

ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ АЛЛОКСАНОВОГО ДИАБЕТА У КРЫС

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

Изучено влияние оригинальных отечественных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипин, реамберин и мексидол) на изменения клеточного состава кортикальных и диэнцефальных структур головного мозга крыс в сопоставлении с выраженностью расстройств поведения, условнорефлекторного обучения и метаболизма в остром периоде аллоксанового диабета. Эффект производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты был сопоставлен с результатами применения α -липоевой кислоты. Установлено, что однократное введение оптимальных доз эмоксипина, реамберина и мексидола препятствует накоплению липофусцина в нейронах поля СА1 гиппокампа и/или способствует увеличению содержания терминально дифференцированных клеток нейроэктодермального происхождения (олигодендроцитов, пирамидных и корзинчатых нейронов) в данной зоне палео-кортекса. Это сопровождается коррекцией нарушенной способности больных животных к условнорефлекторному обучению. Церебропротекторное и ноотропное действия эмоксипина и реамберина связаны с увеличением мотивации к исследованию незнакомого пространства в “открытом поле” и не зависят от их влияния на расстройства углеводного и липидного обмена. Нейропротекторный и ноотропный эффекты мексидола, наоборот, связаны с дополнительным снижением активности больных крыс в “открытом поле” и уменьшением уровня циркулирующих продуктов липидной перекисидации. Производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты существенно превосходят α -липоевую кислоту по выраженности нейропротекторного эффекта, но значительно уступают ей по гипополипидемическому действию в остром периоде аллоксанового диабета.

Ключевые слова: аллоксановый диабет, производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты, церебропротекторный эффект

ВВЕДЕНИЕ

Диабетические нейропатии относятся к числу наиболее распространенных осложнений сахарного диабета (СД) и вносят существенный вклад в развитие неблагоприятного исхода этого заболевания [1]. Прежде всего это касается периферических нейропатий, обуславливающих формирование синдрома диабетической стопы [1] и жизнеугрожающих расстройств автономной регуляции сердечно-сосудистой системы [15]. Проблема центральных нейропатий при СД считается клинически менее значимой. Это касается главным образом диабетической энцефалопатии (ДЭ), начальные стадии которой проявляются легким или умеренным когнитивным дефицитом и субклиническими аффективными расстройствами [6]. Вместе с тем прогрессирование ДЭ связано с нарастающим снижением качества жизни и высоким риском развития деменции [6]. Интегративный анализ современных исследований по проблеме ДЭ свидетельствует о недостаточной изученности её многофакторного патогенеза и отсутствии общепринятых стандартов профилактики и лечения данного синдрома [13]. В связи с этим за-

служивает внимания перспектива применения оригинальных отечественных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипин, реамберин и мексидол) с целью предотвращения и лечения диабетических поражений головного мозга. Данные лекарственные средства (ЛС) существенно уменьшают симптоматику дистальной симметричной полинейропатии, когнитивный дефицит и аффективные нарушения у больных СД [5, 7]. Тимоаналептический и ноотропный эффекты производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты подтверждены в экспериментах на модели аллоксанового диабета [8].

Работа посвящена оценке влияния эмоксипина, реамберина и мексидола на изменения клеточного состава кортикальных и диэнцефальных структур головного мозга крыс в сопоставлении с выраженностью расстройств поведения, условнорефлекторного обучения и метаболизма в остром периоде аллоксанового диабета. Эффект производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты сопоставлен с результатами применения α -липоевой кислоты (α -ЛК), которая считается эталонным средством лечения диабетических нейропатий [1].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на 198 половозрелых беспородных крысах обоего пола, массой 140 – 160 г. Органи-

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

зация работы соответствовала международным этическим стандартам, регламентирующим эксперименты на животных. СД моделировали посредством внутрибрюшинного введения аллоксана тригидрата (“La Chema”, Чехия) или аллоксана моногидрата (“ДИАЭМ”, 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. Изученные ЛС вводили внутрибрюшинно однократно. Каждое ЛС применяли в трех дозах, экстраполированных из разовых дозировок терапевтического диапазона для человека с учётом различий в величинах относительной площади поверхности тела [4]. Во всех случаях минимальной дозой изучаемого диапазона являлась 1/2 от расчетного эквивалента средней терапевтической дозы (ЭСТД). В качестве максимальной дозы использовали удвоенный ЭСТД. α -ЛК (берлитион, “Berlin-Chemie”, Германия) вводили в дозах 25, 50 и 100 мг/кг. Эмоксипин (2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорид, Московский эндокринный завод) использовали в дозах 6,25, 12,5 и 25 мг/кг. Мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат, ООО МЦ “Эллара”, Москва) применяли в дозах 12,5; 25 и 50 мг/кг. Исследованные дозы 1,5 % раствора реамберина (N-(1-дезоксид-Д-глюцитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукцинат, ООО “НТФФ” “ПОЛИСАН”, Санкт-Петербург) составили 12,5; 25 и 50 мл/кг. Животные контрольных групп получали соответствующие объемы 0,9 % раствора NaCl.

Через 24 ч после введения изученных ЛС исследовали поведение животных в “открытом поле” [4] по показателям локомоции, исследовательско-ориентировочной активности, груминга и дефекации, считающейся вегетативным эквивалентом тревоги у крыс [2]. Примененный подход позволяет получить интегральную характеристику аффективного статуса грызунов, активность которых в “открытом поле” формируется как равнодействующая двух противоположных тенденций — страха незнакомого пространства и мотивации к его исследованию [2].

По завершении тестирования крыс в “открытом поле” оценивали их способность к выработке условного рефлекса активного избегания (УРАИ). В работе использовали вариант УРАИ, связанный с формированием навыка “избегания плаванием” за одну попытку [2]. О качестве формирования УРАИ судили по кратности снижения латентного периода избегания через 24 ч после обучающей попытки [8].

Сразу по окончании этологического исследования животных наркотизировали диэтиловым эфиром, декапитировали, получали кровь и извлекали головной мозг для последующего гистологического изучения. Уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови определяли спектрофотометрически с раздельной регистрацией липопероксидов в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта [4]. Результаты выражали в единицах индексов окисления (ед.и.о.) — E_{232}/E_{220} (относительное содержание диеновых конь-

югатов; ДК) и E_{278}/E_{220} (уровень кетодиенов и сопряженных триенов; КД и СТ). О состоянии антиокислительной защиты (АОЗ) судили по содержанию α -токоферола (α -ТК) и церулоплазмина (ЦП) в сыворотке крови. Концентрацию α -ТК определяли с использованием реактива Эммери-Энгель и поправкой на оптическое поглощение каротинов [11]. Уровень ЦП регистрировали модифицированным методом Ревина [9]. 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.

