

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 3-ГИДРОКСИПИРИДИНА

В. В. Яснецов¹, Е. Г. Цублова², Вик. В. Яснецов¹, С. Я. Скачилова²,
С. К. Карсанова¹, Ю. В. Иванов¹

В экспериментах на крысах показано, что новое производное 3-гидроксипиридина (3-ГП) 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат (3-ГПА) в небольших дозах (1 и 5 мг/кг) повышает физическую работоспособность животных по тестам бега в третбане и плавания в бассейне, превосходя или не уступая по выраженности действия препаратам сравнения актопротекторам метапроту и ладастену, применяемым в значительно больших дозах. При этом ингибитор глюконеогенеза триптофан в значительной степени – на $(74 \pm 5) \%$ ($p < 0,01$) предотвращал стимулирующее влияние 3-ГПА на физическую работоспособность крыс по тесту бега в третбане. На разных моделях амнезии у мышей 3-ГПА в более высокой дозе (30 мг/кг) оказывал выраженное антиамнестическое действие, превосходя в этом отношении препараты сравнения мексидол (другое производное 3-ГП) в дозе 30 мг/кг и ноотроп пирацетам в дозе 200 мг/кг и не уступая им в дозах 50 и 800 мг/кг соответственно. На модели ишемического инсульта у крыс 3-ГПА (30 мг/кг/сут) оказывал отчетливое нейропротекторное действие, превосходя мексидол (50 мг/кг/сут), в отношении уменьшения выраженности неврологического дефицита.

Ключевые слова: новое производное 3-гидроксипиридина; физическая работоспособность; антиамнестические и нейропротекторные свойства; крысы; мыши.

ВВЕДЕНИЕ

В результате многолетних исследований было создано несколько оригинальных отечественных лекарственных веществ (ЛВ), принадлежащих к классу 3-гидроксипиридина (3-ГП). Первым ЛВ явился метилэтилпиридинол (2-этил-6-метил-3-ГП гидрохлорид), действующее начало лекарственного препарата эмоксипин, обладающий мембранопротекторными, антиоксидантными, противогипоксическими, ангиопротекторными, антиагрегантными, ретинопротекторными и другими свойствами [6]. Эмоксипин сегодня, помимо офтальмологии, применяют в клинике внутренних болезней, неврологии, нейрохирургии, используют в комплексной фармакологической защите почки от ишемического и операционного стресса, а также и в других областях медицины.

Вторым ЛВ стал этилметилгидроксипиридина сукцинат (2-этил-6-метил-3-ГП сукцинат) – действующее начало лекарственных препаратов мексидол, мексикор, нейрокс и др. Он имеет мембранопротекторный и антиоксидантный механизм действия, обладает опре-

деленным спектром фармакологических свойств. В частности, он оказывает ноотропное, нейро-, кардио-, эндотелио- и гепатопротекторное, анксиолитическое, противогипоксическое, антистрессорное, антиалкогольное, противопаркинсоническое, противосудорожное, обезболивающее, миелопротекторное, нефропротекторное и вегетотропное действие, улучшает мозговое кровообращение, уменьшает агрегацию тромбоцитов, снижает уровень гликемии и общее содержание холестерина, обладает антиатеросклеротическим эффектом, устраняет дефицит функций мозга при старении, а также способен усиливать действие известных препаратов и др. [3, 4, 6, 12]. В настоящее время лекарственные препараты, созданные на основе этого ЛВ, широко и успешно применяют в различных областях медицины: неврологии, клинике внутренних болезней, психиатрии, наркологии, хирургии, стоматологии и др.

Созданный недавно лекарственный препарат этоксидол (этилметилгидроксипиридина малат; 2-этил-6-метил-3-ГП малат) оказывает также мембранопротекторное и антиоксидантное действие и имеет аналогичную мексидолу область применения [1].

Вместе с тем ни один из упомянутых препаратов 3-ГП не рекомендуется использовать с целью повышения физической работоспособности человека.

Задачей настоящей работы явилось исследование влияния нового производного 3-ГП 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагината (3-ГПА),

¹ ФГБУН Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, Россия, 123007, Москва, Хорошевское шоссе, 76А.

