С. В. Какорин, Э. В. Тулякова, К. В. Воронкова, А. М. Мкртумян, *Сахарный диабет*, **1**, 63 – 70 (2013).
9. Р. А. Копаладзе, *Успехи физиол. наук*, **29**(4), 74 – 92 (1998).
10. В. И. Кулинский, И. А. Ольховский, А. Н. Ковалевский, *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **101**(6), 669 – 671 (1986).
11. В. И. Кулинский, Л. А. Усов, Г. З. Суфианова и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **56**(6), 13 – 16 (1993).
12. В. И. Кулинский, Г. В. Мехельсон, Г. З. Суфианова и др., *Нейрохимия*, **13**(1), 56 – 60 (1996).
13. Н. Araki, Y. Karasawa, M. Nojiri, H. Aihara, *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **10**(6), 349 – 356 (1988).
14. D. T. Eurich, J.-M. Gamble, S. H. Simpson, et al., *Diabetes Care*, **31**(11), 2136 – 2142 (2008).
15. C. Tantucci, L. Scionti, P. Bottini, et al., *Chest*, **112**(1), 145 – 153 (1997).

Поступила 16.06.15

EFFECT OF EMOXIPINE AND MEXIDOL ON THE RESISTANCE TO ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA IN MICE WITH ALLOXAN DIABETES

I. A. Volchegorskii, I. U. Miroshnichenko, L. M. Rassokhina, and K. E. Pryakhina

Pharmacology Department, South-Ural State Medical University, ul. Volrovskogo 64, Chelyabinsk, 454092 Russia

The effect of domestic 3-oxypyridine derivatives (emoxipine and mexidol) on the resistance to acute cerebrovascular insufficiency (ACVI) has been studied in mice with alloxan diabetes (AD). In additional experimental series, the effect of emoxipine and mexidol on resistance to acute hypoxic hypoxia and severity of hyperglycemia in diabetic mice has been investigated. It is established that AD modeling in mice decreases their resistance to ACVI by 31 – 71% ($p < 0.001$) on the background of hyperglycemia and increases the vulnerability to acute hypoxic hypoxia. Emoxipine and mexidol administered in doses equivalent to therapeutic range in humans caused increased resistance to ACVI and acute hypoxic hypoxia in mice with AD by 21 – 118% ($p < 0.05$). These drugs also decreased severity of diabetic hyperglycemia manifestations by 33 – 65% ($p < 0.001$). Emoxipine, unlike mexidol, caused a transient worsening of hyperglycemia after 7-day administration at a minimal dose in mice with AD. Increased resistance to ACVI in mice with AD after administration of emoxipine and mexidol is caused by the antihypoxic effect of these drugs and does not depend on their effect on the severity of hyperglycemia.

Keywords: 3-oxypyridine derivatives; resistance to acute cerebrovascular insufficiency; resistance to acute hypoxic hypoxia.