Образцы головного мозга выдерживали в 10 % растворе нейтрального формалина не менее двух недель и разделяли на отделы по методу J. Glovinsky и L. L. Iversen [12]. Учитывая особую уязвимость ростральных и диэнцефальных структур мозга при СД [13], для гистологического анализа отбирали участки первичной соматосенсорной коры (слои I – III и IV – VI поля Par 1), гиппокамп (поле CA 1) и гипоталамус (паравентрикулярное ядро) [14]. Гистологические срезы окрашивали по методу Ниссля для выявления нейронов, по методике Снесарева для выявления астроцитов и по технологии Мийагавы в модификации Александровой для выявления олигодендроцитов и микроглиоцитов. Для выявления липофусцина применяли окраску по Шморлю [10]. Морфометрический анализ гистологических препаратов проводили на микроскопе Leica DMRXA с помощью компьютерной программы ImageScore (Германия) в 10 полях зрения. Количество клеток всех изученных популяций рассчитывали на 1 мм² среза. В процессе морфометрического анализа нейронов дополнительно учитывали процентную долю площади клеток, занимаемую тигроидной зернистостью, а также определяли процентное содержание клеток, содержащих липофусцин. При изучении структур гиппокампа помимо подсчета общего количества нейронов проводили регистрацию их морфологически зрелых форм (пирамидных и корзинчатых клеток) с последующим вычислением их процентного и абсолютного содержания.

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 межгрупповых различий судили по критериям Манна — Уитни, Вальда — Вольфовица и Колмогорова — Смирнова. Изучение взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции по Спирмену (r_s). Проверку статистических гипотез выполняли при критическом уровне значимости $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что моделирование аллоксанового диабета приводит к неравномерному снижению содержания нейронов и глиоцитов в изученных структурах головного мозга крыс. У контрольных животных, получавших 0,9 % раствор NaCl вместо изученных ЛС, через 96 ч после введения аллоксана убыль нейронов отмечалась только в палео-

кортексе (табл. 1). Это касалось поля СА1 гиппокампа, где было зарегистрировано уменьшение процентного содержания пирамидных и корзинчатых нейронов на фоне одновременного нарастания доли липофусцинсодержащих нейроцитов, иллюстрирующих роль оксидативного стресса (ОС) в поражении “древней коры” при СД. Содержание глиальных клеток снижалось преимущественно в неокортексе (поле Par 1 соматосенсорной коры). Отмечена наиболее выраженная убыль олигодендроцитов в слоях коры I – III с $132,5 \pm 5,29$ (в контроле; $n = 34$) до $97,5 \pm 5,71$ на 1 мм^2 ($n = 32$; $p < 0,001$ по критерию Манна — Уитни) у крыс с аллоксановым диабетом и в слоях коры IV – VI с $143,79 \pm 5,25$ ($n = 34$) до $129 \pm 11,79$ на 1 мм^2 ($n = 32$; $p = 0,023$ по критерию Колмогорова — Смирнова). Количество других глиальных клеток снижалось только в поверхностных слоях неокортекса (I – III). Это проявилось уменьшением содержания астроцитов с $84,83 \pm 3,44$ (в контроле; $n = 34$) до $70,44 \pm 4,17$ на 1 мм^2 ($n = 32$; $p = 0,003$ по критерию Манна — Уитни) и микроглиоцитов с $48,9 \pm 1,94$ (в контроле; $n = 34$) до $34,62 \pm 2,06$ на 1 мм^2 ($n = 32$; $p < 0,001$ по критерию Манна — Уитни) у крыс с аллоксановым диабетом. Содержание нейронов и глиоцитов в паравентрикулярном ядре (ПЯ) гипоталамуса крыс с аллоксановым диабетом не изменилось в сравнении с интактными животными.

Изменения клеточного состава коры мозга крыс с аллоксановым диабетом развивались на фоне выраженной гипергликемии и гипертриглицеридемии (табл. 2). Однако в интегральной совокупности контрольных животных ($n = 32$) через 4 дня после введения аллоксана гликемия и триглицеридемия не коррелировали ни с одним из морфометрических показателей изученных отделов мозга. При этом установлено, что число олигодендроцитов в соматосенсорной коре снижалась по мере увеличения уровня вторичных продуктов ПОЛ в крови больных крыс. Это касалось изопропанолрастворимых КД и СТ, содержание которых отрицательно коррелировало с количеством клеток олигодендроглии I – III и IV – VI слоев поля Par 1 (соответственно, $r_s = -0,598$; $p = 0,04$ и $r_s = -0,637$; $p = 0,026$). Аналогичная зависимость прослеживалась между числом олигодендроцитов I – III слоев неокортекса и уровнем гептанрастворимых КД и СТ в крови больных животных ($r_s = -0,702$; $p = 0,011$). Результаты корреляционного анализа позволяют считать циркулирующие продукты ПОЛ значимыми факторами поражения глии в остром периоде аллоксанового диабета. В связи с этим особого внимания заслуживает анализ изменений содержания продуктов ПОЛ в крови больных животных. Несмотря на относительную стабильность показателей ПОЛ в отдельных сериях (табл. 2), в интегральной совокупности контрольных крыс с аллоксановым диабетом отмечалось слабовыраженное, но статистически значимое (по критерию Вальда — Вольфовица) нарастание уровня большинства изученных категорий липопероксидов. Это касалось достоверного по сравнению с интактными животными ($n = 34$) увеличения содержания гептанрастворимых ДК ($0,65 \pm 0,02$ ед.и.о. против $0,6 \pm 0,02$ ед.и.о.; $p < 0,05$), изопропанолрастворимых ДК ($0,57 \pm 0,02$ ед.и.о. против $0,56 \pm 0,02$ ед.и.о.; $p < 0,05$), а

также изопропанолрастворимых КД и СТ ($0,37 \pm 0,02$ ед.и.о. против $0,35 \pm 0,02$ ед.и.о.; $p < 0,05$). Исключение составили гептанрастворимые КД и СТ, уровень которых в остром периоде аллоксанового диабета снизился относительно интактных крыс ($0,11 \pm 0,02$ ед.и.о. против $0,13 \pm 0,01$ ед.и.о.; $p < 0,05$). По-видимому, данный сдвиг следует рассматривать как компенсаторную реакцию, направленную на ограничение ПОЛ-индуцированной убыли неокортикальных олигодендроцитов. Увеличение уровня большинства категорий продуктов ПОЛ в крови крыс с аллоксановым диабетом сопровождалось слабовыраженным, но достоверным (по критерию Колмогорова — Смирнова) уменьшением концентрации α -ТК ($18,45 \pm 0,79$ мкмоль/л против $19,04 \pm 0,63$ мкмоль/л у интактных животных; $p = 0,017$). При этом, значения токоферолемии отрицательно коррелировали с содержанием изопропанолрастворимых КД и СТ в крови больных животных ($r_s = -0,398$; $p = 0,024$). Данный факт укладывается в рамки представлений о системном ОС. Не исключено, что гипотокоферолемия в остром периоде аллоксанового диабета связана с воспалительным поражением печени и сопутствующим нарушением гепатотарной продукции холестерина-содержащих липопротеинов, в составе которых транспортируется α -ТК. О справедливости этого предположения свидетельствует снижение концентрации ОХС с $1,91 \pm 0,07$ ммоль/л (в интактном контроле; $n = 34$) до $1,81 \pm 0,20$ ммоль/л у животных с аллоксановым диабетом ($n = 32$; $p = 0,022$ по критерию Манна — Уитни).