² АО “Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ”, Россия, 142450, Московская область, Ногинский район, Старая Купавна, ул. Кирова, 23.

имеющего мембранопротекторную и антиоксидантную активность, на физическую работоспособность животных, а также его некоторых других фармакологических свойств.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 685 белых нелинейных мышцах-самцах массой 20 – 25 г и 289 белых нелинейных крысах-самцах массой 200 – 260 г (питомник “Столбовая” РАМН, Московская область). Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики и приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н “Об утверждении Правил лабораторной практики”. Исследования выполнены с соблюдением национальных и международных требований по содержанию и гуманному обращению с животными.

Оценку влияния 3-ГПА и препаратов сравнения на физическую работоспособность, а также их антиамнестических и нейропротекторных свойств проводили в соответствии с “Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств” [8].

Физическую работоспособность крыс по тестам бега в третбане и плавания в бассейне оценивали по методикам, описанным в [9]. 3-ГПА (АО “ВНЦ БАВ”, РФ) и препараты сравнения актопротектор метапрот (этилтиобензимидазол, прежнее название – бемитил; субстанция – порошок действующего вещества, ООО “АнвиЛаб”, РФ) и актопротектор с психо- и иммуностимулирующим действием ладастен (адамантил-бромфениламин, прежнее название – бромантан; субстанция – порошок действующего вещества, ЗАО “ФФ “Лекко”, РФ) вводили однократно внутривентриально за 60 мин до опыта. Животным контрольных групп вво-

дили внутривентриально 0,9 % раствор натрия хлорида в том же объеме.

Антиамнестическое действие веществ у мышей исследовали, используя условный рефлекс пассивного избегания (УРПИ) электрокожного раздражения [5]. В качестве амнезирующих воздействий использовали электросудорожный шок (ЭСШ); параметры электрического тока: 50 Гц, 50 мА, 0,3 с; введение скополамина (1 мг/кг внутривентриально), острую нормобарическую гипоксическую гипоксию с гиперкапнией (16 – 18-минутное пребывание мышей в гермокамере), комплексное экстремальное воздействие (КЭВ) [11]. 3-ГПА, препараты сравнения (пираретам, ОАО “Биосинтез”, РФ и производное 3-ГПА мексидол, субстанция – порошок действующего вещества, – этилметилгидроксипиридина сукцинат; ЗАО “Фармасофт”, РФ) и 0,9 % раствор NaCl (контроль) вводили однократно внутривентриально за 60 мин до обучения мышей.

Ишемию головного мозга (модель ишемического инсульта) у крыс воспроизводили как описано нами ранее [10] с учетом рекомендаций [7]. У ложнооперированных животных ($n = 10$) операция была ограничена этапом доступа к общим сонным артериям; у них неврологический дефицит (НД) отсутствовал. В контрольной группе ($n = 49$) крысы получали только 0,9 % раствор NaCl. В подопытных группах ($n = 25$ и $n = 27$, соответственно) животным вводили внутривентриально 3-ГПА и мексидол (широко используемый сегодня в неврологии при ишемическом инсульте [3]) в 0,9 % растворе NaCl 1 раз в сутки в течение 7 сут; в первые сутки – через 1 ч после операции.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием программы BioStat 2009 Professional. Для выборок вычисляли среднее арифметическое (M) и среднюю квадратическую ошибку (m), данные представлены в виде ($M \pm m$). Для оценки значимости различий 2 выборок применяли параметрический (t -критерий Стьюдента) и непараметрический (точный метод Фишера) критерии (различия считали значимыми при $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что 3-ГПА в дозах 1 и 5 мг/кг значительно повышал продолжительность бега крыс в третбане на 48 % ($p < 0,01$) и 119 % ($p < 0,001$), соответственно (табл. 1). Препарат сравнения метапрот в дозе 5 мг/кг существенного влияния на физическую работоспособность животных не оказывал, а в дозах 25 и 50 мг/кг значительно повышал продолжительность бега на 27 % ($p < 0,05$) и 52 % ($p < 0,01$), соответственно. Другой препарат сравнения – ладастен – в дозах 5 и 25 мг/кг значительно увеличивал этот показатель на 41 % ($p < 0,01$) и 79 % ($p < 0,001$) соответственно, а в дозе 50 мг/кг существенно его не изменял.