Не меньшего внимания заслуживает анализ расстройств поведения и условнорефлекторного обучения в ранний период экспериментального СД. Через 96 ч после введения аллоксана у животных существенно снижалась двигательная и исследовательско-ориентировочная активность в “открытом поле”, а также уменьшался показатель качества формирования УРАИ (табл. 3). Корреляционный анализ, проведенный на интегральной совокупности контрольных крыс с аллоксановым диабетом, продемонстрировал обратную зависимость между анксиогенной дефекацией и числом олигодендроцитов I – III слоев неокортекса ($r_s = -0,744$; $p = 0,002$), а также между процентным содержанием корзинчатых нейронов поля СА1 и всеми видами активности в “открытом поле” ($r_s = -0,494$ — $-0,733$; $p = 0,044$ – $0,001$). Не исключено, что снижение аффективного напряжения и поведенческой активности больных животных способствует увеличению устойчивости головного мозга к гипоксии и за счет этого препятствует повреждению терминально дифференцированных клеток нейроэктодермального происхождения. Справедливость этого предположения иллюстрируется экспериментальными данными о росте устойчивости животных к острой гипоксической гипоксии в раннем периоде аллоксанового диабета [3]. Вполне возможно, что аллоксан-индуцированное воспалительное поражение поджелудочной железы и печени вызывает системный воспалительный ответ, сопровождающийся чрезмерной мобилизацией флогогенного потенциала микроглиоцитов и астроцитов с последующей гибелью этих клеток. Развивающийся на этом фоне ОС вызывает

диффузное поражение олигодендроглии, нарушает функциональное состояние нейронов и подавляет нейрогенез в гиппокампе. Негативные последствия активации глии в остром периоде аллоксанового диабета иллюстрируются отрицательной зависимостью качества формирования УРАИ от числа астроцитов в I – III слоях поля Раг 1 соматосенсорной коры ($r_s = -0,466$; $p = 0,025$). Полученные данные согласуются с представлениями о роли ОС и глияльной дисфункции в патогенезе диабетических нейропатий [1].

Однократное введение изученных ЛС оказало существенное корригирующее влияние на изменения клеточного состава коры мозга, расстройства поведения, условно-рефлекторного обучения и метаболизма в остром периоде аллоксанового диабета (табл. 1 – 3). В первую очередь это касается производного 3-оксипиридина — эмоксипина. Зависимость действия эмоксипина от дозы имела U-образный характер, который иллюстрируется наиболее выраженными эффектами его минимальной (1/2 ЭСТД) и максимальной (2 ЭСТД) дозировок. Только эти дозы эмоксипина достоверно уменьшали процентную долю липофусцин-содержащих нейронов поля СА1 гиппокампа (табл. 1) с одновременной коррекцией дефицита исследовательской и ориентировочной активности больных животных в “открытом поле” (табл. 3). Зависимость ноотропного эффекта эмоксипина от дозы тоже носила U-образный характер. Показатели качества формирования УРАИ у крыс, получавших минимальную и максимальную дозы эмоксипина, оказались выше соответствующего параметра интактных крыс, в то время как средняя доза эмоксипина лишь увеличивала его до уровня нормы. Полученные данные позволяют считать, что эмоксипин ограничивает развитие ОС в палеокортексе крыс с аллоксановым диабетом и за счет этого способствует нормализации их поведения и условнорефлекторного обучения. Следует добавить, что 1/2 ЭСТД эмоксипина увеличивал количество нейронов ПЯ до $444,13 \pm 16,01$ ($n = 11$) (против $371,36 \pm 44,17$ на 1 мм^2 у контрольных крыс с аллоксановым диабетом; $n = 11$; $p = 0,042$ по критерию Манна — Уитни), а 2 ЭСТД этого ЛС вызывал увеличение процентного содержания пирамидных нейронов поля СА1 (табл. 1). Однократное применение 1/2 ЭСТД и ЭСТД эмоксипина приводило к нарастанию площади тигроидной зернистости в палеокортикальных нейроцитах, что является признаком интенсификации синтеза белка в этих клетках. Относительно высокие дозы эмоксипина (ЭСТД и 2 ЭСТД) предотвращали убыль олигодендроцитов в гиппокампе крыс с аллоксановым диабетом. Средняя доза (ЭСТД) эмоксипина оказывала противоположное действие на число клеток олигодендроглии в ПЯ, количество которых снижалось до $224,95 \pm 16,27$ ($n = 11$) против $294,04 \pm 15,20$ на 1 мм^2 у крыс, не получавших препарат, $n = 11$; $p = 0,014$ по критерию Манна — Уитни. Церебропротекторное действие эмоксипина, реализуемое в основном на уровне “древней коры”, сопровождалось выраженной коррекцией груминга и анксиогенной дефекации во всем диапазоне изученных доз (табл. 3). Нейропротекторная активность эмоксипина не зависела от его влияния на системные расстройства метаболизма

в остром периоде аллоксанового диабета. Как видно (табл. 2), эмоксипин вызывал нормализацию только триглицеридемии при использовании единственной дозировки (ЭСТД), которая оказывала наименее выраженное влияние на морфометрические показатели мозга больных крыс (табл. 1) и их этологический статус (табл. 3).

Реамберин, так же как эмоксипин, оказывал наиболее выраженное нейропротекторное действие в отношении “древней коры” при введении в минимальной и максимальной дозах (табл. 1). Наиболее заметная коррекция нарушений клеточного состава поля СА1 палеокортекса была отмечена после введения 1/2 ЭСТД реамберина. Это проявилось почти двукратным снижением доли липофусцин-содержащих нейроцитов с одновременным нарастанием количества корзинчатых нейронов и микроглиоцитов. Кроме того, минимальная доза реамберина уменьшала относительную площадь тигроидной зернистости в нейронах ПЯ с $40,43 \pm 2,19\%$ ($n = 10$) до $30,46 \pm 3,15\%$ ($n = 10$; $p = 0,032$ по критерию Манна — Уитни) и вызывала нарастание числа микроглиоцитов в IV – VI слоях неокортекса с $44,2 \pm 5,82$ до $63,69 \pm 7,25$ на 1 мм^2 ($p = 0,047$ по критерию Манна — Уитни). В целом позитивный характер отмеченных сдвигов иллюстрируется динамикой показателей качества УРАИ и активности больных животных в “открытом поле” (табл. 3). Как видно, однократное введение 1/2 ЭСТД реамберина достоверно увеличивало ориентировочную и исследовательскую активность крыс, корригировало показатели их груминга, анксиогенной дефекации и способности к условнорефлекторному обучению. Максимальная доза реамберина оказывала менее выраженный церебропротекторный эффект, который проявился увеличением доли пирамидных нейронов и нарастанием числа олигодендроцитов в поле СА1 (табл. 1). Параллельно наблюдалось уменьшение числа астроцитов в ПЯ с $278,69 \pm 18,91$ ($n = 10$) до $223,41 \pm 14,34$ на 1 мм^2 ($n = 10$; $p = 0,032$ по критерию Манна — Уитни) и олигодендроцитов в I – III слоях новой коры с $104,55 \pm 9,87$ до $73,98 \pm 2,23$ на 1 мм^2 ($n = 10$; $p = 0,007$ по критерию Манна — Уитни). Отмеченные морфометрические изменения сопровождалась нормализацией показателей груминга и анксиогенной дефекации с одновременным развитием ноотропного эффекта (табл. 3).

Реамберин оказался единственным из изученных ЛС, средняя доза которого (ЭСТД) одновременно снижала гипергликемию и нормализовала триглицеридемию в остром периоде аллоксанового диабета (табл. 2). Данная дозировка реамберина вызвала наименее выраженные церебропротекторный и психотропный эффекты, которые проявились лишь увеличением числа олигодендроцитов в поле СА1 с одновременным снижением анксиогенной дефекации. Это не позволяет рассматривать нейропротекторное действие реамберина как следствие его позитивного влияния на системные расстройства углеводного и липидного обмена при экспериментальном СД. Более того, минимальная и максимальная дозы реамберина, вызвавшие наиболее существенную коррекцию клеточных популяций головного мозга крыс, их поведения и условнорефлекторного обучения, оказали неблагоприятное

Таблица 1. Влияние α -липовой кислоты, производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на морфометрические параметры поля СА1 гиппокампа крыс в остром периоде аллоксанового диабета ($M \pm m$)

Группа	Нейроны							Глиocyты		
	общее количество нейронов/мм ²	количество пирамидных клеток/мм ²	количество корзинчатых клеток/мм ²	пирамидные клетки, %	корзинчатые клетки, %	тигроидная зернистость, % от площади клетки	ЛФ-содержащие нейроны, %	количество астроцитов, мм ²	количество олигодендроцитов, мм ²	количество микроглиоцитов, мм ²
Эмоксилин										
Интактный контроль ($n = 11$)	1910,64 ± 262,01	344,79 ± 79,32	316,01 ± 72,09	20,60 ± 1,54	17,09 ± 1,18	37,72 ± 3,86	12,66 ± 1,31	132,31 ± 15,12	113,17 ± 8,35	65,32 ± 4,01
Аллоксан. диабет (контроль; $n = 11$)	2028,44 ± 65,82	263,33 ± 18,09	237,54 ± 11,75	14,38 ± 1,45*	14,04 ± 1,08	24,49 ± 2,01*	19,15 ± 1,33*	121,18 ± 7,30	89,07 ± 0,69*	60,28 ± 9,86
1/2 ЭСТД (6,25мг/кг; $n = 11$)	1899,94 ± 254,35	261,15 ± 25,91	214,31 ± 30,09	13,80 ± 1,04	17,11 ± 3,32	34,24 ± 1,59**	14,57 ± 0,97**	114,14 ± 13,15	176,77 ± 19,59	64,16 ± 1,29
1 ЭСТД (12,5 мг/кг; $n = 11$)	1902,79 ± 161,52	266,60 ± 47,23	251,05 ± 36,44	13,71 ± 1,92	17,38 ± 3,17	32,13 ± 2,76**	15,61 ± 1,64	106,00 ± 7,32	119,87 ± 14,02**	55,09 ± 3,78
2 ЭСТД (25 мг/кг; $n = 11$)	2344,20 ± 223,10	411,05 ± 64,89	338,25 ± 39,70	18,27 ± 1,28**	16,04 ± 1,26	34,39 ± 3,62	12,33 ± 0,85**	138,66 ± 14,93	166,67 ± 19,46**	72,90 ± 10,88
Реамберин										
Интактный контроль ($n = 10$)	2842,67 ± 46,23	537,14 ± 98,13	546,66 ± 78,21	18,61 ± 2,20	18,53 ± 2,08	26,59 ± 5,16	13,77 ± 0,99	80,53 ± 15,31	98,86 ± 3,18	45,54 ± 3,66
Аллоксан. диабет (контроль; $n = 10$)	1953,49 ± 64,91*	267,34 ± 34,59*	213,73 ± 15,15*	16,16 ± 3,01	14,27 ± 2,63	32,06 ± 2,58	18,28 ± 2,13*	135,88 ± 24,78	91,17 ± 2,48	36,21 ± 3,48
1/2 ЭСТД (12,5мл/кг; $n = 10$)	1986,71 ± 291,03	371,37 ± 95,98	387,27 ± 92,31**	19,59 ± 2,47	20,92 ± 2,03	31,01 ± 4,16	9,92 ± 1,69**	130,62 ± 28,27	124,87 ± 34,59	75,71 ± 11,77**
1 ЭСТД (25мл/кг; $n = 10$)	1936,25 ± 125,80	312,14 ± 8,12	221,73 ± 6,06	23,89 ± 5,45	17,58 ± 2,23	40,18 ± 9,40	18,66 ± 3,25	114,86 ± 6,81	123,37 ± 7,46**	44,14 ± 3,70
2 ЭСТД (50мл/кг; $n = 10$)	1622,95 ± 124,36	309,72 ± 5,06	246,85 ± 32,21	28,76 ± 2,24**	21,80 ± 2,13	34,66 ± 3,54	16,15 ± 3,97	131,33 ± 17,58	117,00 ± 4,78**	40,77 ± 2,69
Мексидол										
Интактный контроль ($n = 13$)	2083,49 ± 221,21	446,42 ± 103,93	368,37 ± 67,69	19,90 ± 2,81	17,52 ± 1,77	23,99 ± 2,25	12,95 ± 1,67	152,25 ± 35,39	105,78 ± 8,67	43,67 ± 7,76
Аллоксан. диабет (контроль; $n = 11$)	2409,86 ± 288,11	310,09 ± 50,91	303,92 ± 65,09	13,05 ± 1,86*	11,97 ± 1,38*	26,12 ± 4,83	19,77 ± 1,99*	131,22 ± 21,92	121,07 ± 12,79	44,83 ± 7,88
1/2 ЭСТД (12,5мг/кг; $n = 11$)	2644,01 ± 317,75	477,20 ± 56,80	487,95 ± 79,91	17,99 ± 1,34**	18,71 ± 1,13**	29,87 ± 6,18	17,10 ± 1,07	144,87 ± 13,80	155,95 ± 4,95	38,99 ± 1,24
1 ЭСТД (25 мг/кг; $n = 11$)	2155,41 ± 77,14	413,99 ± 127,89	389,99 ± 64,64	19,70 ± 6,87	18,36 ± 3,76	19,74 ± 3,43	13,62 ± 1,39**	136,60 ± 30,79	177,55 ± 61,56	61,38 ± 4,53
2 ЭСТД (50 мг/кг; $n = 11$)	2032,25 ± 672,66	461,40 ± 194,34	363,51 ± 169,28	20,54 ± 3,70	17,76 ± 1,94	22,93 ± 4,54	29,04 ± 6,24	130,08 ± 20,59	166,98 ± 21,60	53,25 ± 3,61
α-Липовая кислота										
Интактный контроль ($n = 13$)	2083,49 ± 221,21	446,42 ± 103,93	368,37 ± 67,69	19,90 ± 2,81	17,52 ± 1,77	23,99 ± 2,25	12,95 ± 1,67	152,25 ± 35,39	105,78 ± 8,67	43,67 ± 7,76
Аллоксан. диабет (контроль; $n = 11$)	2409,86 ± 288,11	310,09 ± 50,91	303,92 ± 65,09	13,05 ± 1,86*	11,97 ± 1,38*	26,12 ± 4,83	19,77 ± 1,99*	131,22 ± 21,92	121,07 ± 12,79	44,83 ± 7,88
1/2 ЭСТД (25 мг/кг; $n = 11$)	2234,52 ± 308,68	443,11 ± 50,57	362,74 ± 67,15	19,74 ± 2,38	15,43 ± 1,52	25,81 ± 5,24	17,68 ± 0,69	186,29 ± 35,55	150,58 ± 25,20	51,87 ± 7,52
1 ЭСТД (50 мг/кг; $n = 11$)	1725,50 ± 336,58	324,09 ± 101,74	196,31 ± 37,70	16,97 ± 2,99**	14,10 ± 1,71	32,53 ± 8,83	16,52 ± 0,95	111,65 ± 16,70	110,13 ± 14,86	43,48 ± 11,99
2 ЭСТД (100 мг/кг; $n = 11$)	2101,53 ± 300,49	287,79 ± 45,55	258,03 ± 32,90	12,61 ± 1,08	12,87 ± 1,17	20,48 ± 4,78	19,19 ± 1,62	228,29 ± 126,80	173,47 ± 31,73	38,96 ± 20,00