Таблица 1. Влияние 3-ГПА и препаратов сравнения на продолжительность бега крыс в третбане и плавания в бассейне ($M \pm m$)

Вещество ($n = 10$)	Доза, мг/кг	Продолжительность бега по отношению к контролю, %	Продолжительность плавания по отношению к контролю, %
3-ГПА	1	148 ± 7** ⁺	124 ± 4*
3-ГПА	5	219 ± 12*** ^(§)	163 ± 7*** ^(§)
Метапрот	5	106 ± 3	101 ± 2
Метапрот	25	127 ± 5*	118 ± 6
Метапрот	50	152 ± 6**	138 ± 5**
Ладастен	5	141 ± 5**	121 ± 3*
Ладастен	25	179 ± 10***	140 ± 6**
Ладастен	50	117 ± 5	112 ± 4

Примечание. Значимость различий по сравнению с контролем: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ⁺ $p < 0,05$ – значимость различий 3-ГПА (1 мг/кг) с метапротом (25 мг/кг); ^(§) и [§] – $p < 0,05$ или ^(§) и ^{§§} – $p < 0,01$ – значимость различий 3-ГПА (5 мг/кг) с метапротом (50 мг/кг) и ладастеном (25 мг/кг) соответственно (критерий Стьюдента).

По выраженности действия 3-ГПА в дозе 1 мг/кг значимо ($p < 0,05$) превосходил метапрот в дозе 25 мг/кг в 1,2 раза, а также не уступал ему в дозе 50 мг/кг и ладастену в дозе 5 мг/кг. 3-ГПА (5 мг/кг) значимо превосходил метапрот (50 мг/кг) в 1,4 раза ($p < 0,01$) и ладастен (25 мг/кг) в 1,2 раза ($p < 0,05$).

Было выявлено, что ингибитор глюконеогенеза триптофан (в дозе 50 мг/кг внутривенно, в которой он самостоятельно существенно не изменял продолжительность бега у животных, $n = 8$) в значительной степени (на $(74 \pm 5)\%$, $p < 0,01$, $n = 10$) предотвращал стимулирующее влияние 3-ГПА (5 мг/кг) на физическую работоспособность крыс по тесту бега в третбане. Следовательно, активация глюконеогенеза – один из важных компонентов механизма стимулирующего

действия указанного нового соединения. Это хорошо согласуется с данными литературы; ранее было показано, что триптофан (50 мг/кг) не влияет на продолжительность бега и углеводный обмен у крыс, а способен значительно уменьшать эффект метапрота [2].

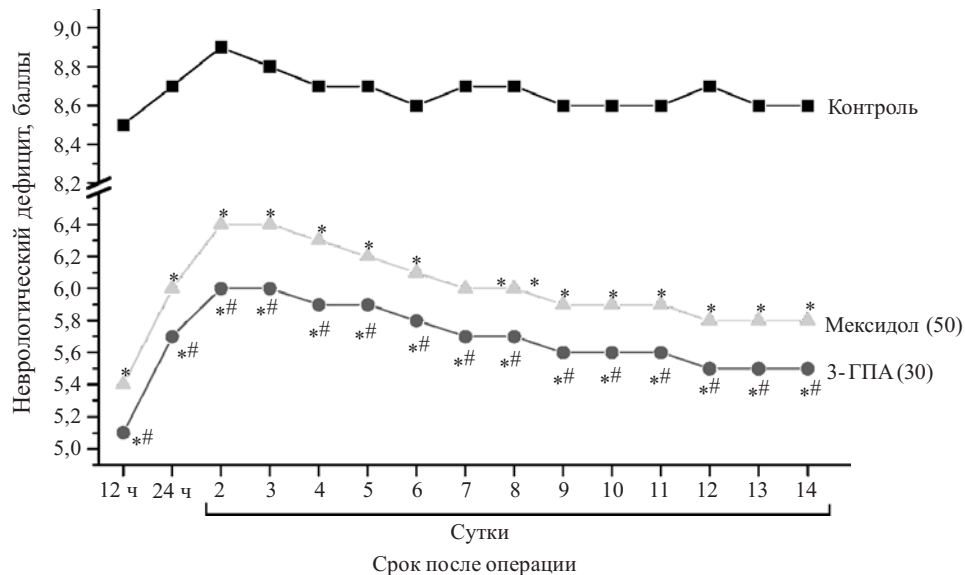
Таким образом, 3-ГПА в дозах 1 и 5 мг/кг способен повышать физическую работоспособность крыс по тесту бега в третбане, превосходя по выраженности действия препараты сравнения метапрот и ладастен, применяемые в значительно больших дозах. При этом активация глюконеогенеза является одним из важных компонентов механизма его стимулирующего действия.

Было обнаружено, что 3-ГПА в дозах 1 и 5 мг/кг значимо повышал продолжительность плавания крыс

Таблица 2. Влияние 3-ГПА и препаратов сравнения (мексидола и пирацетама) 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, %
Электросудорожный шок (ЭСШ)			
0,9 % раствор NaCl + псевдоЭСШ (контроль 1)	36	33 (92)	6 (18)
0,9 % раствор NaCl + ЭСШ (контроль 2)	33	30 (91)	25 (83) ^{ooo}
3-ГПА (30) + ЭСШ	16	15 (94)	3 (20) ^{***§§}
Мексидол (30) + ЭСШ	30	28 (93)	17 (61) ^{ooo}
Мексидол (50) + ЭСШ	12	11 (92)	4 (36) ^{**}
Пирацетам (200) + ЭСШ	22	20 (91)	13 (65) ^o
Пирацетам (800) + ЭСШ	11	10 (91)	2 (20) ^{***}
Скополамин			
0,9 % раствор NaCl + 0,9 % раствор NaCl (контроль 1)	32	29 (91)	5 (17)
0,9 % раствор NaCl + скополамин (контроль 2)	40	36 (90)	26 (72) ^{ooo}
3-ГПА (30) + скополамин	17	16 (94)	3 (19) ^{***§§}
Мексидол (30) + скополамин	12	11 (92)	6 (54) ^o
Мексидол (50) + скополамин	13	12 (92)	4 (33) [*]
Пирацетам (200) + скополамин	28	26 (93)	16 (62) ^o
Пирацетам (800) + скополамин	13	12 (92)	2 (17) ^{**}
Острая нормобарическая гипоксическая гипоксия с гиперкапнией			
0,9 % раствор NaCl + ложная гипоксия (контроль 1)	37	34 (92)	6 (18)
0,9 % раствор NaCl + гипоксия (контроль 2)	43	39 (91)	25 (64) ^{ooo}
3-ГПА (30) + гипоксия	16	15 (94)	3 (20) ^{***§}
Мексидол (30) + гипоксия	12	11 (92)	5 (45)
Мексидол (50) + гипоксия	14	13 (93)	3 (23) [*]
Пирацетам (200) + гипоксия	21	19 (90)	11 (58) ^o
Пирацетам (800) + гипоксия	11	10 (91)	2 (20) ^{***}
Комплексное экстремальное воздействие (КЭВ)			
0,9 % раствор NaCl + ложное КЭВ (контроль 1)	58	53 (91)	9 (17)
0,9 % раствор NaCl + КЭВ (контроль 2)	60	55 (92)	34 (62) ^{ooo}
3-ГПА (30) + КЭВ	24	22 (92)	4 (18) ^{***§}
Мексидол (30) + КЭВ	15	14 (93)	8 (57) ^{oo}
Мексидол (50) + КЭВ	20	18 (90)	6 (33) [*]
Пирацетам (200) + КЭВ	19	18 (95)	10 (55) ^{oo}
Пирацетам (800) + КЭВ	20	18 (90)	3 (17) ^{***}

Примечание. Различия статистически значимы по сравнению с контролем 1 и 2 соответственно: ^o или * $p < 0,05$, ^{oo} или ** $p < 0,01$, ^{ooo} или *** $p < 0,001$; [§] $p < 0,05$ или ^{§§} $p < 0,01$ – значимость различий 3-ГПА с мексидолом (30 мг/кг) и пирацетамом (200 мг/кг) соответственно (точный метод Фишера).