Примечания:1)* — $p < 0,05$ по сравнению с интактным контролем; ** — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой крыс с аллоксановым диабетом.2) Значимость межгрупповых различий оценивали с помощью непараметрических критериев Манна — Уитни и Колмогорова-Смирнова; полужирным шрифтом выделены параметры, по которым были установлены значимые ($p < 0,05$) межгрупповые различия.

действие на липидемию при аллоксановом диабете. Однократное введение 1/2 ЭСТД реамберина привело к достоверному нарастанию холестеринемии, а 2 ЭСТД

этого ЛС вызвал усугубление гипертриглицеридемии. Подобные дислипидемические эффекты курсового применения реамберина, продемонстрированные ранее в

Таблица 2. Влияние α -липовой кислоты, производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на гликемию, липидный обмен и показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в сыворотке крови крыс в остром периоде аллоксанового диабета ($M \pm m$)

Группа	Углеводный обмен	Липидный обмен		Перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита					
	глюкоза (ммоль/л)	ОХС (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)	ДК _[Г] (ед.и.о.)	КД и СТ _[Г] (ед.и.о.)	ДК _[И] (ед.и.о.)	КД и СТ _[И] (ед.и.о.)	α -ТК (мкмоль/л)	ЦП (мг/дл)
Эмоксипин									
Интактный контроль (n = 11)	4,61 ± 0,43	2,05 ± 0,14	0,71 ± 0,12	0,57 ± 0,04	0,17 ± 0,02	0,57 ± 0,02	0,40 ± 0,03	19,25 ± 0,55	42,46 ± 3,34
Аллоксан. диабет (контроль; n = 11)	17,77 ± 2,55*	1,63 ± 0,12*	0,90 ± 0,23	0,64 ± 0,03	0,13 ± 0,03	0,60 ± 0,03	0,42 ± 0,03	17,13 ± 0,69*	36,48 ± 6,19
1/2 ЭСТД (6,25 мг/кг; n = 11)	14,47 ± 2,88	1,69 ± 0,15	0,85 ± 0,30	0,64 ± 0,04	0,13 ± 0,04	0,65 ± 0,02	0,42 ± 0,03	16,37 ± 0,81	33,75 ± 4,62
1 ЭСТД (12,5 мг/кг; n = 11)	10,95 ± 2,93	1,70 ± 0,09	0,51 ± 0,08**	0,68 ± 0,04	0,18 ± 0,04	0,65 ± 0,04	0,46 ± 0,03	16,82 ± 0,77	35,15 ± 3,49
2 ЭСТД (25 мг/кг; n = 11)	11,05 ± 3,28	1,60 ± 0,14	0,67 ± 0,15	0,67 ± 0,04	0,18 ± 0,03	0,64 ± 0,03	0,47 ± 0,03	18,03 ± 0,76	40,69 ± 4,86
Реамберин									
Интактный контроль (n = 10)	4,55 ± 0,48	1,99 ± 0,13	0,70 ± 0,09	0,62 ± 0,04	0,17 ± 0,02	0,62 ± 0,01	0,40 ± 0,01	17,21 ± 0,54	39,50 ± 4,19
Аллоксан. диабет (контроль; n = 10)	15,79 ± 3,20*	1,74 ± 0,15	1,14 ± 0,17*	0,70 ± 0,03	0,16 ± 0,03	0,66 ± 0,02	0,45 ± 0,03	16,82 ± 0,51	28,39 ± 5,27
1/2 ЭСТД (12,5 мг/кг; n = 10)	7,91 ± 2,95	1,83 ± 0,28**	0,89 ± 0,39	0,63 ± 0,04	0,15 ± 0,03	0,63 ± 0,03	0,45 ± 0,03	17,69 ± 0,64	35,69 ± 4,40
1 ЭСТД (25 мг/кг; n = 11)	6,32 ± 1,23**	1,57 ± 0,13	0,41 ± 0,09**	0,64 ± 0,04	0,20 ± 0,03	0,65 ± 0,02	0,45 ± 0,02	17,48 ± 0,64	33,73 ± 4,75
2 ЭСТД (50 мг/кг; n = 11)	11,60 ± 2,83	1,95 ± 0,24	1,56 ± 0,84**	0,62 ± 0,04	0,18 ± 0,03	0,62 ± 0,03	0,47 ± 0,02	18,10 ± 1,15	32,69 ± 3,28
Мексидол									
Интактный контроль (n = 13)	4,33 ± 0,47	1,75 ± 0,10	0,42 ± 0,03	0,60 ± 0,05	0,05 ± 0,01	0,50 ± 0,04	0,26 ± 0,03	20,38 ± 1,53	35,21 ± 1,81
Аллоксан. диабет (контроль)	10,33 ± 1,84*	2,06 ± 0,56	0,74 ± 0,46*	0,62 ± 0,04	0,05 ± 0,01	0,45 ± 0,04	0,23 ± 0,02	21,25 ± 1,93	44,17 ± 3,95
1/2 ЭСТД (12,5 мг/кг; n = 11)	13,93 ± 2,88	1,89 ± 0,20	0,82 ± 0,44**	0,61 ± 0,04	0,04 ± 0,02	0,46 ± 0,05	0,22 ± 0,03	19,15 ± 1,09	37,39 ± 2,38
1 ЭСТД (25 мг/кг; n = 11)	8,19 ± 2,14	1,87 ± 0,15	0,43 ± 0,13**	0,66 ± 0,05	0,05 ± 0,02	0,44 ± 0,06	0,21 ± 0,03**	21,48 ± 1,51	37,05 ± 3,82
2 ЭСТД (50 мг/кг; n = 11)	11,46 ± 2,39	1,69 ± 0,12**	0,58 ± 0,18**	0,69 ± 0,05	0,10 ± 0,02**	0,58 ± 0,03**	0,27 ± 0,02	21,62 ± 2,26	41,83 ± 3,61
α-Липоевая кислота									
Интактный контроль (n = 13)	4,33 ± 0,47	1,75 ± 0,10	0,42 ± 0,03	0,60 ± 0,05	0,05 ± 0,01	0,50 ± 0,04	0,26 ± 0,03	20,38 ± 1,53	35,21 ± 1,81
Аллоксан. диабет (контроль; n = 11)	10,33 ± 1,84*	2,06 ± 0,56	0,74 ± 0,46*	0,62 ± 0,04	0,05 ± 0,01	0,45 ± 0,04	0,23 ± 0,02	21,25 ± 1,93	44,17 ± 3,95
1/2 ЭСТД (25 мг/кг; n = 12)	15,16 ± 3,62	1,88 ± 0,12	0,53 ± 0,09**	0,67 ± 0,04	0,06 ± 0,02	0,53 ± 0,04	0,22 ± 0,03	23,47 ± 1,95	38,12 ± 3,87
1 ЭСТД (50 мг/кг; n = 11)	11,23 ± 2,57	1,69 ± 0,12	0,33 ± 0,06**	0,63 ± 0,04	0,06 ± 0,01	0,53 ± 0,04	0,24 ± 0,02	21,19 ± 1,90	34,89 ± 2,76
2 ЭСТД (100 мг/кг; n = 10)	12,51 ± 3,26	1,70 ± 0,10**	0,56 ± 0,09**	0,63 ± 0,05	0,06 ± 0,02	0,53 ± 0,05	0,24 ± 0,03	22,86 ± 1,85	33,94 ± 4,14**