Изменение неврологического дефицита в баллах ($M \pm m$) у крыс после двухсторонней перевязки общих сонных артерий под влиянием 3-ГПА и препарата сравнения мексидола. Дозы веществ даны в скобках в мг/кг/сут.

* $p < 0,05$ – значимость различий по сравнению с контролем; # $p < 0,05$ – значимость различий 3-ГПА по сравнению с мексидолом (критерий Стьюдента). Во всех случаях $n = 0,1$.

в бассейне на 24 % ($p < 0,05$) и 63 % ($p < 0,001$). Метапрот в дозах 5 и 25 мг/кг существенно не влиял на физическую работоспособность животных, а в дозе 50 мг/кг повышал продолжительность плавания на 38 % ($p < 0,01$). Ладастен в дозах 5 и 25 мг/кг увеличивал этот показатель на 21 % ($p < 0,05$) и 40 % ($p < 0,01$) соответственно, а в дозе 50 мг/кг существенно на него не влиял.

По выраженности действия 3-ГПА в дозе 1 мг/кг не уступал ладастену в дозе 5 мг/кг, а в дозе 5 мг/кг значимо ($p < 0,05$) превосходил метапрот (50 мг/кг) и ладастен (25 мг/кг) в 1,2 раза.

Таким образом, 3-ГПА в дозах 1 и 5 мг/кг способен повышать физическую работоспособность крыс по тесту плавания в бассейне, превосходя или не уступая по выраженности действия препаратам сравнения метапроту и ладастену, применяемым в значительно больших дозах.

Установлено, что ЭСШ через 24 ч вызывал у большинства мышей (83 %, $p < 0,001$) ретроградную амнезию УРПИ (табл. 2). 3-ГПА в более высокой дозе, чем в опытах с определением физической работоспособности, – 30 мг/кг – почти полностью предупреждал ее развитие. Препарат сравнения мексидол в дозе 30 мг/кг существенно не влиял на амнезию УРПИ, а в дозе 50 мг/кг значимо ($p < 0,01$) ослаблял амнестический эффект в 2,3 раза. Другой препарат сравнения – пирацетам – в дозе 200 мг/кг существенно не влиял на выраженность амнезии, а в дозе 800 мг/кг практически полностью предупреждал ее развитие.

По выраженности действия 3-ГПА в дозе 30 мг/кг значимо превосходил мексидол в аналогичной дозе и

пирацетам в дозе 200 мг/кг в 3,1 ($p < 0,05$) и 3,3 раза ($p < 0,01$), соответственно, а также не уступал мексидолу в дозе 50 мг/кг и пирацетаму в дозе 800 мг/кг.

Выявлено, что скополамин через 24 ч вызывал у большинства мышей (72 %, $p < 0,001$) ретроградную амнезию УРПИ (табл. 2). 3-ГПА в дозе 30 мг/кг почти полностью предупреждал ее развитие. Мексидол в дозе 30 мг/кг существенно не влиял на амнезию УРПИ, а в дозе 50 мг/кг значимо ($p < 0,05$) ослаблял амнестический эффект в 2,2 раза. Пирацетам в дозе 200 мг/кг существенно не влиял на выраженность амнезии, а в дозе 800 мг/кг полностью предупреждал ее развитие.

По выраженности действия 3-ГПА в дозе 30 мг/кг значимо ($p < 0,01$) превосходил пирацетам в дозе 200 мг/кг в 3,3 раза, а также не уступал мексидолу в дозе 50 мг/кг и пирацетаму в дозе 800 мг/кг.

Обнаружено, что 16 – 18-минутное пребывание мышей в гермокамере через 24 ч вызывало у большей части животных (64 %, $p < 0,001$) ретроградную амнезию УРПИ (табл. 2). 3-ГПА в дозе 30 мг/кг почти полностью предупреждал ее развитие. Мексидол в дозе 30 мг/кг существенно не влиял на амнезию УРПИ, а в дозе 50 мг/кг значимо ($p < 0,05$) ослаблял амнестический эффект в 2,8 раза. Пирацетам в дозе 200 мг/кг существенно не влиял на выраженность амнезии, а в дозе 800 мг/кг практически полностью предупреждал ее развитие.

По выраженности действия 3-ГПА в дозе 30 мг/кг значимо ($p < 0,05$) превосходил пирацетам в дозе 200 мг/кг в 2,9 раза, а также не уступал мексидолу в дозе 50 мг/кг и пирацетаму в дозе 800 мг/кг.

Показано, что КЭВ через 24 ч вызывало у большей части мышей (62 %, $p < 0,001$) ретроградную амнезию УРПИ (табл. 2). 3-ГПА в дозе 30 мг/кг почти полностью предупреждал ее развитие. Мексидол в дозе 30 мг/кг существенно не влиял на амнезию УРПИ, а в дозе 50 мг/кг значимо ($p < 0,05$) ослаблял амнестический эффект в 1,9 раза. Пирацетам в дозе 200 мг/кг существенно не влиял на выраженность амнезии, а в дозе 800 мг/кг полностью предупреждал ее развитие.

По выраженности действия 3-ГПА в дозе 30 мг/кг значимо ($p < 0,05$) превосходил мексидол в аналогичной дозе и пирацетам в дозе 200 мг/кг в 3,2 и 3,1 раза, соответственно, а также не уступал мексидолу в дозе 50 мг/кг и пирацетаму в дозе 800 мг/кг.

Итак, на разных моделях амнезии у мышей 3-ГПА в дозе 30 мг/кг оказывает выраженное антиамнестическое действие, превосходя или не уступая в этом отношении мексидолу и пирацетаму.

Результаты исследования нейропротекторного действия 3-ГПА и препарата сравнения мексидола на модели ишемического инсульта у крыс представлены на рисунке. Из него видно, что у животных контрольной группы НД был наиболее выражен – ($8,9 \pm 0,1$) балла через 2 сут после двусторонней перевязки общих сонных артерий; при этом в контроле наблюдалась гибель 31 % (15 крыс из 49) животных.

Установлено, что 3-ГПА в дозе 30 мг/кг/сут значимо ($p < 0,01$) уменьшал летальность крыс до 8 % (погибли 2 крысы из 25). Кроме того, новое соединение достоверно ($p < 0,05$) уменьшало и выраженность НД в 1,5 – 1,7 раза (рисунок).

Мексидол в дозе 50 мг/кг/сут также оказывал нейропротекторное действие – уменьшал летальность до 11 % (погибли 3 крысы из 27; $p < 0,05$). Сходные достоверные изменения происходили под влиянием мексидола и с НД (ослабление в 1,4 – 1,6 раза, $p < 0,05$) (рисунок).

При этом в отношении летальности 3-ГПА достоверно не превосходил мексидол. Однако по выраженности действия в отношении уменьшения НД 3-ГПА значимо ($p < 0,05$) его превосходил в 1,1 раза (рисунок).

Итак, 3-ГПА оказывает отчетливое нейропротекторное действие на модели ишемического инсульта у крыс, превосходя мексидол в отношении уменьшения НД.

Таким образом, можно заключить, что новое производное 3-гидроксипиридина 3-ГПА в небольших дозах (1 и 5 мг/кг) повышает физическую работоспособность крыс по тестам бега в третбане и плавания в бассейне. Вместе с тем соединение в более высокой дозе (30 мг/кг) обладает выраженными антиамнестическими свойствами у мышей и отчетливой нейропротекторной активностью у крыс.

ВЫВОДЫ

1. Новое производное 3-гидроксипиридина 3-ГПА в небольших дозах (1 и 5 мг/кг) повышает физическую работоспособность крыс по тестам бега в третбане и плавания в бассейне, превосходя или не уступая по выраженности действия препаратам сравнения метапроту и ладастену, применяемым в значительно больших дозах. При этом ингибитор глюконеогенеза триптофан в значительной степени на (74 ± 5) % предотвращает стимулирующее влияние 3-ГПА на физическую работоспособность крыс по тесту бега в третбане.