Примечания:

1) Содержание продуктов перекисного окисления липидов представлено в виде индексов окисления ДК — E₂₃₂/E₂₂₀; КД и СТ — E₂₇₈/E₂₂₀; α -ТК — содержание токоферола в сыворотке крови; ЦП — сывороточная концентрация церулоплазмينا.

2) Буквенные подиндексы (Г) и (И) обозначают, соответственно гептановую и изопропанольную фазы липидного экстракта.

3)* — $p < 0,05$ по сравнению с интактным контролем; ** — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой крыс с аллоксановым диабетом.4) Значимость межгрупповых различий оценивали с помощью непараметрических критериев Манна — Уитни, Вальда — Вольфовица, Колмогорова — Смирнова; полужирным шрифтом выделены параметры, по которым были установлены значимые ($p < 0,05$) межгрупповые различия.

Таблица 3. Влияние α -липовой кислоты, производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на поведение в “открытом поле” и формирование условного рефлекса активного избегания (УРАИ) у крыс в остром периоде аллоксанового диабета ($M \pm m$)

Группа	Горизонтальная активность (смена квадратов)	Ориентировочная активность (вертикальные стойки)	Исследовательская активность (выглядывания через отверстия)	Груминг	Дефекация	Условный рефлекс активного избегания
Эмоксипин						
Интактный контроль ($n = 11$)	45,36 \pm 3,50	22,27 \pm 1,68	18,55 \pm 1,56	2,81 \pm 0,40	1,82 \pm 0,52	3,21 \pm 0,56
Аллоксановый диабет (контроль; $n = 11$)	18,10 \pm 3,03*	7,82 \pm 1,42*	7,55 \pm 1,30*	1,27 \pm 0,33*	2,00 \pm 0,54*	1,69 \pm 0,21*
1/2 ЭСТД (6,25 мг/кг; $n = 11$)	29,27 \pm 4,67	15,36 \pm 1,47**	12,36 \pm 1,40**	1,82 \pm 0,35**	1,73 \pm 0,52**	6,04 \pm 1,70**
1 ЭСТД (12,5 мг/кг; $n = 11$)	24,82 \pm 3,97	12,36 \pm 1,69	11,36 \pm 1,83	2,00 \pm 0,50**	1,18 \pm 0,38**	3,76 \pm 0,71**
2 ЭСТД (25 мг/кг; $n = 11$)	33,64 \pm 4,64**	15,09 \pm 1,51**	13,18 \pm 1,39**	2,09 \pm 0,41**	1,18 \pm 0,35**	5,20 \pm 1,39**
Реамберин						
Интактный контроль ($n = 10$)	56,10 \pm 4,61	26,10 \pm 2,31	23,50 \pm 2,63	2,20 \pm 0,39	1,90 \pm 0,67	4,22 \pm 1,13
Аллоксановый диабет (контроль; $n = 12$)	20,70 \pm 6,26*	6,90 \pm 2,11*	7,30 \pm 1,79*	0,90 \pm 0,18*	2,70 \pm 0,50*	2,04 \pm 0,29*
1/2 ЭСТД (12,5 мг/кг; $n = 10$)	34,90 \pm 6,25	17,10 \pm 2,31**	15,10 \pm 2,09**	2,50 \pm 0,40**	1,80 \pm 0,33**	4,60 \pm 1,16**
1 ЭСТД (25 мг/кг; $n = 10$)	24,20 \pm 6,21	8,40 \pm 2,12	9,70 \pm 1,71	1,00 \pm 0,33	1,80 \pm 0,90**	3,29 \pm 0,96
2 ЭСТД (50 мг/кг; $n = 10$)	31,10 \pm 6,67	10,90 \pm 1,94	9,30 \pm 1,98	2,80 \pm 0,74**	2,00 \pm 0,56**	5,73 \pm 1,55**
Мексидол						
Интактный контроль ($n = 11$)	32,92 \pm 5,35	12,15 \pm 1,91	11,92 \pm 1,60	6,54 \pm 1,64	2,38 \pm 0,56	5,36 \pm 0,84
Аллоксановый диабет (контроль; $n = 10$)	18,00 \pm 4,53*	6,73 \pm 1,23*	5,87 \pm 1,13*	3,93 \pm 1,23*	2,07 \pm 0,51*	2,99 \pm 0,42*
1/2 ЭСТД (12,5 мг/кг; $n = 10$)	13,14 \pm 3,32	5,64 \pm 1,56**	5,50 \pm 1,46	2,07 \pm 0,45**	2,00 \pm 0,64	4,75 \pm 1,05
1 ЭСТД (25 мг/кг; $n = 12$)	13,46 \pm 3,05**	6,46 \pm 1,68**	5,38 \pm 1,13**	2,46 \pm 0,90**	2,15 \pm 0,60	7,00 \pm 1,25**
2 ЭСТД (50 мг/кг; $n = 10$)	11,92 \pm 2,44	7,58 \pm 0,91	6,33 \pm 1,25**	2,58 \pm 0,62**	2,42 \pm 0,66**	4,52 \pm 1,14
α-Липоевая кислота						
Интактный контроль ($n = 13$)	32,92 \pm 5,35	12,15 \pm 1,91	11,92 \pm 1,60	6,54 \pm 1,64	2,38 \pm 0,56	5,36 \pm 0,84
Аллоксановый диабет (контроль; $n = 15$)	18,00 \pm 4,53*	6,73 \pm 1,23*	5,87 \pm 1,13*	3,93 \pm 1,23*	2,07 \pm 0,51*	2,99 \pm 0,42*
1/2 ЭСТД (25 мг/кг; $n = 12$)	15,58 \pm 4,02	8,17 \pm 1,28	5,50 \pm 1,12	2,50 \pm 0,87**	2,83 \pm 0,53**	7,95 \pm 2,4**
1 ЭСТД (50 мг/кг; $n = 12$)	21,08 \pm 5,07	6,83 \pm 1,42	8,00 \pm 1,93	4,00 \pm 1,51	1,67 \pm 0,68**	6,41 \pm 2,42
2 ЭСТД (100 мг/кг; $n = 11$)	15,82 \pm 4,33	10,36 \pm 2,18	7,45 \pm 1,59	3,36 \pm 0,98**	2,00 \pm 0,75	5,91 \pm 1,73