2. На разных моделях амнезии у мышей 3-ГПА в более высокой дозе (30 мг/кг) оказывает выраженное антиамнестическое действие, превосходя в этом отношении препараты сравнения мексидол в дозе 30 мг/кг и пирацетам в дозе 200 мг/кг и не уступая им в дозах 50 и 800 мг/кг, соответственно.

3. На модели ишемического инсульта у крыс 3-ГПА (30 мг/кг/сут) оказывает отчетливое нейропротекторное действие, превосходя мексидол (50 мг/кг/сут) в отношении уменьшения выраженности НД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Д. С. Блинов, Л. Н. Сернов, В. П. Балашов и др., *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **152**(11), 514 – 517 (2011).
2. Ю. Г. Бобков, В. М. Виноградов, В. Ф. Катков и др., *Фармакологическая коррекция утомления*, Медицина, Москва (1984).
3. Т. А. Воронина, *Ж. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова*, **12**, 86 – 90 (2012).
4. Т. А. Воронина, *Мед. альманах*, **1**, 145 – 146 (2013).
5. Т. А. Воронина, Р. У. Островская, Т. Л. Гарибова, *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Часть первая, Гриф и К, Москва (2012), сс. 276 – 296.
6. К. М. Дюмаев, Т. А. Воронина, Л. Д. Смирнов, *Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС*, Изд. Института биомедицинской химии РАН, Москва (1995).
7. Р. С. Мирзоян, М. Б. Плотников, Т. С. Ганьшина и др., *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Часть первая, Гриф и К, Москва (2012), сс. 478 – 485.
8. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Часть первая, Гриф и К, Москва (2012).
9. С. В. Чепур, А. Э. Никитин, В. Н. Быков и др., *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Часть первая, Гриф и К, Москва (2012), сс. 788 – 797.
10. В. В. Яснецов, А. А. Озеров, В. Г. Мотин и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **77**(10), 15 – 18 (2014).
11. Вик. В. Яснецов, Н. А. Проворнова, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **66**(3), 66 – 68 (2003).
12. Вик. В. Яснецов, Е. П. Просвирина, В. Г. Мотин и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **76**(4), 11 – 14 (2013).

STUDYING SOME PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF NEW 3-HYDROXYPYRIDINE DERIVATIVE

V. V. Yasnetsov¹, E. G. Tsublova², Vic. V. Yasnetsov¹, S. Ya. Skachilova², S. K. Karsanova¹, and Yu. V. Ivanov¹

¹ State Scientific Center of Russian Federation – Institute of Medical Biological Problems, Russian Academy of Sciences, Khoroshevskoe shosse 76a, Moscow, 123007, Russia

² All-Russia Center for Safety of Biologically Active Substances, ul. Kirova 23, Staraya Kupavna, Moscow oblast, 142450 Russia

It was established that a new 3-hydroxypyridine (3-HP) derivative, 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine L-aspartate (3-HPA), in small doses (1 and 5 mg/kg) increased physical performance in treadmill and swimming tests on rats. The new substance showed greater or equal effects compared to the reference actoprotector drugs metaprot and ladasten in much higher doses. The gluconeogenesis inhibitor tryptophan significantly ($74 \pm 5\%$, $p < 0.01$) prevented this stimulatory effect of 3-HPA in the treadmill test on rats. 3-HPA at a higher dose (30 mg/kg) had marked anti-amnesic effect on various models of amnesia in mice. It was more effective than reference drugs mexidol (another 3-HP derivative) in a dose of 30 mg/kg and nootropic drug piracetam in a dose of 200 mg/kg, but had equal effect with these drugs in doses of 50 and 800 mg/kg, respectively. 3-HPA (30 mg/kg per day) had neuroprotective effect in rats with brain ischemia and decreased the neurologic deficiency more effectively than mexidol (50 mg/kg per day).

Keywords: new 3-hydroxypyridine derivative; physical performance; anti-amnesic effect; neuroprotective effect; rats, mice.