Примечания:

1) В таблице представлены результаты регистрации актов поведенческой активности, полученные в течение десятиминутного наблюдения за животными в “открытом поле”; показатель анксиогенной дефекации представлен числом фекальных болюсов; показатель УРАИ представлен кратностью снижения латентного периода избегания через 24 ч после обучающей попытки.

2)* — $p < 0,05$ по сравнению с интактным контролем; ** — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой крыс с аллоксановым диабетом.

3) Значимость межгрупповых различий оценивали с помощью непараметрических критериев Манна — Уитни, Вальда — Вольфовица, Колмогорова — Смирнова; полужирным шрифтом выделены параметры, по которым были установлены значимые ($p < 0,05$) межгрупповые различия.

эксперименте и клинике [5, 8], рассматриваются как возможный результат нарушения клиренса атерогенных липопротеинов вследствие неферментного сукцинирования их апобелков.

Мексидол, являющийся одновременно производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты, оказывал нейро-

протекторное действие в относительно низких дозах (1/2 ЭСТД и ЭСТД). Однократное введение минимальной дозы этого ЛС корректировало снижение процентного содержания пирамидных и корзинчатых нейронов в гиппокампе крыс с аллоксановым диабетом (табл. 1). На этом фоне развивались слабвыраженное, но достовер-

ное усугубление гипертриглицеридемии (табл. 2), а также дефицита ориентировочной активности в “открытом поле” и груминга (табл. 3). Стоит заметить, что в интегральной совокупности контрольных крыс с аллоксановым диабетом, помимо снижения содержания пирамидных и корзинчатых нейронов в гиппокампе, была выявлена отрицательная корреляция между триглицеридемией и интенсивностью груминга ($r_s = -0,501$; $p = 0,003$). Известно, что угнетение груминга при экспериментальной воспалительной патологии направлено на сокращение потери воды и предотвращение олигемии. Не исключено также, что эскалация гипертриглицеридемии под действием 1/2 ЭСТД мексидола способствует дополнительно угнетению поведенческой активности, сопровождающемуся снижением церебральной потребности в кислороде и ограничением убыли высокодифференцированных нейроцитов палеокортекса (табл. 1).

Значительно более эффективной оказалось средняя доза мексидола. Как видно, однократное введение ЭСТД данного ЛС оказывало системное антиоксидантное действие, проявившееся параллельным снижением уровня изопропанолрастворимых КД и СТ в крови (табл. 2) и процентного содержания липофусцин-позитивных нейронов в поле СА1 аммонова рога (табл. 1). Уменьшение доли липофусцин-содержащих нейроцитов под действием ЭСТД мексидола сопровождалось наиболее заметными изменениями этологического статуса больных животных (табл. 3). Это проявилось не только дополнительным снижением двигательной и исследовательско-ориентировочной активности крыс, но и одновременным нарастанием качества формирования УРАИ. Кроме того, однократное введение ЭСТД мексидола вызывало значимую коррекцию триглицеридемии в остром периоде аллоксанового диабета (табл. 2).

Применение максимальной дозы мексидола оказалось менее эффективным, чем использование относительно низких доз этого ЛС. Несмотря на достоверное уменьшение триглицеридемии (табл. 2), исследовательской активности и груминга (табл. 3), введение 2 ЭСТД мексидола не вызвало ноотропного эффекта и коррекции морфологических сдвигов в изученных отделах головного мозга крыс с аллоксановым диабетом (табл. 1). При этом наблюдалось значимое усиление анксиогенной дефекации (табл. 3) с параллельным нарастанием содержания изопропанолрастворимых ДК и гептанрастворимых КД и СТ в крови больных животных (табл. 2). Данный факт укладывается в рамки представлений о прямой связи между психо-эмоциональным напряжением и интенсивностью ПОЛ [6]. Не исключено также, что изменение направленности ПОЛ-модулирующего действия мексидола при переходе от средней к максимальной дозе этого ЛС является частным проявлением “дозовой инверсии антиоксидантного эффекта”.

Препарат α -ЛК, считающийся эталонным средством лечения диабетических нейропатий [1], существенно уступал производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты по выраженности церебропротекторного действия при однократном введении. Ни одна из доз α -ЛК не оказала корректирующего влияния на прирост процентного со-

держания липофусцин-позитивных нейроцитов в гиппокампе и снижение числа глиоцитов в изученных структурах коры (табл. 1). Только средняя доза этого ЛС вызвала достоверный прирост процентной доли пирамидных нейронов в поле СА1 (табл. 1) и параллельное снижение анксиогенной дефекации (табл. 3). Введение 2 ЭСТД привело к значимому нарастанию числа астроцитов в ПЯ с $188,54 \pm 7,78$ ($n = 10$) до $231,03 \pm 11,85$ на 1 мм^2 ($n = 10$; $p = 0,016$ по критерию Манна — Уитни) с одновременным уменьшением интенсивности груминга (табл. 3). Наиболее выраженные психотропные эффекты вызвала минимальная доза α -ЛК, не оказавшая влияния на морфологические изменения в мозге крыс с аллоксановым диабетом. Как видно (табл. 3), однократное введение 1/2 ЭСТД α -ЛК привело к увеличению качества формирования УРАИ на фоне подавления груминга и усиления анксиогенной дефекации. По-видимому, известное позитивное влияние α -ЛК на энергетический обмен нервной ткани [1] способствовало улучшению функционального состояния мозга больных животных, но оказалось недостаточным для предотвращения гибели глиоцитов и накопления липофусцина в палеокортикальных нейронах. Вместе с тем, α -ЛК превосходила производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты по влиянию на нарушения липидного обмена при аллоксановом диабете. Это ЛС уменьшало уровень циркулирующих ТГ во всем диапазоне изученных доз, а в максимальной дозе — дополнительно снижало холестеринемиию (табл. 2).

Так же как производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты α -ЛК не повлияла на токоферолемиию при аллоксановом диабете (табл. 2). Однако, в отличие от эмоксипина, реамберина и мексидола, α -ЛК продемонстрировала способность модулировать систему АОЗ у больных животных. Это проявилось достоверным уменьшением концентрации ЦП в сыворотке крови через сутки после введения α -ЛК в максимальной дозе (табл. 2). Данный эффект следует считать негативным, т.к. содержание ЦП в крови контрольных крыс с аллоксановым диабетом отрицательно коррелировало с уровнем изопропанолрастворимых ДК ($r_s = -0,388$; $p = 0,028$) и прямо — с качеством формирования УРАИ ($r_s = 0,464$; $p = 0,009$). Выявленные корреляционные связи согласуются с представлениями о том, что ЦП играет значимую роль в системе АОЗ крови и обладает существенной антигипоксической активностью.

Совокупность полученных данных свидетельствует о том, что однократное введение оптимальных доз производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты препятствует поражению головного мозга крыс в остром периоде аллоксанового диабета. Церебропротекторная активность эмоксипина, реамберина и мексидола в значительной степени реализуется на уровне гиппокампа, где эти ЛС ограничивают накопление липофусцина в нейронах и/или способствуют увеличению содержания терминально дифференцированных клеток нейроэктодермального происхождения (олигодендроцитов, пирамидных и корзинчатых нейронов). Это сопровождается коррекцией нарушенной способности больных животных к условно-рефлекторному обучению. Церебропротекторное дей-

вие эмоксипина и реамберина связано с увеличением мотивации к исследованию незнакомого пространства в “открытом поле” и не зависит от влияния этих ЛС на расстройств углеводного и липидного обмена. Нейропротекторный эффект мексидола, наоборот, связан со снижением активности больных крыс в “открытом поле” и уменьшением уровня циркулирующих продуктов липидной перекисидации. Производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты существенно превосходят α -ЛК по выраженности нейропротекторного эффекта, но значительно уступают ей по гиполипидемическому действию в остром периоде аллоксанового диабета.

ВЫВОДЫ

1. Однократное введение производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипин, реамберин и мексидол) в оптимальных дозах, соответствующих терапевтическому диапазону для человека, препятствует поражению “древней коры” головного мозга крыс в остром периоде аллоксанового диабета.

2. Эмоксипин, реамберин и мексидол ограничивают накопление липофусцина в нейронах поля СА1 гиппокампа и/или способствуют увеличению содержания терминально дифференцированных клеток нейроэктодермального происхождения (олигодендроцитов, пирамидных и корзинчатых нейронов) в данной зоне палеокортекса.

3. Нейропротекторный эффект производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в отношении аммонова рога связан с коррекцией нарушенной способности крыс к условнорефлекторному обучению в остром периоде аллоксанового диабета.

4. Церебропротекторное и ноотропное действие эмоксипина и реамберина связано с увеличением мотивации к исследованию незнакомого пространства в “открытом поле” и не зависит от их влияния на расстройство углеводного и липидного обмена.

5. Церебропротекторный и ноотропный эффекты мексидола связаны с усугублением дефицита активности больных крыс в “открытом поле” и уменьшением уровня циркулирующих продуктов липидной перекисидации.

6. Производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты существенно превосходят α -липоевую кислоту по выраженности нейропротекторного эффекта, но значительно уступают ей по гиполипидемическому действию в остром периоде аллоксанового диабета.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремская, *Лечение сахарного диабета и его осложнений*, Медицина, Москва (2005).
2. Я. Буреш, О. Бурешова, Дж. П. Хьюстон, *Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения*, Высшая школа, Москва (1991).
3. И. А. Волчегорский, О. Л. Колесников, В. Э. Цейликман, *Пробл. эндокринолог.*, № 5, 42 – 44 (1998).
4. 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).
5. И. А. Волчегорский, М. Г. Москвичева, Е. Н. Чашина, *Тер. арх.*, 77(10), 10 – 15 (2005).
6. И. А. Волчегорский, Н. В. Местер, О. Г. Зотова, *Журн. неврол. и психиатр.*, 106(9), 12 – 16 (2006).
7. И. А. Волчегорский, Н. В. Местер, *Клин. мед.*, № 2, 40 – 45 (2007).
8. И. А. Волчегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко, *Пробл. эндокринолог.*, 56(2), 27 – 35 (2010).
9. В. Г. Колб, В. С. Камышников, *Клиническая биохимия*, Минск (1976).
10. А. Г. Сапожников, А. Е. Доросевич, *Гистологическая и микроскопическая техника: Руководство*, САУ, Смоленск (2000).
11. В. Б. Спиричев, И. И. Матусис, Л. М. Бронштейн, *Экспериментальная витаминология: справочное руководство*, Минск (1979).
12. J. Glowinski, L. L. Iversen, *J. Neurochem.*, № 13, 655 – 669 (1966).
13. С. Т. Kodl, Е. R. Seaquist, *Endocrine Reviews*, 29(4), 494 – 511 (2008).
14. G. Paxinos, *The Rat Nervous system*, Third ed., Sydney (2004).
15. A. I. Vinik, D. Ziegler, *Circulation*, № 115, 387 – 397 (2007).

Поступила 13.09.10

CEREBROPROTECTIVE EFFECT OF 3-OXYPYRIDINE AND SUCCINIC ACID DERIVATIVES IN ACUTE PHASE OF ALLOXAN-INDUCED DIABETES MELLITUS IN RATS

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

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

The effects of original domestic derivatives of 3-oxypyridine and succinic acid (emoxipine, reamberin, and mexidol) on cellular composition of cortical and diencephalic structures in rat brain were studied in parallel with monitoring of behavioral, conditional learning, and metabolic disorders in acute phase of alloxan-induced diabetes in rats. The efficiency of 3-oxypyridine derivatives was compared to the results of α -lipoic acid administration. Single administration of emoxipine, reamberin, and mexidol in optimal doses prevented lipofuscin deposition in CA1 field neurocytes in hippocampus and/or increased the amount of terminally differentiated cells of neuroectodermal lineage (oligodendrocytes, pyramid and basket cells) in this zone of paleocortex. Concurrently conditional learning capacity in morbid animals was restored. The cerebroprotective and nootropic effects of emoxipine and reamberin were associated with increased exploration motivation in the open field and were independent of their effects on carbohydrate and lipid metabolism dysfunction. On the contrary, the neuroprotective and nootropic effects of mexidol were associated with additional inhibition of morbid rat activity in the open field and a decrease in the level of circulating products of lipid peroxidation. It is established that 3-oxypyridine and succinic acid derivatives significantly exceed α -lipoic acid in terms of neuroprotective effects but exhibit significantly lower hypolipidemic activity in acute phase of alloxan diabetes.

Key words: Alloxan-induced diabetes, 3-oxypyridine and succinic acid derivatives, cerebroprotective effect